Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 268620 0000 0000	2015-11-10 16:47:37	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 319
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	122344	$ 420350.0	
Pago #2	122345	$ 83150	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SUMINISTRO TÓPICO DE PROSTAGLANDINAS A LA GRASA SUBCUTÁNEA

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	TOPOKINE THERAPEUTICS INC.	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	241 Nahanton Street Newton, MA 02459	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MASSACHUSETTS - NEWTON

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1036171-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	TOPOKINE THERAPEUTICS INC.	NN	1036171

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Michael S SINGER	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	241 Nahanton Street Newton, MA 02459	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MASSACHUSETTS - NEWTON

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5 Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	SINGER Michael S	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2.	KALAYOGLU Murat V	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

6 Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	241 Nahanton Street Newton, MA 02459
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MARYLAND	SILVER SPRING	1108 Woodside Parkway Silver Spring, MD 20910

7 Datos del Representante Legal / Apoderado

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/037512	**Fecha Solicitud:**	09/05/2014
Número Publicacion:	WO2014/183045	**Fecha Publicacion:**	13/11/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/822,139	10/05/2013

10	**Reivindicaciones**			
Número reivindicaciones:	19	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SUMINISTRO TÓPICO DE PROSTAGLANDINAS A LA GRASA SUBCUTÁNEA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud de patente provisional E.U.A. U.S.S.N. No. 61/822,139, presentada el 10 de mayo de 2013, cuyo contenido completo se incorpora en la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para suministrar tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de receptor de prostaglandina FP (un compuesto PFPRA) a tejido adiposo debajo de la piel. El efecto terapéutico es, por ejemplo, la reducción de exceso de grasa bajo la piel, por ejemplo, la piel de la cara, párpados, cuello, mentón, región submentoniana, extremidades, pecho, abdomen, caderas, etc. Más específicamente, la invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden un compuesto PFPRA y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), opcionalmente además que comprende una base de ungüento tal como una base de hidrocarburos (por ejemplo, petrolato), y/u opcionalmente además que comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). La invención además se refiere a métodos que comprenden la aplicación de la(s) composición(es) mencionada(s) anteriormente a la piel. La invención además se refiere a procedimientos para la fabricación de la(s) composición(es) ante(s) mencionada(s).

Experimentalmente, en comparación con una amplia gama de otras composiciones probadas, las composiciones descritas aquí demuestran eficacia excepcional y sorprendente en el suministro de ciertos compuestos PFPRA a través de la piel *in vitro*, en el suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva de grasa debajo de la piel *in vivo*, o en la reducción de grasa subcutánea *in vivo*. En teoría, esta sorprendente eficiencia se podría deber a la similar estructura y polaridad entre el compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost) y el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), como se describe aquí. Las composiciones son no irritantes, bien toleradas y estéticamente agradables. Como una ventaja adicional, se consideran adecuadas para la aplicación a la cara, párpados y/o piel periorbitaria. Además, las composiciones son estables y pueden ser fabricadas fácilmente, cuando sea necesario en forma estéril.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El exceso de grasa corporal es una causa importante de enfermedad en humanos, discapacidad y alteración estética. Para muchas personas el exceso de grasa corporal es también una fuente de angustia psicosocial y autoestima reducida.

El exceso de grasa corporal puede ser difuso o concentrado en una porción(es) particular(es) del cuerpo. De particular importancia es el exceso de grasa corporal de la cara, por ejemplo, de los párpados, mentón o papada. Otros sitios importantes del exceso de grasa corporal pueden incluir, por ejemplo, brazos, abdomen, nalgas, caderas, pecho, muslos y cuello. El exceso de grasa corporal también puede involucrar el tejido mamario excesivo en una mujer o un hombre, es decir, ginecomastia. El exceso de grasa corporal puede ser ubicado dentro o cerca de los párpados, y el tratamiento tópico de dicha grasa requiere una composición que es segura para la aplicación cerca de los ojos, es decir, una formulación compatible oftálmica y/u oftálmicamente compatible. Las acumulaciones locales de grasa corporal pueden resultar de factores constitucionales, enfermedad, estado hormonal, o como efectos secundarios de la medicación u otras sustancias. Incluso en la ausencia de enfermedad, las consideraciones cosméticas se aplican a los individuos que no obstante perciben un exceso de grasa y desean que se corrija. Por ejemplo, exceso de grasa submentoniana, comúnmente conocida como "papada", no se considera una enfermedad; sin embargo, las personas con exceso de grasa submentoniana a menudo parecen menos atractivos y menos jóvenes, y pueden tener baja autoestima como resultado. Asimismo, un individuo puede tener exceso de grasa subcutánea en el abdomen anterior, exceso de grasa subcutánea en el abdomen oblicuo, por ejemplo, por encima de las crestas ilíacas ("llantitas"), exceso de grasa del pecho, exceso de grasa de mama, exceso de grasa de nalgas, exceso de grasa de caderas, exceso de grasa del muslo, exceso de grasa de pierna, exceso de grasa del brazo, exceso de grasa de pecho, exceso de grasa de cuello, etc.

Un número de condiciones médicas se considera que son causas de exceso de grasa corporal. Los ejemplos incluyen obesidad inducida por medicamentos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad de ovario poliquístico, depresión, atracones, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona de crecimiento, resistencia a la hormona de crecimiento y deficiencia o resistencia de leptina. La desfiguración de depósitos de grasa regional en exceso, por ejemplo grasa dorsocervical en exceso, puede encontrarse en condiciones tal como lipodistrofia por VIH, síndrome de Cushing y síndrome de pseudo-Cushing (es decir, síndrome característico de exceso de grasa corporal y otros hallazgos debido a niveles excesivos de corticosteroides endógenos o exógenos), lipodistrofias adquiridas, lipodistrofias familiares, lipoma, lipomatosis y enfermedad de Madelung.

Los medicamentos conocidos por causar exceso de grasa corporal incluyen cortisol y análogos, otros corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, inhibidores de la reabsorción de serotonina selectiva, anticonceptivos orales, insulina, risperidona, clozapina y tiazolidinadionas.

Los cambios en el estado hormonal, incluyendo los cambios fisiológicos tal como el embarazo o la menopausia, pueden causar exceso de grasa corporal en un sujeto. Dejar de fumar comúnmente conduce a aumento de peso y exceso de grasa corporal. El trauma puede favorecer la acumulación de exceso de grasa corporal en virtud de la inmovilidad o desuso de una extremidad. Los problemas similares pueden afectar a un sujeto que está inmovilizado, por ejemplo debido a una lesión. Algunos tumores, por ejemplo, lipomas y liposarcomas, se caracterizan por colecciones locales de células de grasa. La lipomatosis es cualquier condición caracterizada por la formación de los lipomas múltiples en el cuerpo, por ejemplo, lipomatosis múltiple familar dolorosis adiposis (enfermedad de Dercum), lipomatosis pélvica, etc.

Incluso en ausencia de patología subyacente, un individuo puede tener preocupaciones cosméticas sobre depósitos locales o difusos de la grasa corporal. Estos pueden atribuirse generalmente a factores constitucionales o hereditarios, historia del desarrollo, edad, sexo, dieta, consumo de alcohol u otros componentes de estilo de vida. Los individuos en tales circunstancias comúnmente desean reducir la cantidad de grasa en la cara, párpados, mentón, brazos, cuello, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos y/o piernas. En algunos casos un exceso local de grasa puede ser debido a prolapso de grasa, desplazamiento y/o migración, como en el prolapso de grasa orbitaria relacionada con la edad o descendiente de las almohadillas de grasa malares. Oftalmopatía de Graves (enfermedad de los ojos relacionada con tiroides) es una condición que puede ser tratada mediante la reducción del volumen de la grasa orbital.

Un número de métodos se han desarrollado para reducir o eliminar el exceso de grasa corporal. Es útil clasificar estos métodos como extractivos, metabólicos, o adipolíticos. Los métodos extractivos, tal como lipoplastia (por ejemplo, liposucción) o escisión local, son métodos por el que la grasa se elimina físicamente de las áreas de interés. Dichos métodos son costosos y pueden implicar cicatrices, deformidad postquirúrgica o regresión, malestar, infección y otras reacciones adversas.

En contraste con los métodos de extracción, métodos metabólicos, que incluyen medicaciones sistémicas, suplementos nutricionales, dispositivos y ejercicio u otro tratamiento del cuerpo, tratan de modificar el metabolismo del sujeto (por ejemplo, ya sea consumo calórico, gastos o ambos) tal que el sujeto incurre en una pérdida neta de grasa. Una desventaja es que estos métodos por lo general no pueden dirigirse a una parte particular del cuerpo. Otro inconveniente es la pérdida concomitante potencial de agua, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Además, los medicamentos para la dieta tradicional pueden tener efectos secundarios no deseados,

por ejemplo palpitaciones, temblor, insomnio y/o irritabilidad en un sujeto que utiliza estimulantes como supresores del apetito. A pesar del valor saludable, los métodos metabólicos tradicionales de dieta y ejercicio no son prácticos para todo el mundo.

Los métodos adopolíticos pretenden causar ruptura de los adipocitos y/o sus contenidos de lípidos. Por ejemplo, los depósitos de grasa pueden reducirse por la exposición a temperatura fría o al desoxicolato, un solubilizante que lisa las membranas celulares y resulta en necrosis local. Los inconvenientes de estos métodos pueden incluir pobre discriminación entre los tejidos adiposos y otros tejidos cercanos, barreras para el suministro que requiere agujas hipodérmicas o equipo especial, y los efectos adversos tal como necrosis, inflamación y dolor.

Los compuestos de las clases del agonista del receptor de prostaglandina FP (compuesto PFPRA), por ejemplo, latanoprost y tafluprost, pueden ser administrados a la piel para reducir localmente el tejido adiposo bajo la piel, es decir, la grasa subcutánea. Véase, por ejemplo, Patente de E.U.A. 8,426,471 y Publicación de E.U.A. No. 2010/0234466, incorporada aquí mediante referencia. El desarrollo de suministro tópico del compuesto PFPRA posee importantes desafíos ya que el suministro a la grasa subcutánea comprende el suministro a través del estrato córneo, epidermis, dermis y microcirculación dérmica, y en la grasa posterior.

Por ejemplo, la piel, en particular el estrato córneo, presenta una formidable barrera física a la penetración del fármaco. Véase, por ejemplo, Dayan N, Delivery Systems Design in Topically applied formulations: An Overview, en Rosen M, Delivery Systems Handbook for Personal Care and Cosmetics products, William Andrew, 2005, pp. 103-104. Para cualquier fármaco particular, la formulación debe seleccionarse empíricamente. La formulación debe ser físicamente y químicamente compatible con el fármaco.

Además, siempre que una formulación permita que un fármaco atraviese la piel, para llegar a la grasa subcutánea debe también evitar lo que se conoce como la "condición hundida" de la circulación cutánea. Véase, por ejemplo, Dayan N, Delivery Systems Design in Topically applied formulations: An Overview, en Rosen M, Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products, William Andrew, 2005, pp. 103-104; Kao J, In Vitro Assessment of Dermal Absorption, in Hobson DW, Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods, CRC Press, 1991, pp. 272-273. Ya que la dermis es invertida por una red de capilares con flujo sanguíneo rápido, para cualquier soluto (por ejemplo, fármaco) que penetra en la dermis, se crea un amplio gradiente de concentración entre la piel y el torrente sanguíneo. Así, hay una fuerte tendencia para fármacos que penetran en la dermis para difundir rápidamente este gradiente en el torrente sanguíneo. Este fenómeno de hundimiento favorece el suministro sistémico (por ejemplo, en el torrente sanguíneo, como con un parche de nicotina), pero socavan los intentos de suministro local (por ejemplo, a la grasa subcutánea, como en la presente invención). Ningún método de razonamiento o predicción está disponible en la

técnica para sugerir que las formulaciones, si las hay, pueden eludir la condición de hundimiento. Por lo tanto, la persona con experiencia debe buscar dichas formulaciones empíricamente, y sin conocimiento previo tal que dicha formulación aún existe.

La formulación debe tener también un perfil de exposición del fármaco sistémico favorable, por ejemplo, que evita excesivos niveles de fármaco en el torrente sanguíneo. Este requisito se hace más difícil por la condición de hundimiento.

Adicionalmente, la formulación debe suministrar el ingrediente activo con eficiencia razonable. Una medida de eficiencia es la capacidad de minimizar la concentración del ingrediente activo en el producto acabado y aún mantener el efecto terapéutico deseado. Esto tiene implicaciones para fabricación, costo de bienes y seguridad y tolerabilidad locales. Otra medida de la eficiencia es la capacidad para minimizar la frecuencia de dosis y todavía mantener el efecto terapéutico deseado, que tiene implicaciones para la comodidad paciente y comercialización de producto.

Así, la formulación debe causar poca o ninguna irritación de la piel. Si se aplica a la piel cerca del ojo, por ejemplo, el párpado, la formulación es considerada una formulación oftálmica. Por lo general, una formulación oftálmica debe ser estéril, por ejemplo, de acuerdo con el capítulo <71> de la farmacopea de E.U.A. Preferiblemente, una formulación oftálmica debe también ser libre o esencialmente libre de endotoxinas bacterianas, por ejemplo de acuerdo con el capítulo <85>de la farmacopea de E.U.A., por ejemplo, un nivel de endotoxina de < 10 EU (unidades de endotoxina) por gramo de composición. Si se aplica a la piel cerca del ojo, la formulación debe ser oftálmicamente compatible, es decir, la formulación no debe causar irritación ocular clínicamente significativa y no debe ser tóxica para el ojo, por ejemplo, la superficie ocular, por ejemplo, la córnea. La potencial irritación y toxicidad ocular se estudian empíricamente por modelos preclínicos estándar y en ensayos en humanos. Aunque la irritación potencial de la piel o los ojos de los ingredientes inactivos individuales se conoce generalmente, las combinaciones de ingredientes activos e inactivos pueden causar irritación inesperada, que debe ser probada empíricamente.

Además, la formulación debe poseer otras cualidades necesarias para hacer una formulación tópica y comercializarlos con los consumidores: facilidad de fabricación, estabilidad física y química y aspecto comercialmente aceptable, olor y cualidades táctiles.

Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas composiciones para suministrar tópicamente un compuesto PFPRA de tejido adiposo bajo la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha descubierto experimentalmente que ciertas composiciones tópicas que comprenden un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) y ciertos ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) proporcionan el suministro excepcionalmente eficiente del compuesto y su metabolito activo en la grasa subcutánea, y así tienen usos particulares y ventajas, como se describe aquí. En teoría, esta eficiencia se podría deber a la similar estructura y polaridad entre el compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) y el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), como se describe aquí.

Así, en un aspecto, se proporciona una composición útil en la reducción de la grasa subcutánea que comprende un compuesto PFPRA, por ejemplo latanoprost o tafluprost y un éster de ácido graso, por ejemplo, miristato de isopropilo. En ciertas modalidades, la concentración del compuesto PFPRA en la composición es entre aproximadamente 0.0001 por ciento a aproximadamente 1% en peso, como una proporción del peso total de la composición, por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 por ciento y aproximadamente 0.5 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.01 por ciento y aproximadamente 0.1 por ciento en peso de la composición final. En algunas modalidades, la concentración final del éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) es de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente 10 por ciento en peso de la composición. En ciertas modalidades, la composición además comprende una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato. En algunas modalidades, la concentración final de la base de ungüento es entre aproximadamente 50 por ciento y aproximadamente 99 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas modalidades, la concentración final de alcohol orgánico es entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 50 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición no es una emulsión. En algunas modalidades, la composición es inmiscible en agua. En algunas modalidades, la composición es una composición oftálmica y oftálmicamente compatible. En algunas modalidades, la composición es estéril.

En otro aspecto, se proporciona un método para reducir grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar tópicamente una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad del mismo. En ciertas modalidades, el método es un método terapéutico. En otras modalidades, el método es un método cosmético.

En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de reducción de grasa corporal en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para reducir la grasa corporal en un sujeto.

En otro aspecto, se proporciona una composición para el uso en la reducción de grasa en un sujeto que sufre de esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar a un párpado del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en su necesidad. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto.

En todavía otro aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición tal como se describe aquí y las instrucciones de uso.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas de manera estéril, por el que la composición es estéril, libre de endotoxina y oftálmicamente compatible, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril, que comprende los pasos de disolución de un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) en un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; la microfiltración de la solución para hacer un filtrado; y que combina el filtrado con una base de ungüento (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato). En ciertas modalidades, el método además comprende disolver el conservador (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo).

Otros objetos y ventajas llegarán a ser aparentes a aquellos con experiencia en la técnica de la consideración de la subsiguiente descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 representa los modelos moleculares tridimensionales de miristato de isopropilo y latanoprost en conformaciones minimizadas de energía (resuelto en vacío). Los átomos de carbono se muestran en gris y los átomos de oxígeno en rojo; los hidrógenos no se muestran. Las distancias medidas de extremo a extremo (entre centros de átomo pesado) son 19.9 Å para miristato de isopropilo y 17.7 Å para latanoprost.

Definiciones

Definiciones químicas

Definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos son identificados de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry y Physics, 75a Ed, dentro de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los radicales y reactividad funcional específica, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5a Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos somo los descritos en este documento pueden constar de uno o más centros asimétricos y así pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos descritos aquí pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico o pueden estar en la forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas modalidades, los compuestos tal como se describen aquí son compuestos enantiopuros. En ciertas de otras modalidades, las mezclas de estereoisómeros se proporcionan.

Además, ciertos compuestos, como se describen aquí pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como el isómero cis o trans, o E o Z, a menos que se indique lo contrario. La invención comprende adicionalmente los compuestos como isómeros individuales substancialmente libre de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

Los términos "enriquecido enantioméricamente", "enantioméricamente puro" y "no racémico", usados indistintamente aquí, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de un enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, mayor de 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del (S)-enantiómero, medios para la preparación del compuesto que tiene más de 50% en peso de (S)-enantiómero en relación con (R)-enantiómero, más preferiblemente al menos 75% en peso, y aún más preferiblemente al menos 80% en peso. En algunas modalidades, el enriquecimiento puede ser mucho mayor de 80% en peso, proporcionando una preparación "substancialmente enantioméricamente enriquecida", "substancialmente enantioméricamente pura" o "substancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos

un 85% en peso de un enantiómero en relación con el otro enantiómero, más preferiblemente al menos 90% en peso y aún más preferiblemente al menos 95% en peso. En modalidades preferidas, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una mayor potencia con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que hace la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros pueden ser aislados de mezclas por métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o enantiómeros preferidos pueden prepararse por síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates y Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Cuando se enlista un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo "$C_{1–6}$ alquilo" pretende abarcar, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, $C_{1–6}$, $C_{1–5}$, $C_{1–4}$, $C_{1–3}$, $C_{1–2}$, $C_{2–6}$, $C_{2–5}$, $C_{2–4}$, $C_{2–3}$, $C_{3–6}$, $C_{3–5}$, $C_{3–4}$, $C_{4–6}$, $C_{4–5}$, y $C_{5–6}$ alquilo.

Como se usa aquí, alifático se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o carbociclilo, como se define aquí

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-2}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("C_1 alquilo"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo de C_{2-6}"). Ejemplos de grupos alquilo de $C_{1–6}$ incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n–propilo (C_3), isopropilo (C_3), n–butilo (C_4), terc–butilo (C_4), sec–butilo (C_4), iso–butilo (C_4), n–pentilo (C_5), 3–pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3–metilo–2–butanilo (C_5), amilo tertiario (C_5), y n–hexilo (C_6). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo es independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo substituido") son sustituidos con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo no sustituido de C_{1-6} (*por ejemplo,* $–CH_3$). En ciertas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo de C_{1-6} sustituido.

Como se utiliza en este documento "perhaloalquilo" o "haloalquilo sustitutido" como se define en este documento se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono

donde todos los átomos de hidrógeno son cada uno halógeno independientemente reemplazado, por ejemplo, seleccionado de fluoro, bromo, cloro o yodo ("perhaloalquilo de C_{1-10}"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("C_{1-6} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("perhaloalquilo de C_{1-5}"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("C_{1-4} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("C_{1-3} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("C_{1-2} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con fluoro. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con cloro. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CCl_3$, $–CFCl_2$, $–CF_2Cl$, y lo similar.

Como se utiliza en este documento, "alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con un átomo de oxígeno, en donde el punto de conexión es el átomo de oxígeno. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("alquiloxi de C_{1-6}"). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquiloxi de C_{1-4}"). Ejemplos de grupos alcoxi de $C_{1–4}$ incluyen metoxi (C_1), etoxi (C_2), propoxi (C_3), isopropoxi (C_3), butoxi (C_4), *terc*–butoxi (C_5) y lo similar. Ejemplos de grupos alquiloxi de $C_{1–6}$ incluyen los grupos alquiloxi de $C_{1–4}$ antes mencionados así como pentiloxi (C_5), isopentiloxi (C_5), neopentiloxi (C_5), hexiloxi (C_6) y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un radical alquilo es independientemente no sustituido (un "alquiloxi no sustituido") o sustituido (un "alquiloxi sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquiloxi es un alquiloxi de C_{1-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquiloxi es un alquiloxi de C_{1-6} sustituido.

Como se usa aquí, "alquilcarboxi" se refiere a un grupo de la fórmula $–C(=O)OR^a$ en donde R^a es un grupo alquilo como se define aquí. En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-6}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-5}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-4}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-3}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-2}"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia del alquilo del grupo alquilcarboxi es independientemente no sustituido (un "alquilcarboxi no sustituido") o sustituido (un "alquilcarboxi sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquilcarboxi es un alquilcarboxi de C_{1-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquilcarboxi es un alquilcarboxi de C_{1-6} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno

o más enlaces dobles carbono-carbono ("alquenilo de C_{2-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo de C_2"). El uno o más enlaces dobles carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–4}$ incluyen etenilo (C_2), 1–propenilo (C_3), 2–propenilo (C_3), 1–butenilo (C_4), 2–butenilo (C_4), butadienilo (C_4), y lo similar. Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–6}$ incluyen los grupos antes mencionados $C_{2–4}$ alquenilo tal como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenilo es independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-6} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono ("alquinilo de C_{2-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo de C_2"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminal (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo de $C_{2–4}$ incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1–propinilo (C_3), 2–propinilo (C_3), 1–butinilo (C_4), 2–butinilo (C_4) y lo similar. Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–6}$ incluyen los grupos antes mencionados $C_{2–4}$ alquinilo así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6), y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo es independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es un alquinilo de C_{2-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es un alquinilo de C_{2-6} sustituido.

Como se utiliza en este documento, un "hidrocarburo saturado o no saturado acíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente uno o más dobles o enlaces triples

carbono – carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo está saturado. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo es insaturado y contiene uno o más enlaces dobles o triples carbono – carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-10 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene de 1-5 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-4 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-3 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-2 átomos de carbono.

Como se usa aquí, "carbociclilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-7}") y cero heteroátomos en el sistema del anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-6}"). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-6}"). Grupos carbociclilo ejemplares incluyen $C_{3–7}$, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), y lo similar. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es ya sea un monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (*por ejemplo,* que contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono–carbono. "Carbociclilo" también incluye los sistemas de anillo en donde el anillo carbociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en el anillo carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos continua para designar el número de carbono en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo carbociclilo es independientemente no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes como se describe aquí. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de $C_{3–10}$ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de $C_{3–10}$ sustituido.

En algunas modalidades, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{3-7}"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{3-6}"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{5-6}"). Ejemplos de grupos $C_{5–6}$ cicloalquilo incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_5). Ejemplos de grupos $C_{3–6}$ cicloalquilo incluyen los grupos antes mencionados $C_{5–6}$ cicloalquilo así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Ejemplos de grupos cicloalquilo de $C_{3–7}$ incluyen los grupos cicloalquilo de $C_{3–6}$ antes mencionados, así como cicloheptilo (C_7). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de

un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo de C_{3-7} sustituido.

Como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, "heterociclilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático de 3 a 8 no aromático con átomos de carbono del anillo y 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre "(heterociclilo de 3 a 8 miembros). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser ya sea monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (*por ejemplo,* un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono–carbono. Los sistemas de anillo de heterociclilo policíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas del anillo en donde el anillo heterociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión es en el anillo carbociclilo o heterociclilo o sistemas del anillo en donde el anillo heterociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo continua para designar el número de miembros del anillo en el sistema del anillo heterociclilo.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 6 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo del anillo seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclilos de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los heterociclilos de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo,

dihidropirrolilo y pirrolil–2,5–diona. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo, y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de heterociclilo es independientemente no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-8 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-8 miembros sustituido.

Como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, "arilo" se refiere a un radical de un monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclicos) 4n+2 sistema de anillo aromático con 6 a 10 átomos de carbono del anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo de C_{6-10}"). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono del anillo ("arilo de C_6"; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono del anillo ("arilo de C_{10}"; por ejemplo, naftilo tales como 1–naftilo y 2–naftilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo arilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue para designar el número de átomos de carbono en el sistema del anillo de arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo arilo es independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes como se describe aquí. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-10} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anilo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros (por ejemplo, bicíclico) con 4 a 10 átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema del anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como lo permita la valencia. Los sistemas de anillo policíclico pueden incluir uno

o varios heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue para designar el número de miembros del anillo en el sistema del anillo de heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye los sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo, en donde el punto de unión es en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo policíclico fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo policíclico en donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolilo, carbazolilo y lo similar) el punto de unión puede ser en el anillo, es decir, el anillo que porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo del anillo seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridinilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los

heteroarilos de 7 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepinilo. Los heteroarilos ejemplares bicíclicos-5,6 incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo, y purinilo. Los heteroarilos ejemplares 6,6-bicíclicos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroarilo es independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido.

Alquilo, alquenilos, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, que se refieren sin el sufijo "-eno", describen una monoradical de alquilo alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, y como se define aquí, en donde el mono-radical está directamente unido a una molécula de origen o a otro grupo por un enlace (por ejemplo, un enlace sencillo o doble). Los grupos monoradicales, tal como se define aquí, pueden también ser opcionalmente sustituidos. Los grupos referidos con el sufijo "-eno", tal como grupos alquileno, alquenileno, alquinileno, carbociclileno, heterociclileno, arileno y heteroarileno, describen un diradical de alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aril y heteroarilo, respectivamente, y como se define aquí, en donde el di-radical está entre y directamente unido a dos grupos (por ejemplo, entre la molécula de origen y otro grupo) por dos enlaces (por ejemplo, enlaces sencillos y dobles). Los grupo di-radical también se pueden sustituir opcionalmente.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se define en el presente, son sustituidos opcionalmente (por ejemplo, alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye por un sustituto permisible, por ejemplo, un sustituto que en la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que espontáneamente no sufre transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. Salvo indicación de lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada es sustituida, el sustituto el mismo o diferente en cada posición.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo,

tal como se define en el presente, son sustituidos opcionalmente (por ejemplo, alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye por un sustituto permisible, por ejemplo, un sustituto que en la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que espontáneamente no sufre transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. Salvo indicación de lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones), y cuando más de una posición en cualquier estructura dada es sustituida, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" está contemplado para incluir la sustitución con todos los sustitutos permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustitutos descritos aquí que resulta en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquier y todas esas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno puede tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituto adecuado como se describe aquí que cumplan las valencias de los heteroátomos y resultados en la formación de un radical estable.

Sustituyentes de átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, $–CN$, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, $–OH$, $–OR^{aa}$, $–ON(R^{bb})_2$, $–N(R^{bb})_2$, $–N(OR^{cc})R^{bb}$, $–SH$, $–SR^{aa}$, $–SSR^{cc}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2H$, $–CHO$, $–C(OR^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–SO_2N(R^{bb})_2$, $–SO_2R^{aa}$, $–SO_2OR^{aa}$, $–OSO_2R^{aa}$, $–S(=O)R^{aa}$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–OSi(R^{aa})_3$ $–C(=S)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=S)SR^{aa}$, $–SC(=S)SR^{aa}$, $–SC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)OR^{aa}$, $–OC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)R^{aa}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–OP(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–P(=O)(NR^{bb})_2$, $–OP(=O)(NR^{bb})_2$, $–NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $–NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–OP(R^{cc})_2$, $–OP(R^{cc})_3$, $–B(R^{aa})_2$, $–B(OR^{cc})_2$, $–BR^{aa}(OR^{cc})$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono son reemplazados con el grupo $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, o $=NOR^{cc}$;

cada instancia de R^{aa} se, selecciona independientemente de alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo

de 5-10 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3–8 miembros o heteroarilo de 5–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}grupos;

cada instancia de R^{bb} se, selecciona independientemente de hidrógeno, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada instancia de R^{cc} se, selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{cc}se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada instancia de R^{dd} se, selecciona independientemente de halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{ee}$, $–ON(R^{ff})_2$, $–N(R^{ff})_2$, $–N(OR^{ee})R^{ff}$, –SH, $–SR^{ee}$, $–SSR^{ee}$, $–C(=O)R^{ee}$, $–CO_2H$, $–C(=O)OR^{ee}$, $–OC(=O)R^{ee}$, $–OC(=O)OR^{ee}$, $–C(=O)N(R^{ff})_2$, $–OC(=O)N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $–NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $–NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $–C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$–NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $–SO_2N(R^{ff})_2$, $–SO_2R^{ee}$, $–SO_2OR^{ee}$, $–OSO_2R^{ee}$, $–S(=O)R^{ee}$, $–Si(R^{ee})_3$, $–OSi(R^{ee})_3$, $–C(=S)N(R^{ff})_2$, $–C(=O)SR^{ee}$, $–C(=S)SR^{ee}$, $–SC(=S)SR^{ee}$, $–P(=O)_2R^{ee}$, $–P(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de$C_{2–6}$, carbociclilo de$C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} o dos sustituyentes geminales R^{dd} se pueden unir para formar =O o =S;

cada instancia de R^{ee} se, selecciona independientemente de alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

cada instancia de R^{ff} se, selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo,

heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}; y

cada instancia de R^{gg} es independientemente, halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OC_{1–6}$ alquilo, $–ON(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–N(OC_{1–6}$ alquilo$)(C_{1–6}$ alquilo), $–N(OH)(C_{1–6}$ alquilo), –NH(OH), –SH, $–SC_{1–6}$ alquilo, $–SS(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=O)(C_{1–6}$ alquilo), $–CO_2H$, $–CO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(=O)(C_{1–6}$ alquilo), $–OCO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OC(=O)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)(\ C_{1–6}$ alquilo), $–N(C_{1–6}$ alquilo$)C(=O)(\ C_{1–6}$ alquilo), $–NHCO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–NHC(=O)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)NH_2$, $–C(=NH)O(C_{1–6}$ alquilo),$–OC(=NH)(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(=NH)OC_{1–6}$ alquilo, $–C(=NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–C(=NH)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=NH)NH_2$, $–OC(=NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OC(NH)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(NH)NH_2$, $–NHC(NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–NHC(=NH)NH_2$, $–NHSO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–SO_2N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–SO_2NH(C_{1–6}$ alquilo), $–SO_2NH_2$,$–SO_2C_{1–6}$ alquilo, $–SO_2OC_{1–6}$ alquilo, $–OSO_2C_{1–6}$ alquilo, $–SOC_{1–6}$ alquilo, $–Si(C_{1–6}$ alquilo$)_3$, $–OSi(C_{1–6}$ alquilo$)_3$ $–C(=S)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $C(=S)NH(C_{1–6}$ alquilo), $C(=S)NH_2$, $–C(=O)S(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=S)SC_{1–6}$ alquilo, $–SC(=S)SC_{1–6}$ alquilo, $–P(=O)_2(C_{1–6}$ alquilo), $–P(=O)(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OP(=O)(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OP(=O)(OC_{1–6}$ alquilo$)_2$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5–10 miembros; o dos sustituyentes geminales R^{gg} se pueden unir para formar =O o =S.

En ciertas modalidades, el átomo de carbono se selecciona del grupo que consta de halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, –SH, $–SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2H$, –CHO, $–CO_2R^{aa}$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–SO_2N(R^{bb})_2$, $–SO_2R^{aa}$, $–SO_2OR^{aa}$, $–S(=O)R^{aa}$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

Según lo utilizado aquí, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. El término "hidroxilo sustituido" o "hidroxi sustituido" por extensión, se refiere a un grupo hidroxilo en donde el átomo de oxígeno es sustituido con un grupo diferente de hidrógeno, *por ejemplo*, seleccionado de $–OR^{aa}$, $–ON(R^{bb})_2$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OC(=O)SR^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–OSO_2R^{aa}$, $–OSi(R^{aa})_3$, $–OP(R^{cc})_2$, $–OP(R^{cc})_3$, $–OP(=O)_2R^{aa}$, $–OP(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(OR^{cc})_2$, $–OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–OP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí.

Como se utiliza en este documento, el término "tiol" o "tio" se refiere al grupo -SH. El término "tiol sustituido" o "tio sustituido" por extensión, se refiere a un grupo tiol en donde se sustituye el átomo de azufre con un grupo que no sea hidrógeno e incluye grupos seleccionados de $–SR^{aa}$, $–S=SR^{cc}$, $–SC(=S)SR^{aa}$, $–SC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)OR^{aa}$, y $–SC(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{cc} son como

se definen aquí.

Como se usa aquí, el término, "amino" se refiere al grupo $–NH_2$.

Como se usa aquí, el término, "amino sustituido" se refiere a un grupo amino monosustituido, disustituido o trisustituido, como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "amino monosustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con hidrógeno y un grupo diferente de hidrógeno, e incluye los grupos seleccionados de de $–NH(R^{bb})$, $–NHC(=O)R^{aa}$, $–NHCO_2R^{aa}$, $–NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NHSO_2R^{aa}$, $–NHP(=O)(OR^{cc})_2$, y $–NHP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen aquí, y en donde R^{bb} del grupo $–NH(R^{bb})$ no es hidrógeno.

Como se usa aquí, el término "amino disustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos diferentes de hidrógeno, e incluye los grupos seleccionados de $–N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, y $–NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí, con la condición de que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula de origen no sea sustituido con hidrógeno.

Como se usa aquí, el término "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado de $–S(=O)_2OH$, $–S(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–S(=O)_2R^{aa}$, y $–S(=O)_2OR^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "sulfinilo" se refiere a $–S(=O)OH$ y $–S(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} es como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "carbonilo" se refiere a un grupo en donde el carbono se une directamente a la molécula de origen es sp^2 hibridado, y se sustituye con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, *por ejemplo*, un grupo seleccionado de cetonas ($–C(=O)R^{aa}$), ácidos carboxílicos ($–CO_2H$), aldehídos (–CHO), ésteres ($–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=S)SR^{aa}$), amidas ($–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–C(=S)N(R^{bb})_2$), e iminas ($–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "sililo" se refiere al grupo $–Si(R^{aa})_3$, en donde R^{aa} es como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "boronilo" se refiere a boranos, ácidos borónicos, ésteres borónicos, ácidos borínicos y ésteres borínicos, *por ejemplo*, grupos boronilo de la fórmula $–B(R^{aa})_2$, $–B(OR^{cc})_2$, y $–BR^{aa}(OR^{cc})$, en donde R^{aa} y R^{cc} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "fosfino" se refiere al grupo $–P(R^{cc})_3$, en donde R^{cc} es como se define aquí. Un grupo fosfino ejemplar es trifenilfosfina.

Como se usa aquí, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, –F), cloro (cloro, –Cl), bromo (bromo, –Br), o yodo (yodo, –I).

Como se usa en este documento, "nitro" se refiere al grupo $–NO_2$.

Como se usa en la presente, "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en este documento, "azido" se refiere al grupo $–N_3$.

Como se usa en la presente, "oxo" se refiere al grupo =O.

Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos como lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomo de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, $C_{1–10}$ alquilo, $C_{1–10}$ perhaloalquilo, $C_{2–10}$ alquenilo, $C_{2–10}$ alquinilo, $C_{3–10}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–14 miembros, $C_{6–14}$ arilo, y heteroarilo de 5–14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustitutido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definió antes

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un "grupo protector amino". Los grupos de protección amino incluyen, pero no se limitan a, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $C_{1–10}$ alquilo (*por ejemplo,* aralquilo, heteroaralquilo), $C_{2–10}$ alquenilo, $C_{2–10}$ alquinilo, $C_{3–10}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-14 miembros, $C_{6–14}$ arilo, y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen aquí. Los grupos de protección de azufre se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí para referencia.

Por ejemplo, los grupos de protección de nitrógeno tales como grupos amida *(por ejemplo,* $–C(=O)R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3–fenilpropanamida, picolinamida, 3–piridilcarboxamida, derivado de *N*–benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*–fenilbenzamida, *o*–nitofenilacetamida, *o*–nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*–ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3–(*p*–hidroxifenil)propanamida, 3–(*o*–nitrofenil)propanamida, 2–metil–2–(*o*–nitrofenoxi)propanamida, 2–metil–2–(*o*–fenilazofenoxi)propanamida, 4–clorobutanamida, 3–metil–3–nitrobutanamida, *o*–nitrocinnamida, derivado de *N*–acetilmetionina, *o*–nitrobenzamida y *o*–(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos de protección de nitrógeno tales como los grupos carbamato (*por ejemplo,* $–C(=O)OR^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9–fluorenilmetil

carbamato (Fmoc), 9–(2–sulfo)fluorenilmetil carbamato, 9–(2,7–dibromo)fluoroenilmetil carbamato, 2,7–di–*t*–butil–[9–(10,10–dioxo–10,10,10,10–tetrahidrotioxantil)]metil carbamato (DBD–Tmoc), 4–metoxifenacil carbamato (Phenoc), 2,2,2–tricloroetil carbamato (Troc), 2–trimetilsililetil carbamato (Teoc), 2–feniletil carbamato (hZ), 1–(1–adamantil)–1–metiletil carbamato (Adpoc), 1,1–dimetil–2–haloetil carbamato, 1,1–dimetil–2,2–dibromoetil carbamato (DB–*t*–BOC), 1,1–dimetil–2,2,2–tricloroetil carbamato (TCBOC), 1–metil–1–(4–bifenilil)etil carbamato (Bpoc), 1–(3,5–di–*t*–butilfenil)–1–metiletil carbamato (*t*–Bumeoc), 2–(2'– y 4'–piridil)etil carbamato (Pyoc), 2–(*N,N*–diciclohexilcarboxamido)etil carbamato, *t*–butil carbamato (BOC), 1–adamantil carbamato (Adoc), vinil carbamato (Voc), alil carbamato (Alloc), 1–isopropilalil carbamato (Ipaoc), cinnamil carbamato (Coc), 4–nitrocinnamil carbamato (Noc), 8–quinolil carbamato, *N*–hidroxipiperidinil carbamato, alquilditio carbamato, bencil carbamato (Cbz), *p*–metoxibencil carbamato (Moz), *p*–nitobencil carbamato, *p*–bromobencil carbamato, *p*–clorobencil carbamato, 2,4–diclorobencil carbamato, 4–metilsulfinilbencil carbamato (Msz), 9–antrilmetil carbamato, difenilmetil carbamato, 2–metiltioetil carbamato, 2–metilsulfoniletil carbamato, 2–(*p*–toluenosulfonil)etil carbamato, [2–(1,3–ditianil)]metil carbamato (Dmoc), 4–metiltiofenil carbamato (Mtpc), 2,4–dimetiltiofenil carbamato (Bmpc), 2–fosfonioetil carbamato (Peoc), 2–trifenilfosfonioisopropil carbamato (Ppoc), 1,1–dimetil–2–cianoetil carbamato, *m*–cloro–*p*–aciloxibencil carbamato, *p*–(dihidroxiboril)bencil carbamato, 5–benzisoxazolilmetil carbamato, 2–(trifluorometil)–6–cromonilmetil carbamato (Tcroc), *m*–nitrofenil carbamato, 3,5–dimetoxibencil carbamato, *o*–nitrobencil carbamato, 3,4–dimetoxi–6–nitrobencil carbamato, fenil(*o*–nitrofenil)metil carbamato, *t*–amil carbamato, *S*–bencil tiocarbamato, *p*–cianobencil carbamato, ciclobutil carbamato, ciclohexil carbamato, ciclopentil carbamato, ciclopropilmetil carbamato, *p*–deciloxibencil carbamato, 2,2–dimetoxiacilvinil carbamato, *o*–(*N,N*–dimetilcarboxamido)bencil carbamato, 1,1–dimetil–3–(*N,N*–dimetilcarboxamido)propil carbamato, 1,1–dimetilpropinil carbamato, di(2–piridil)metil carbamato, 2–furanylmetil carbamato, 2–yodoetil carbamato, isoborinl carbamato, isobutil carbamato, isonicotinil carbamato, *p*–(*p'*–metoxifenilazo)bencil carbamato, 1–metilciclobutil carbamato, 1–metilciclohexil carbamato, 1–metil–1–ciclopropilmetil carbamato, 1–metil–1–(3,5–dimetoxifenil)etil carbamato, 1–metil–1–(*p*–fenilazofenil)etil carbamato, 1–metil–1–feniletil carbamato, 1–metil–1–(4–piridil)etil carbamato, fenil carbamato, *p*–(fenilazo)bencil carbamato, 2,4,6–tri–*t*–butilfenil carbamato, 4–(trimetilamonio)bencil carbamato, y 2,4,6–trimetilbencil carbamato.

Los grupos de protección nitrógeno tales como los grupos sulfonamida (por ejemplo, $–S(=O)_2R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, *p*–toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6,–trimetil–4–metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6–trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6–dimetil–4–metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6–tetrametil–4–metoxibencenosulfonamida (Mte), 4–metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6–trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6–dimetoxi–4–metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8–pentametilcroman–6–sulfonamida (Pmc),

metanosulfonamida (Ms), β–trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9–antracenosulfonamida, 4–(4',8'–dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Otros grupos de protección de amino incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil–(10)–carbonilo, derivado de *N'–p*–toluenosulfonilaminoacilo, derivado de *N'*–fenilaminotioacilo, derivado de *N*–benzoilfenilalanilo, derivado de *N*–acetilmetionina, 4,5–difenil–3–oxazolin–2–ona, *N*–ftalimida, *N*–ditiasuccinimida (Dts), *N*–2,3–difenilmaleimida, *N*–2,5–dimetilpirrol, *aducto de N*–1,1,4,4–tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 5–sustituido 1,3–dimetil–1,3,5–triazaciclohexan–2–ona, 5–sustituido 1,3–dibencil–1,3,5–triazaciclohexan–2–ona, 1–sustituido 3,5–dinitro–4–piridona, *N*–metilamina, *N*–alilamina, *N*–[2–(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*–3–acetoxipropilamina, *N*–(1–isopropil–4–nitro–2–oxo–3–piroolin–3–il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*–bencilamina, *N*–di(4–metoxifenil)metilamina, *N*–5–dibenzosuberilamina, *N*–trifenilmetilamina (Tr), *N*–[(4–metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*–9–fenilfluorenilamina (PhF), *N*–2,7–dicloro–9–fluorenilmetilenoamina, *N*–ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*–2–picolilamino *N'*–óxido, *N*–1,1–dimetiltiometilenoamina, *N*–bencilidenoamina, *N*–*p*–metoxibencilidenoamina, *N*–difenilmetilenoamina, *N*–[(2–piridil)mesitil]metilenoamina, *N*–(*N',N'*–dimetilaminometileno)amina, *N,N'*–isopropilidenodiamina, *N*–*p*–nitrobencilidenoamina, *N*–salicilidenoamina, *N*–5–clorosalicilidenoamina, *N*–(5–cloro–2–hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*–ciclohexilidenoamina, *N*–(5,5–dimetil–3–oxo–1–ciclohexenil)amina, *derivado de N*–borano, derivado de ácido *N*–difenilborinico, *N*–[fenil(pentaacilcromo– o tungsteno)acil]amina, *N*–cobre quelato, *N*–zinc quelato, *N*–nitroamina, *N*–nitrosoamina, amina *N*–óxido, difenilfosphinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquilo fosforamidatos, dibencil fosforamidato, difenil fosforamidato, bencenosulfenamida, *o*–nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4–dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2–nitro–4–metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, y 3–nitropiridinasulfenamida (Npys).

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en el átomo de oxígeno es un "grupo protector oxígeno". Los grupos de protección de oxígeno incluyen, pero no se limitan a $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)OR^{aa}$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos de protección de oxígeno se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad es incorporada aquí para referencia.

Los grupos de protección de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoxilmetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*–butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM),

benciloximetilo (BOM), *p*–metoxibenciloximetilo (PMBM), (4–metoxifenoxi)metilo (*p*–AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*–butoximetilo, 4–penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2–metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2–tricloroetoximetilo, bis(2–cloroetoxi)metilo, 2–(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3–bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1–metoxiciclohexilo, 4–metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4–metoxitetrahidrotiopiranilo, 4–metoxitetrahidrotiopiranilo S,S–dióxido, 1–[(2–cloro–4–metil)fenil]–4–metoxipiperidin–4–il (CTMP), 1,4–dioxan–2–ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a–octahidro–7,8,8–trimetil–4,7–metanobenzofuran–2–ilo, 1–etoxietilo, 1–(2–cloroetoxi)etilo, 1–metil–1–metoxietilo, 1–metil–1–benciloxietilo, 1–metil–1–benciloxi–2–fluoroetilo, 2,2,2–tricloroetilo, 2–trimetilsililetilo, 2–(fenilselenil)etilo, *t*–butilo, alilo, *p*–clorofenilo, *p*–metoxifenilo, 2,4–dinitrofenilo, bencilo, *p*–metoxibencilo, 3,4–dimetoxibencilo, *o*–nitrobencilo, *p*–nitrobencilo, *p*–halobencilo, 2,6–diclorobencilo, *p*–cianobencilo, *p*–fenilbencilo, 2–picolilo, 4–picolilo, 3–metil–2–picolilo *N*–óxido, difenilmetilo, *p,p´*–dinitrobenzhidrilo, 5–dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α–naftildifenilmetilo, *p*–metoxifenildifenilmetilo, di(*p*–metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*–metoxifenil)metilo, 4–(4′–bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4′,4″–tris(4,5–dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4′,4″–tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4′,4″–tris(benzoiloxifenil)metilo, 3–(imidazol–1–il)bis(4′,4″–dimetoxifenil)metilo, 1,1–bis(4–metoxifenil)–1′–pirenilmetilo, 9–antrilo, 9–(9–fenil)xantenilo, 9–(9–fenil–10–oxo)antrilo, 1,3–benzodisulfuran–2–il, benzisotiazolil S,S–dioxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*–butildimetilsililo (TBDMS), *t*–butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri–*p*–xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*–butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*–clorofenoxiacetato, 3–fenilpropionato, 4–oxopentanoato (levulinato), 4,4–(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4–metoxicrotonato, benzoato, *p*–fenilbenzoato, 2,4,6–trimetilbenzoato (mesitoato), metil carbonato, 9–fluorenilmetil carbonato (Fmoc), etil carbonato, 2,2,2–tricloroetil carbonato (Troc), 2–(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), 2–(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2–(trifenilfosfonio) etil carbonato (Peoc), isobutil carbonato, vinil carbonato, alil carbonato, *p*–nitrofenil carbonato, bencil carbonato, *p*–metoxibencil carbonato, 3,4–dimetoxibencil carbonato, *o*–nitrobencil carbonato, *p*–nitrobencil carbonato, *S*–bencil tiocarbonato, 4–etoxi–1–naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2–yodobenzoato, 4–azidobutirato, 4–nitro–4–metilpentanoato, *o*–(dibromometil)benzoato, 2–formilbencenosulfonato, 2–(metiltiometoxi)etilo, 4–(metiltiometoxi)butirato, 2–(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6–dicloro–4–metilfenoxiacetato, 2,6–dicloro–4–(1,1,3,3–tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4–bis(1,1–dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (*E*)–2–metil–2–butenoato, *o*–(metoxiacil)benzoato, α–naftoato, nitrato, *N,N,N′,N′*–tetrametilfosforodiamidato, *N*–fenilcarbamato, borato,

dimetilfosfinotioilo, alquilo 2,4–dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts). Para proteger 1,2– o 1,3–dioles, los grupos protectores incluyen metilen acetal, etiliden acetal, 1–t–butiletiliden cetal, 1–feniletiliden cetal, (4–metoxifenil)etiliden acetal, 2,2,2–tricloroetiliden acetal, acetonido, ciclopentiliden cetal, ciclohexiliden cetal, cicloheptiliden cetal, benciliden acetal, p–metoxibenciliden acetal, 2,4–dimetoxibenciliden cetal, 3,4–dimetoxibenciliden acetal, 2–nitrobenciliden acetal, metoximetilen acetal, etoximetilen acetal, dimetoximetilen orto éster, 1–metoxietiliden orto éster, 1–etoxietilidin orto éster, 1,2–dimetoxietiliden orto éster, α–metoxibenciliden orto éster, derivado de 1–(N,N–dimetilamino)etilideno, derivado de α–(*N,N'*–dimetilamino)bencilideno, 2–oxaciclopentiliden orto éster, grupo di–t–butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3–(1,1,3,3–tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra–t–butoxidisiloxano–1,3–diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, etil boronato, y fenil boronato.

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo de protección de oxígeno (también referido como un grupo de protección tiol). Los grupos de protección de azufre incluyen, pero no se limitan a, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos de protección de azufre se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí para referencia.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con mayor detalle en la descripción detallada, los ejemplos y en las reivindicaciones. La invención no pretende limitarse de alguna manera por los listados ejemplares anteriores de los sustituyentes.

Como se usa aquí, el término "sal", "sal aceptable", o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción con una relación de riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.,* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales ácidas de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como

intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurlsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–tolunsulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo de $C_{1–4}$)$_4$. Sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa aquí, el término "profármaco" significa un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (por ejemplo, condiciones enzimáticas *in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto farmacológicamente activo. En ciertos casos, un profármaco tiene propiedades de suministro y/o físicas mejoradas sobre el compuesto de origen. Los profármacos se diseñan típicamente para incrementar propiedades basadas farmacológicamente, farmacéuticamente y/o farmacocinéticamente asociadas con el compuesto de origen. La ventaja de un profármaco puede caer en sus propiedades físicas, tal como solubilidad en agua mejorada para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto de origen, o mejorar la absorción desde el tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para almacenamiento a largo plazo.

Otras definiciones

"Enfermedad", "trastorno" y "condición" se utilizan indistintamente aquí.

Como se usa aquí, un "individuo" o "sujeto" al cual la administración se contempla incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto de la tercera edad)), otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus) y mamíferos comercialmente relevantes tal como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros. En cualquier aspecto y/o modalidad de la invención, el mamífero es un humano.

Como se usa aquí, "administración local" o "que administra localmente" o "efecto local" significa la aplicación/administración del ingrediente activo o su metabolito activo directamente,

o en proximidad a una parte del cuerpo, tejido o lesión donde dicha sustancia activa pretende ejercer su acción. Esto puede incluir, por ejemplo, la administración tópica a una parte de la piel.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, "administración tópica" o "tópicamente" significa la aplicación a la superficie de la piel, por ejemplo, de una manera no invasiva.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" "una cantidad suficiente" o "cantidad suficiente" de un compuesto significa el nivel, cantidad o concentración del compuestos necesario para tratar una enfermedad, trastorno o condición, o para reducir o disminuir un parámetro en particular (por ejemplo, grasa corporal) en el cuerpo de un sujeto, sin causar efectos secundarios significativos adversos o negativos para el cuerpo o el tejido tratado. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede incluir una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o condición, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéuticamente activo.

Como se utiliza aquí, los términos "reduce", "reducción" "que reduce", "disminuye" o "que disminuye" significa que disminuye o reduce el volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia (por ejemplo, grasa corporal, tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se usa aquí, el término "eliminar" significa eliminar completamente cualquier volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia no deseado o no querido (por ejemplo, exceso de grasa corporal, exceso de tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se utiliza aquí, "sufrir", "sufre" o "que sufre de" se refiere a un sujeto diagnosticado con una enfermedad o condición particular. Como se utiliza aquí, "probabilidades de sufrir" se refiere a un sujeto que no ha sido diagnosticado con una enfermedad o condición particular por un médico, pero tiene una predisposición (por ejemplo, predisposición genética y/o fisiológica) o exhibe signos o síntomas de la enfermedad o condición.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, lo términos "trata", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto está sufriendo de la enfermedad o condición especificada, que reduce la severidad de la enfermedad o condición, o retrasa o retarda la progresión de la enfermedad o condición.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir," "que previene" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a sufrir de la enfermedad o condición especificada, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o condición.

Las condiciones para las cuales el tratamiento y la prevención se contemplan pueden clasificarse además como una condición médica o una condición cosmética. Una "condición médica", como se usa aquí, se refiere a una condición anormal que afecta al cuerpo. Una "condición cosmética",

como se usa aquí, se refiere a una condición diferente de una condición médica que afecta la apariencia física del cuerpo. Puede ocurrir una condición cosmética, por ejemplo, debido a procedimientos normales en un cuerpo, tal como el envejecimiento, embarazo, pubertad y exposición al sol o a los elementos, o debido a características normales de un cuerpo, tales como características faciales heredadas o formas del cuerpo que se encuentran en individuos sanos. Varias condiciones médicas y cosméticas son descritas aquí. Un "método cosmético" se refiere a un método o procedimiento destinado a mejorar una condición cosmética en el sujeto, por ejemplo, para el embellecimiento del cuerpo del sujeto o de una parte del mismo, y una "composición estética" se contempla útil para dicho propósito. Un "método terapéutico" se refiere a un método o procedimiento destinado a tratar o prevenir una condición médica, y una "composición farmacéutica" se contempla útil para dicho propósito. Sin embargo, mientras las composiciones farmacéuticas se contemplan útiles para propósitos terapéuticos y profilácticos, y composiciones cosméticas se contemplan útiles para propósitos cosméticos, existe una superposición entre las dos composiciones en términos de uso de la composición. Por ejemplo, una composición farmacéutica también se contempla útil para propósitos de embellecimiento.

Como se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, "exceso de grasa submentoniana" significa el exceso de grasa en la región del cuerpo que incluye el mentón, la parte inferior de la mandíbula, y el cuello anterior, por ejemplo al nivel del borde inferior de la cricoides.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, "esteatoblefaron" se refiere a una condición caracterizada por el exceso de grasa de los párpados y/o tejido periorbitario. El exceso de grasa puede ser debido a prolapso de la grasa orbital o periorbital. Esteatoblefaron puede ocurrir en el párpado superior o inferior, o ambos. Esteatoblefaron se puede considerar una causa de "bolsas de ojos".

La presencia, cantidad o severidad de exceso grasa puede evaluarse objetivamente, por ejemplo, la proyección de imagen de resonancia magnética, tomografía computarizada, biopsia o pinzas de piel, o subjetivamente, por ejemplo, por un médico, un paciente u otro observador, opcionalmente con referencia a un sistema fotonumérico, verbal o de escala descriptiva o de clasificación, por ejemplo, una escala de gravedad de cinco pasos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones estéticamente agradables, nuevas, estables, realizables, y bien toleradas que, cuando se aplican tópicamente sobre la piel, suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor de prostaglandina FP (compuesto PFPRA), por ejemplo, una prostaglandina F2 análoga, por ejemplo, latanoprost o tafluprost, a la grasa

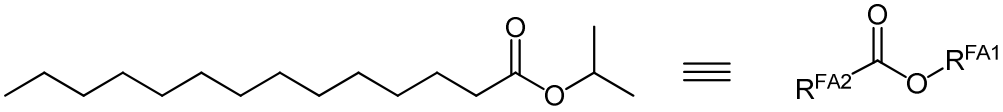
subcutánea. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones para el suministro de un compuesto PFPRA a la grasa subcutánea que comprende un compuesto PFPRA y un éster de ácido graso, por ejemplo, miristato de isopropilo. Las formulaciones son útiles para la reducción local de la grasa subcutánea, y para otros usos terapéuticos como se describe aquí. La invención también se refiere a métodos para reducir localmente la grasa corporal, que comprende administrar las composiciones inventivas a la piel. La invención también está relacionada con un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas, por ejemplo, de una manera estéril, por lo que la composición es estéril, libre de endotoxinas y oftálmicamente compatible, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Una ventaja particular de las formulaciones inventivas es la idoneidad para la aplicación sobre la piel facial y/o periorbitaria.

Como se describe aquí, no hay marco teórico disponible para los inventores para seleccionar o mejorar una composición para el suministro de un compuesto PFPRA a la grasa subcutánea. Por el contrario, los inventores encontraron necesario probar un amplio intervalo de condiciones *in vitro* e *in vivo*, con componentes de formulación diferentes a diferentes concentraciones y en diferentes combinaciones. Esta prueba lleva al descubrimiento que la inclusión de un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) en la composición confiere excepcionalmente mejor rendimiento para el suministro de un compuesto PFPRA y la reducción de la grasa subcutánea en comparación con, por ejemplo, el uso de 1,3-butanodiol, dietilenglicol monoetil éter, dimetilsulfóxido, etanol, monooleato de glicerol, hidroxipropilcelulosa, lauril lactato, laurato de metilo, alcohol oleílico, polisorbato 80, propilenglicol y sus combinaciones.

Sin desear estar ligado por cualquier teoría particular, las propiedades especiales conferidas mediante la combinación de un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y un PFPRA se pueden deber a ciertas similitudes entre el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y compuestos PFPRA, es decir, de similar estructura y polaridad similar. Por ejemplo, latanoprost (véase, ejemplos 1 a 3) y miristato de isopropilo son ambos ésteres de isopropilo con ácidos de origen que comprenden colas alifáticas de similar longitud de cadena (miristato de isopropilo, 13 carbonos alifáticos en la cola de lípido, latanoprost, 13 carbonos alifáticos si la ciclozación de 9 hasta 11 carbonos del anillo ciclopentilo no se cuentan). Como se muestra en la figura 1, en sus conformaciones 3-dimensionales minimizadas de energía, ambos compuestos son aproximadamente lineales y de longitud similar. Además, de acuerdo con esta hipótesis estructural, latanoprost por sí podría servir como un intensificador de penetración en este contexto, en que el enlace doble 5-cis de latanoprost (asimismo presente en la mayoría de los otros compuestos PFPRA) puede conducir a mejora particular a las características de penetración de miristato de isopropilo, como el obstáculo estructural de moléculas insaturadas es conocido por interferir con el empacado cercano de la bicapa de fosfolípido y pueden de tal modo mejorar la penetración.

En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto PFPRA con un enlace de doble 5-cis. En algunas modalidades, la composición comprende un éster de compuesto PRPRA y un éster de ácido graso, en donde ambos ésteres comprenden el mismo radical éter (-OR^{FA1}). En algunas modalidades, la composición comprende un éster del compuesto PRPRA y un éster de ácido graso, en donde ambos ésteres comprenden colas alifáticas (R^{FA2}) de similar longitud de cadena.

En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo. En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo y uno o más ésteres de ácido graso diferentes adicionales, por ejemplo, de la fórmula posterior, en donde el radical de éter del éster (R^{FA1}) es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y el radical alifático del éster (R^{FA2}) es alquilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido o alquenilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido, y en donde el éster de ácido graso diferente adicional no es miristato de isopropilo. Se entiende que, de acuerdo con la teoría anterior, un éster de ácido graso diferente puede utilizarse en la composición diferente de miristato de isopropilo, por ejemplo, tal que la composición comprende un éster de ácido graso de la fórmula posterior, en donde el radical de éter del éster (R^{FA1}) es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y el radical alifático del éster (R^{FA2}) es alquilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido o alquenilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido, siempre que la composición no comprenda miristato de isopropilo. Alternativamente, en algunas modalidades, el miristato de isopropilo no puede reemplazarse con un éster de ácido graso diferente. En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo y no comprende uno o más ésteres de ácido graso diferentes adicionales.



miristato de isopropilo

En ciertas modalidades, R^{FA1} es un C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo, C_{1-3}alquilo, C_{1-2}alquilo, C_{2-6}alquilo, C_{2-5}alquilo, C_{2-4}alquilo, C_{2-3}alquilo, C_{3-6}alquilo, C_{3-5}alquilo, C_{3-4}alquilo, C_{4-6}alquilo, C_{4-5}alquilo, o C_{5-6}alquilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo ramificado, *por ejemplo*, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o neopentilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo no ramificado, *por ejemplo,* por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo no sustituido, *es decir,* que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es un C_{10}-C_{19} alquilo opcionalmente sustituido, C_{10}-C_{18} alquilo, C_{10}-C_{17} alquilo, C_{10}-C_{16} alquilo, C_{10}-C_{15} alquilo, C_{10}-C_{14} alquilo, C_{10}-C_{13} alquilo, C_{11}-C_{20} alquilo, C_{11}-C_{19} alquilo, C_{11}-C_{18} alquilo, C_{11}-C_{17} alquilo, C_{11}-C_{16} alquilo, C_{11}-C_{15} alquilo, C_{11}-C_{14} alquilo, C_{11}-C_{13}

alquilo, C_{12}-C_{19} alquilo, C_{12}-C_{18} alquilo, C_{12}-C_{17} alquilo, C_{12}-C_{16} alquilo, C_{12}-C_{15} alquilo, C_{12}-C_{14} alquilo, C_{12}-C_{13} alquilo, C_{13}-C_{20} alquilo, C_{13}-C_{19} alquilo, C_{13}-C_{18} alquilo, C_{13}-C_{17} alquilo, C_{13}-C_{16} alquilo, C_{13}-C_{15} alquilo, C_{13}-C_{14} alquilo, C_{14}-C_{20} alquilo, C_{14}-C_{19} alquilo, C_{14}-C_{18} alquilo, C_{14}-C_{17} alquilo, C_{14}-C_{16} alquilo, C_{14}-C_{15} alquilo, C_{15}-C_{20} alquilo, C_{15}-C_{19} alquilo, C_{15}-C_{18} alquilo, C_{15}-C_{17} alquilo, o C_{15}-C_{16} alquilo. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo de cadena ramificada (no ramificada). En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo sustituido, *es decir,* que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo no sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es un C_{10}-C_{19} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{10}-C_{18} alquenilo, C_{10}-C_{17} alquenilo, C_{10}-C_{16} alquenilo, C_{10}-C_{15} alquenilo, C_{10}-C_{14} alquenilo, C_{10}-C_{13} alquenilo, C_{11}-C_{20} alquenilo, C_{11}-C_{19} alquenilo, C_{11}-C_{18} alquenilo, C_{11}-C_{17} alquenilo, C_{11}-C_{16} alquenilo, C_{11}-C_{15} alquenilo, C_{11}-C_{14} alquenilo, C_{11}-C_{13} alquenilo, C_{12}-C_{19} alquenilo, C_{12}-C_{18} alquenilo, C_{12}-C_{17} alquenilo, C_{12}-C_{16} alquenilo, C_{12}-C_{15} alquenilo, C_{12}-C_{14} alquenilo, C_{12}-C_{13} alquenilo, C_{13}-C_{20} alquenilo, C_{13}-C_{19} alquenilo, C_{13}-C_{18} alquenilo, C_{13}-C_{17} alquenilo, C_{13}-C_{16} alquenilo, C_{13}-C_{15} alquenilo, C_{13}-C_{14} alquenilo, C_{14}-C_{20} alquenilo, C_{14}-C_{19} alquenilo, C_{14}-C_{18} alquenilo, C_{14}-C_{17} alquenilo, C_{14}-C_{16} alquenilo, C_{14}-C_{15} alquenilo, C_{15}-C_{20} alquenilo, C_{15}-C_{19} alquenilo, C_{15}-C_{18} alquenilo, C_{15}-C_{17} alquenilo, C_{15}-C_{16} alquenilo. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no ramificado. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no sustituido, *i.e.,* que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo que comprende 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces, cada uno es independientemente *cis* o *trans*.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es seleccionado de cualquiera de los siguientes radicales acilo graso saturado o no saturado:

Láurico	$-(CH_2)_{10}CH_3$,
Mirístico	$-(CH_2)_{12}CH_3$,
Palmítico	$-(CH_2)_{14}CH_3$,
Esteárico	$-(CH_2)_{16}CH_3$,
Miristoleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Palmitolieco	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Sapiénico	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Oleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Linoleico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α–Linolénico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

En ciertas modalidades, el número total de átomos de carbonos en el éster de ácido graso, que incluyen el número de carbonos de R^{FA1} y R^{FA2} es entre 15 y 19, inclusive, es decir, 15, 16, 17, 18 o 19 átomos de carbono totales.

En algunas modalidades, el número total de carbonos en el éster de ácido graso se selecciona para aproximar la longitud de la cadena alifática del compuesto PFPRA. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el compuesto PRPRA tiene el mismo número total de átomos de carbono en la suma de la cadena alifática y el radical éster del compuesto PFPRA, es decir, 15, 16, 17, 18 o 19 átomos de carbono totales.

En algunas modalidades, el éster de ácido graso se selecciona tal que su longitud prevista (por ejemplo, por modelado molecular) es similar (por ejemplo, dentro de ±3 Å) a la longitud prevista del compuesto PFPRA. Por ejemplo, el miristato de isopropilo tiene una longitud prevista (entre los dos átomos pesados más distantes) de aproximadamente 20 Å, que compara favorablemente con una longitud de aproximadamente 18 Å para latanoprost y tafluprost, aproximadamente 19 Å para bimatoprost y aproximadamente 20 Å para travoprost. En algunas modalidades, la longitud prevista está en una conformación minimizada de energía. En algunas modalidades, la duración prevista es de una conformación con lo cual enlaces que giran libremente son girados para proporcionar una longitud máxima.

En ciertas modalidades, la composición además comprende una base de ungüento. Como se utiliza aquí, un ungüento es una preparación homogénea, viscosa, semisólida, que comprende una base de ungüento, grasosa que tiene una viscosidad de media a alta, que está destinada a aplicación tópica a la piel. Las bases del ungüento ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bases/ceras de hidrocarburos (por ejemplo, ceras vegetales y animales (por ejemplo, cera de abejas, lanolina, cera de carnauba), ceras derivadas del petróleo (por ejemplo, cera de parafina dura o cera de parafina suave, es decir, petrolato), cera microcristalina, cera ceresina, cera blanca, cera amarilla, y cera de cetil ésteres). En ciertas modalidades, la base de ungüento es una base de hidrocarburo, por ejemplo, cera de parafina suave, por ejemplo, petrolato. El petrolato (también conocido como petrolato, petrolato blanco, parafina suave o multi-hidrocarburo) es una preparación semisólida que comprende generalmente (o que consiste de) uno o más hidrocarburos saturados con números de carbono principalmente mayores de 25 (por lo general 25 a 50, tal como 25 a 40, tal como 25 a 35). Típicamente tiene un punto de ebullición de aproximadamente 250°C a aproximadamente 350°C, tal como aproximadamente 280°C a aproximadamente 320°C, preferiblemente de aproximadamente 300°C, y un punto de fusión típicamente de aproximadamente 36°C a aproximadamente 60°C. En ciertas modalidades, el petrolato se obtiene en forma estéril o es esterilizado antes de la fabricación de la composición. En ciertas modalidades, el petrolato es petrolato puro ultra blanco.

En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1, 3-butanodiol, etilenglicol, o propilenglicol. En ciertas modalidades, el alcohol orgánico es propilenglicol. Sin embargo, en ciertas modalidades, 1,3-butanodiol se excluye.

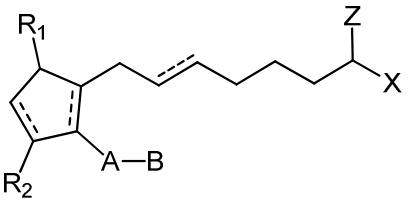
En la práctica clínica, el suministro tópica de compuestos a través de la piel generalmente se basa en el principio de difusión pasiva. Este principio dicta que un compuesto sólo puede fluir de un área de mayor potencial termodinámico a una de menor potencial termodinámico. Un soluto sostenido firmemente por un vehículo demostrará poca o ninguna difusión. Así, la persona con experiencia espera que un compuesto PFPRA (que es un compuesto soluble en el aceite) penetrará mejor desde un vehículo acuoso que desde un vehículo aceitoso (véase, por ejemplo, Barrett CW, Skin penetration *J. Soc.* Cosmetic Chemists 1969; 20:487-499). Hasta el momento, esta teoría ha sido confirmada en la práctica, como formulaciones del compuesto PFPRA para uso tópico han seleccionado varias veces agua o etanol como el portador preferido para uso clínico. Véase, por ejemplo, prescripción de insertos para Xalatan®, Travatan®, Lumigan® y Zioptan ®. Ver también Blume-Peytavi U et al, un estudio piloto controlado con placebo doble ciego aleatorio para evaluar la eficacia de un tratamiento tópico de 24 semanas por latanoprost 0.1% en el crecimiento de pelo y pigmentación en voluntarios sanos con la alopecia androgenética, J Am Acad Dermatol 2012; 66:794-800. Así, otro aspecto sorprendente de la invención es que composiciones que comprenden el compuesto PFPRA formulado con un éster del ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato, suministra el compuesto PFPRA más efectivamente que una variedad de otros vehículos, como se describe aquí. En ciertas modalidades, la composición no incluye un componente acuoso o soluble en agua tal como un alcohol orgánico. Sin embargo, en ciertas modalidades, la composición comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, propilenglicol, y, en ciertas modalidades, la composición comprende el alcohol orgánico en no más de 50% en peso. En ciertas modalidades, la composición es hidrofóbica, por ejemplo, la composición no es miscible en agua. En ciertas modalidades, la composición no es una emulsión. En ciertas modalidades, la composición no contiene aceite mineral.

Compuestos PFPRA

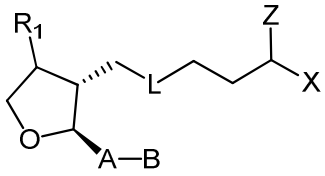
Como se utiliza aquí, un "compuesto PFPRA" puede ser cualquier prostaglandina o análogo de prostaglandina terapéuticamente relevante, de origen natural o sintético, siempre que éste o sus metabolito activo (por ejemplo, si un éster, el ácido de origen) agoniza adecuadamente un receptor de prostaglandina FP en un ensayo funcional adecuado. Como se utiliza aquí, un grado adecuado de agonismo puede definirse, por ejemplo, como una concentración efectiva máxima media (CE_{50}) de 1 micromolar o menos, preferiblemente 100 nanomolar o menos. Un ensayo funcional

adecuado puede ser, por ejemplo, evaluar el volumen de fosfatidilinositol en células HEK293 que expresan un receptor de prostaglandina PF clonado. Véase, por ejemplo, Sharif et al., J. Ocular Pharmacol. *Ther.* 2002;18:313-324. Muchos compuestos PFPRA se pueden clasificar como prostaglandinas, prostanoides o prostamidas. Las prostaglandinas de origen natural son una clase de hormonas eicosanoides relacionadas estructuralmente que se derivan enzimáticamente de ácido araquidónico. Un ejemplo de compuesto PFPRA de prostaglandina de origen natural es prostaglandina F2α. Las prostaglandinas sintéticas ejemplares, que son análogos de prostaglandina F2α, incluyen pero no están limitadas a, latanoprost, ácido libre de latanoprost, bimatoprost, ácido libre de bimatoprost, tafluprost, ácido libre de tafluprost, travoprost, ácido libre de travoprost (también conocido como fluprostenol) y sus profarmacos (por ejemplo, 9-, 11- y/o 15-derivados de éster).

En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es un compuesto de fórmula (**I**) o (**II**):



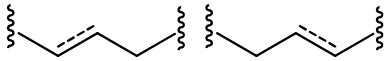
(**I**)



(**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo;

en donde:

L es un grupo de la fórmula  o ;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

A es C_{1-10}alquileno opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquienileno opcionalmente sustituido, o C_{2-10} alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por uno o más grupos –O– o –S–;

B es hidrógeno, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido;

X es $-OR_4$, $-SR_4$, o $-N(R_4)_2$, en donde cada instancia de R_4 es independientemente hidrógeno, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R_5$, o $-C(=O)OR_5$, en donde R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido;

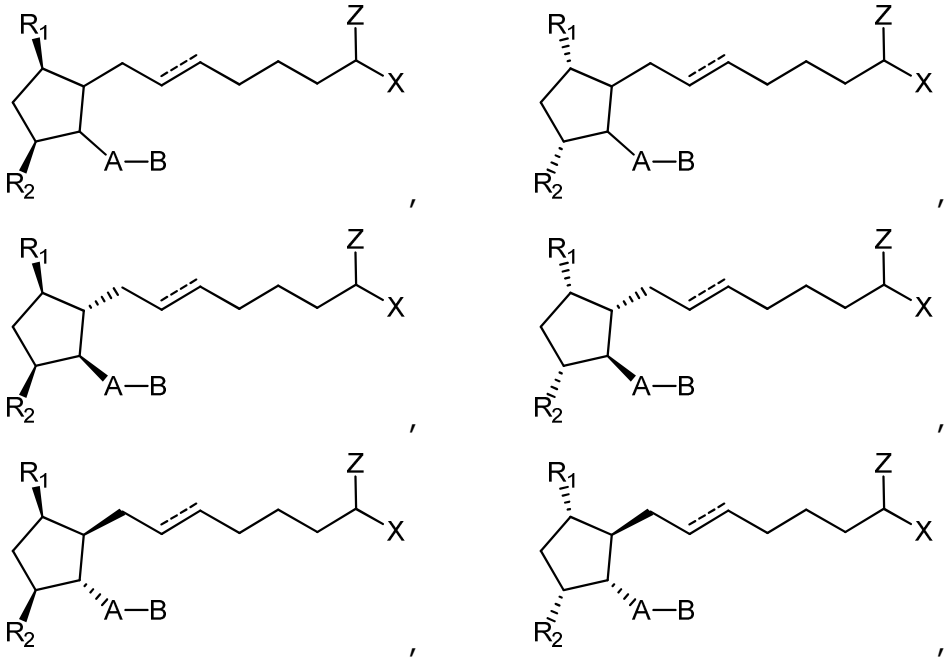
Z es =O, =S, o $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo protector amino, –OH, hidroxilo sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o Z representa dos átomos de hidrógeno;

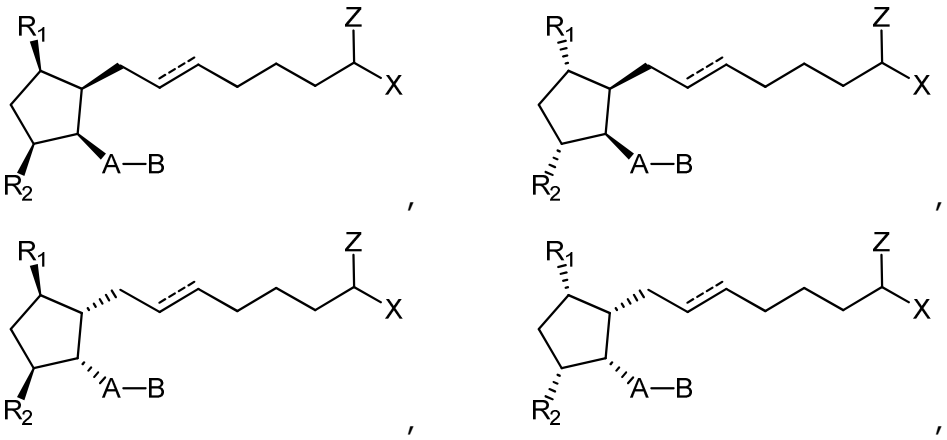
con respecto al compuesto de fórmula (**I**), uno de R_1 y R_2 es =O, –OH, o un grupo $-O(CO)R_6$ y el otro es –OH o $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H, en donde R_6 es un C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20} alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; y

con respecto al compuesto de fórmula (**II**), R_1 es =O, –OH, o $-O(CO)R_6$, en donde R_6 es un C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20} alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la línea de puntos endocíclica de fórmula (**I**) (*es decir*, representada en el anillo de 5 miembros) cada una representa un enlace sencillo.

Por ejemplo, en ciertas modalidades, en donde la línea de puntos endocíclica de fórmula (**I**) cada una representa un enlace sencillo, se proporciona un compuesto con cualquiera de la siguiente estereoquímica:





una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, A, B, Z y X son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, la línea punteada exocíclica ------ (*es decir*, representada fuera del anillo de 5 miembros) de fórmula (**I**) o (**II**) o un subconjunto del mismo representa un enlace doble en las configuraciones *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, la línea punteada exocíclica ------ representa un enlace doble en la configuración *cis*.

En ciertas modalidades, cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o doble enlace que puede estar en la configuración *cis* o *trans*.

Como se definió generalmente antes, uno de R_1 y R_2 es =O, –OH, o un grupo $-O(CO)R_6$ y el otro es –OH o $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H, en donde R_6 es un $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$ alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, R_1 es =O y R_2 es H.

En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_6$, y el otro es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_6$.

En ciertas modalidades, R_1 y R_2 son –OH.

En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, y el otro es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_1 es –OH, y R_2 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_2 es –OH, y R_1 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_6 es un $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas

modalidades, R_6 es $–(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$.

Como se definió antes aquí generalmente, A es $C_{1–10}$alquileno opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenileno opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por uno o más grupos –O– o –S–.

En ciertas modalidades, A es $C_{1–10}$alquileno opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenileno opcionalmente sustituido o $C_{2–10}$alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es C_{4-6}alquileno opcionalmente sustituido, C_{4-6}alquenileno opcionalmente sustituido o C_{4-6}alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–. En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquenileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–. En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquinileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $–O(CO)R_8$, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con =O.

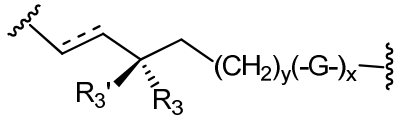
En ciertas modalidades, A es sustituido con $–OC(=O)R_8$, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$, en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con -OH o hidroxilo sustituido.

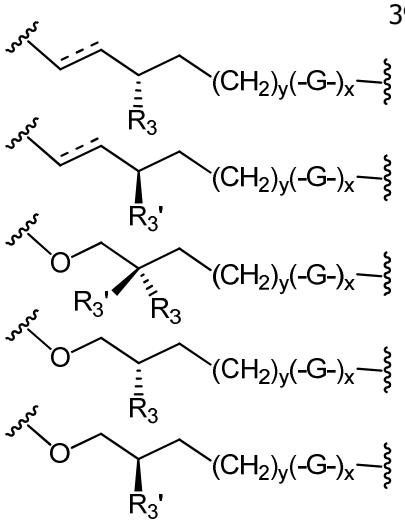
En ciertas modalidades, A es sustituido con hidroxilo sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con -OH.

En ciertas modalidades, A es un grupo de la fórmula (**i**), (**ii**), (**iii**), (**iv**), (**v**), o (**vi**):



(**i**)



en donde cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2; y

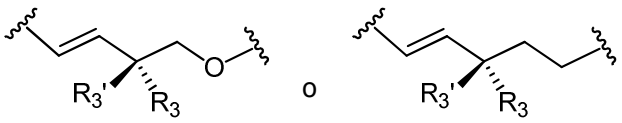
x es 0 o 1.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace doble en la configuración *cis*.

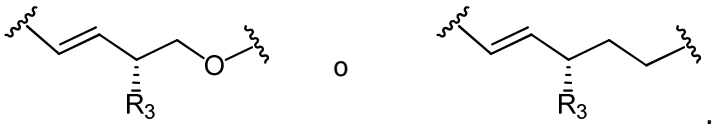
En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace doble en la configuración *trans*.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**i**) es de la fórmula:



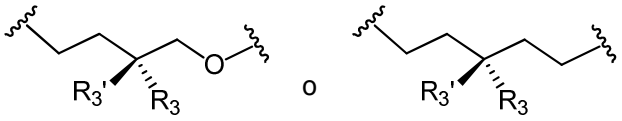
.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**ii**) es de la fórmula:

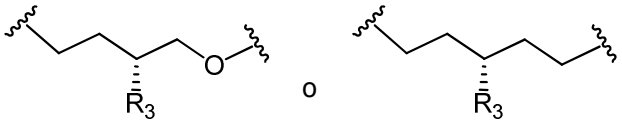


En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**i**) es de la fórmula:



En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**ii**) es de la fórmula:



Como se definió antes generalmente, cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; o R_3 y R_3' se unen para formar =O.

En ciertas modalidades, R_3 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3' es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3 es hidrógeno y R_3' es un grupo no hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3' es hidrógeno y R_3 es un grupo no hidrógeno. En ciertas modalidades, sin embargo, ni R_3 ni R_3' es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R_3 y R_3' se unen para formar =O.

En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son el mismo grupo. En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son diferentes grupos.

En ciertas modalidades, R_3 es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo

opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$, y R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, o C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$, y R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_3 es –OH o hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es –OH.

En ciertas modalidades, R_3' es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$, y R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, o C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$, y R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_3' es –OH o hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es –OH.

En ciertas modalidades, R_3 es halógeno, *por ejemplo*, seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3' es halógeno, *por ejemplo*, seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3 es halógeno y R_3' es halógeno, *por ejemplo*, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son fluoro.

En ciertas modalidades, y es 0; y x es 1. En ciertas modalidades, y es 0; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 1; y x es 1. En ciertas modalidades, y es 1; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 2; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 2; y x es 1.

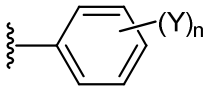
Como se definió generalmente antes, B es hidrógeno, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, B es hidrógeno.

En ciertas modalidades, B es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, B es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, ciclohexilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_6arilo opcionalmente sustituido (*es decir*, fenilo). En ciertas modalidades, B es C_{10}arilo opcionalmente sustituido (*es decir*, naftilo).

Por ejemplo, en ciertas modalidades, B es un fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula (**viii**):


(**viii**)

en donde:

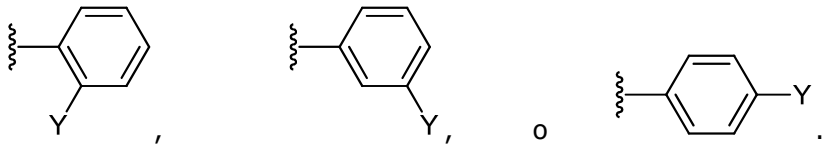
Y es seleccionado del grupo que consta de C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}perhaloalquilo, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido; y n es 0 o un entero de 1 a 5, inclusive.

En ciertas modalidades, n es 0 o es un número entero entre 1 y 3, inclusive.

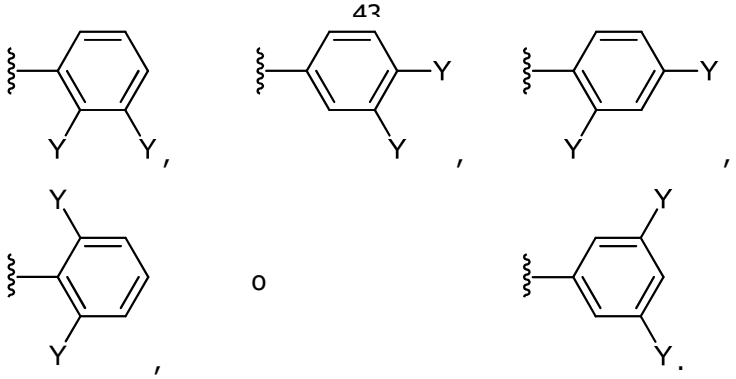
En ciertas modalidades, n es 0 o es un número entero entre 1 y 2, inclusive.

En ciertas modalidades, n es 0. En ciertas modalidades, n es 1. En ciertas modalidades, n es 2. En ciertas modalidades, n es 3.

Por ejemplo, en ciertas modalidades, en donde n es 1, el grupo de la fórmula (**viii**) es de la fórmula:


o .

En ciertas modalidades, en donde n es 2, el grupo de la fórmula (**viii**) es de la fórmula:



En ciertas modalidades, Y es halo, *i.e.* seleccionado de fluoro, yodo, bromo, o cloro. En ciertas modalidades, Y es cloro. En ciertas modalidades, Y es fluoro.

En ciertas modalidades, Y es $C_{1–10}$alquilo o $C_{1–10}$perhaloalquilo.

En ciertas modalidades, Y es $C_{1–10}$alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-6}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-4}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-3}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-2}alquilo. En ciertas modalidades, Y es $–CH_3$, $–CH_2F$, o $–CHF_2$.

En ciertas modalidades, Y es C^{1-10}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-6}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-4}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-3}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-2}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es $–CF_3$, $–CF_2Cl$, o $–CFCl_2$.

Como se definió generalmente antes, Z es =O, =S, o $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo amino protector, –OH, hidroxilo sustituido, $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o Z representa dos átomos de hidrógeno.

En ciertas modalidades, Z es =O.

En ciertas modalidades, Z es =S.

En ciertas modalidades, Z es $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo protector amino, –OH, hidroxilo sustituido, $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, Z es $=NR_Z$ y R_Z es hidrógeno.

En ciertas modalidades, Z representa dos átomos de hidrógeno.

Como se definió generalmente antes, X es $–OR_4$, $–SR_4$, o $–N(R_4)_2$, en donde cada instancia de R_4 es independientemente hidrógeno, $C_{1–30}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–30}$alquenilo

opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, –C(=O)R_5, o –C(=O)OR_5, en donde R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, X es $-OR_4$. En ciertas modalidades, X es $-OR_4$, y R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $-OR_4$, y R_4 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_4 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_4 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, en donde R_4 es –C(=O)R_5, o –C(=O)OR_5.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, y R_4 es –C(=O)R_5, y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, y R_4 es –C(=O)OR_5 y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $-SR_4$. En ciertas modalidades, X es $-SR_4$, y R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $-SR_4$, y R_4 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-6}alquilo opcionalmente

sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_4 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_4 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, en donde R_4 es $–C(=O)R_5$, o $–C(=O)OR_5$.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, y R_4 es $–C(=O)R_5$, y R_5 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, y R_4 es $–C(=O)OR_5$ y R_5 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un grupo R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y ninguno de los dos grupos R_4 son hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo. Sin embargo, en ciertas modalidades, X no es –NH(iPr).

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $–C(=O)R_5$, o $–C(=O)OR_5$.

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $–C(=O)R_5$, y R_5 es $C_{1–}$

$_{20}$alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $-N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $-C(=O)OR_5$ y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En otras modalidades, X es $-N(R_4)_2$ y los dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, en donde X es $-OR_4$, $-SR_4$, o $-N(R_4)_2$, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{1-10}alquilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-3}alquilo, C_{7-30}alquilo, C_{10-30}alquilo, C_{7-25}alquilo, C_{10-25}alquilo, C_{15-25}alquilo). En ciertas modalidades, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{2-10}alquenilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-3}alquenilo, C_{7-30}alquenilo, C_{10-30}alquenilo, C_{7-25}alquenilo, C_{10-25}alquenilo, C_{15-25}alquenilo). En ciertas modalidades, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{2-10}alquinilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-3}alquinilo, C_{7-30}alquinilo, C_{10-30}alquinilo, C_{7-25}alquinilo, C_{10-25}alquinilo, C_{15-25}alquinilo).

En cualquiera de las modalidades anteriores, cuando R_4 o R_5 se definen como un C_{7-30}alquilo o C_{7-30}grupos alquenilo, tales grupos se pueden denominar como "colas de lípidos." Las colas lipídicas presentes en estos grupos lipídicos pueden ser saturadas e insaturadas, dependiendo de si o no la cola lpídica comprende dobles enlaces. La cola lipídica también puede comprender diferenes longitudes, a menudo categorizadas como medias (*i.e.*, con colas entre 7–12 carbonos, *por ejemplo*, C_{7-12} alquilo o C_{7-12} alquenilo), de largo (*es decir*, con colas mayores de 12 carbonos y hasta 22 carbonos, *por ejemplo*, C_{13-22} alquilo o C_{13-22} alquenilo), o muy largo (*es decir*, con solas mayores de 22 carbonos, *por ejemplo*, C_{23-30} alquilo o C_{23-30} alquenilo).

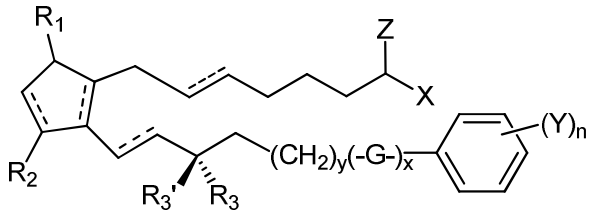
Las colas de lípido insaturado incluyen, pero no se limitan a:

Miristoleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Palmitolieco	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Sapiénico	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Oleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Linoleico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α–Linolenico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Araquinodónico	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
Eicosapentaenoico	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Erúcico	$-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, y
Docosahexaenoico	$-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH-CH_2CH_3$.

Las colas de lípido saturado ejemplares incluyen, pero no se limitan a:

Laúrico	$-(CH_2)_{10}CH_3$,
Mirístico	$-(CH_2)_{12}CH_3$,
Palmítico	$-(CH_2)_{14}CH_3$,
Esteárico	$-(CH_2)_{16}CH_3$,
Araquídico	$-(CH_2)_{18}CH_3$,
Behénico	$-(CH_2)_{20}CH_3$,
Lignocérico	$-(CH_2)_{22}CH_3$, y
Cerótico	$-(CH_2)_{24}CH_3$,

En ciertas modalidades de fórmula (**I**), el compuesto es de fórmula (**I–a**):



(**I–a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo

opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido,o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

Y es seleccionado de el grupo que consiste en C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}perhaloalquilo, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido;

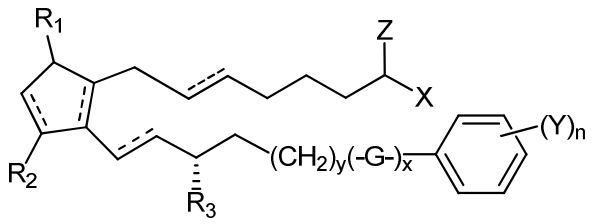
G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2;

x es 0 o 1; y

n es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

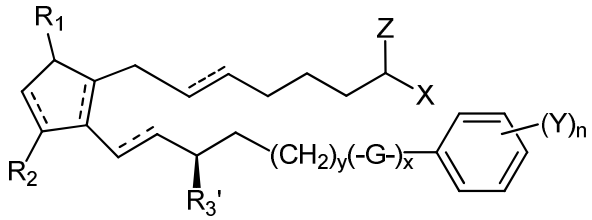
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–b**):



(**I–b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–c**):

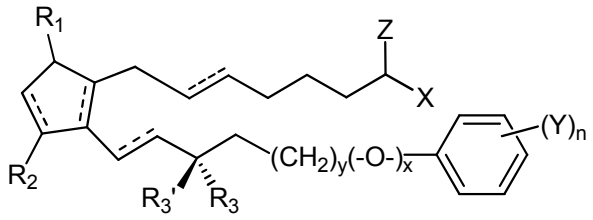


(**I–c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

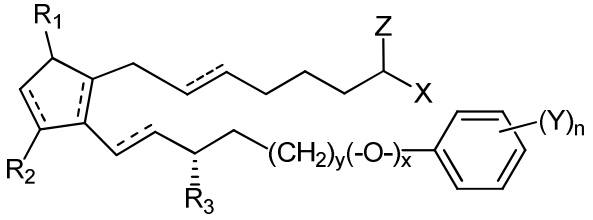
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde G es –O–, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–a1**):



(**I–a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

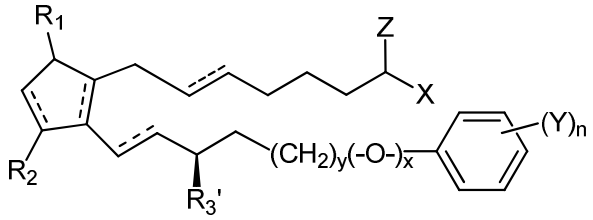
En ciertas modalidades de fórmula (**I–b**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–b1**):



(**I–b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

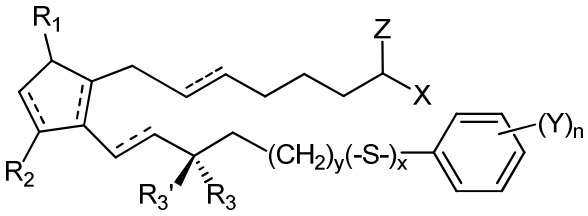
En ciertas modalidades de fórmula (**I–c**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–c1**):



(**I–c1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

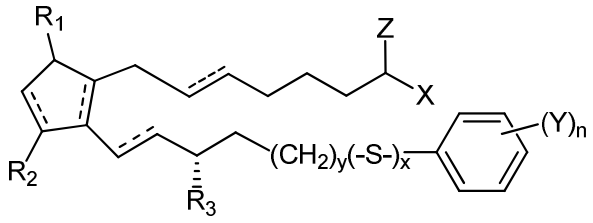
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde G es –S–, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–a2**):



(**I–a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

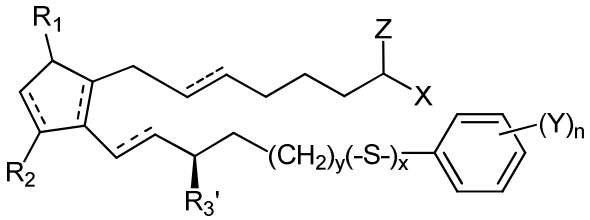
En ciertas modalidades de fórmula (**I–b**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–b2**):



(**I–b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

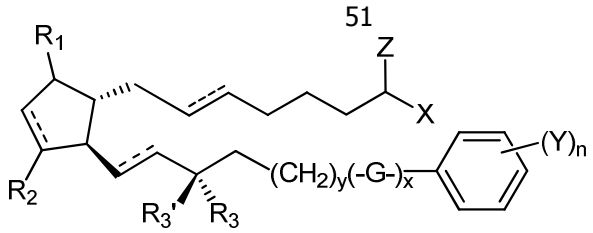
En ciertas modalidades de fórmula (**I–c**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–c2**):



(**I–c2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

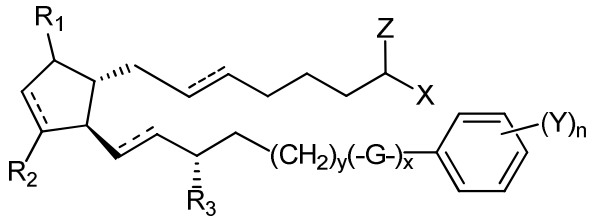
En ciertas modalidades, el compuesto de fórmula (**I–a**) tiene la siguiente estereoquímica, también referida aquí como un compuesto de fórmula (**I–d**):



(**I–d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo,; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, G, X, y, x, y n son como se definen aquí.

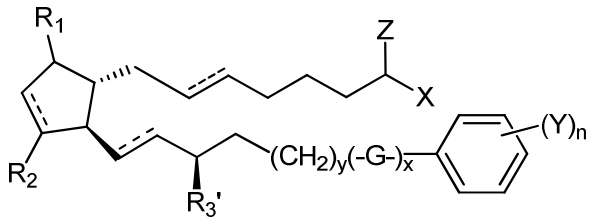
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–e**):



(**I–e**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–f**):

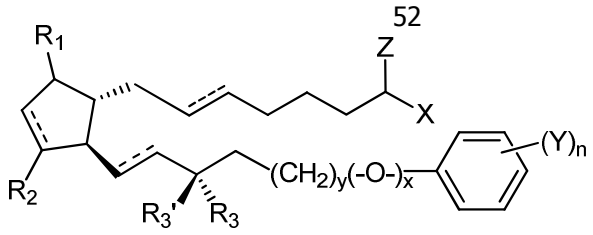


(**I–f**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3' Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

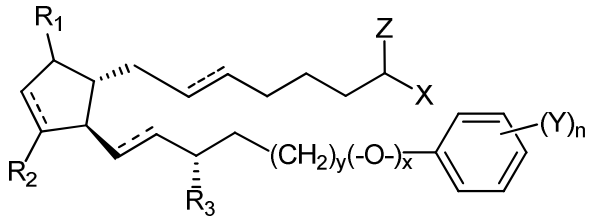
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–d1**):



(**I–d1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

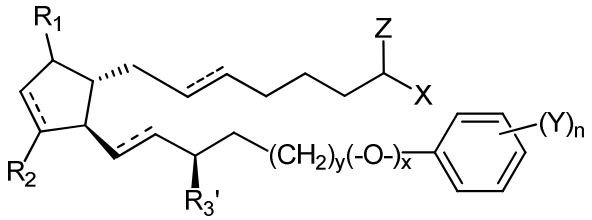
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–e1**):



(**I–e1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

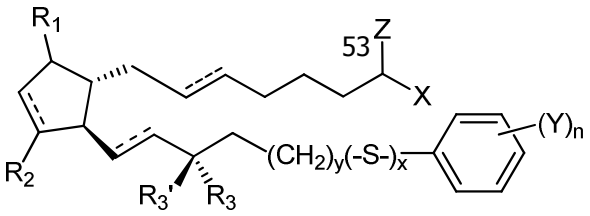
En ciertas modalidades de fórmula (**I–f**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–f1**):



(**I–f1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

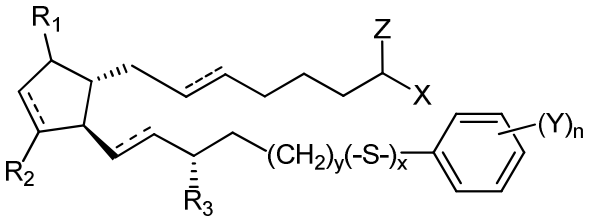
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–d2**):



(**I–d2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

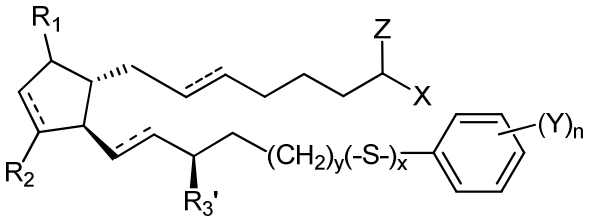
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–e2**):



(**I–e2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–f**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–f2**):



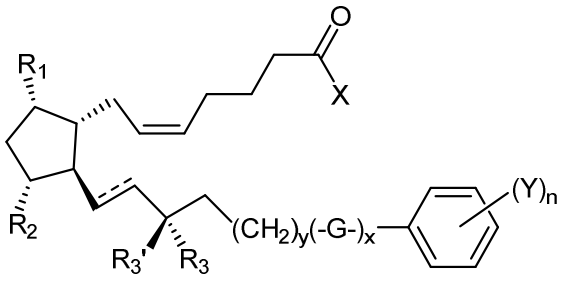
(**I–f2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, Z es =O. En ciertas modalidades, cada ------ representa un enlace sencillo. En ciertas modalidades, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo. En ciertas modalidades al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es –OH. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, y el otro es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_1 es –

OH, R_2 es $-O(CO)R_6$, uno de R_3 y R_3' es $-OH$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_2 es $-OH$, R_1 es $-O(CO)R_6$, uno de R_3 y R_3' es $-OH$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, cada uno de R_1 y R_2 es $-OH$, y uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es $-O(CO)R_6$, y uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, $-O(CO)R_6$ y $-O(CO)R_8$ unido al compuesto son el mismo grupo. En ciertas modalidades, $-O(CO)R_6$ y $-O(CO)R_8$ unido al compuesto son diferentes grupos.

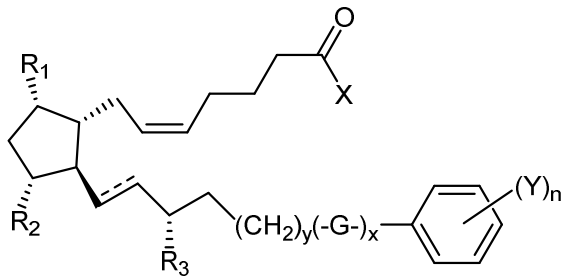
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d3**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-e**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–e3**) que tiene la siguiente estereoquímica:

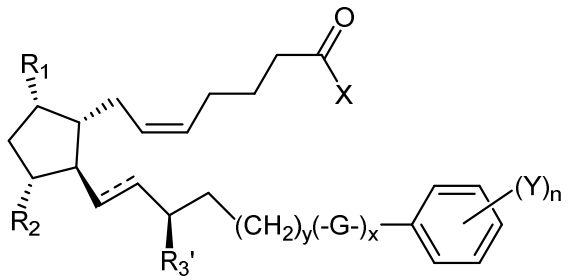


(**I–e3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, G, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-f**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se

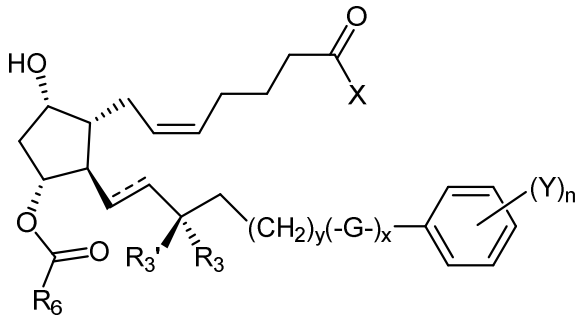
proporciona un compuesto de fórmula (**I–f3**) que tiene la siguiente estereoquímica:



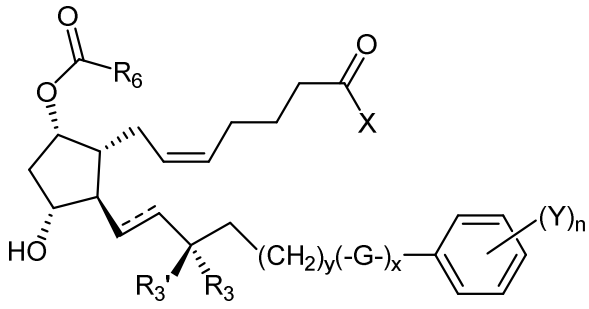
(**I–f3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', G, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

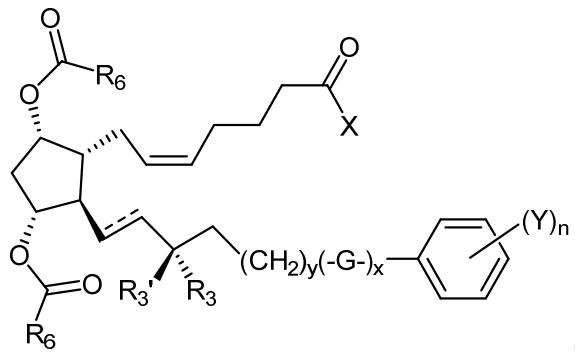
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_1 es –OH y R_2 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_2 es –OH y R_1 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_1 y R_2 son $-O(CO)R_6$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d4**), (**I–d5**), y (**I-d6**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d4**),



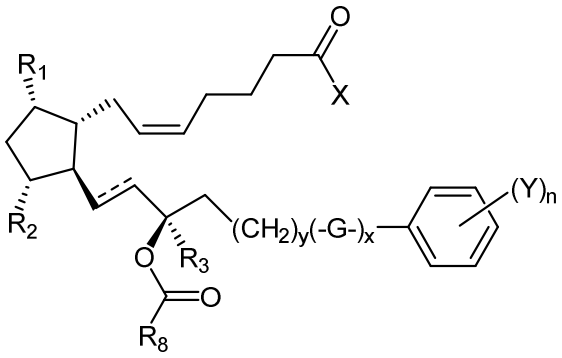
(**I–d5**),



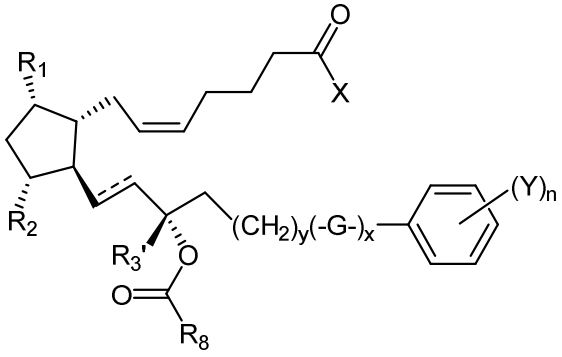
(**I–d6**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_3 es $-O(CO)R_8$ o R_3' es $-O(CO)R_8$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d7**) y (**I-d8**) que tiene la siguiente estereoquímica:



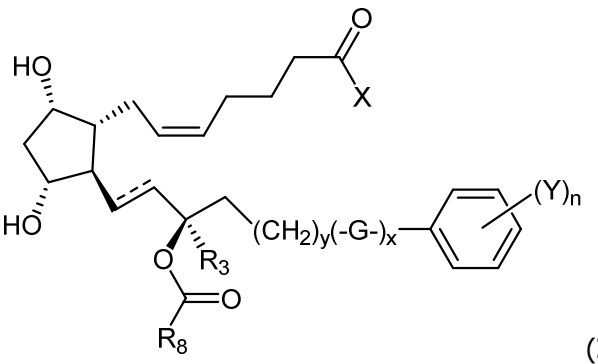
(**I–d7**),



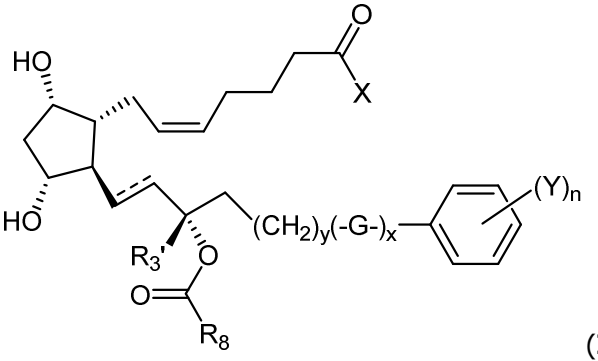
(**I–d8**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_1 y R_2 cada uno es -OH y R_3 es $-O(CO)R_8$, o en donde R_1 y R_2 cada uno es -OH y R_3' es $-O(CO)R_8$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d9**) y (**I-d10**) que tiene la siguiente estereoquímica:



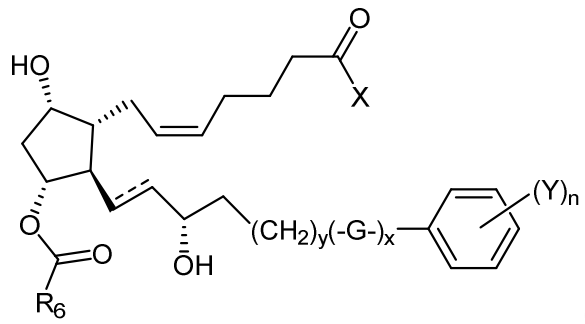
(**I–d9**),



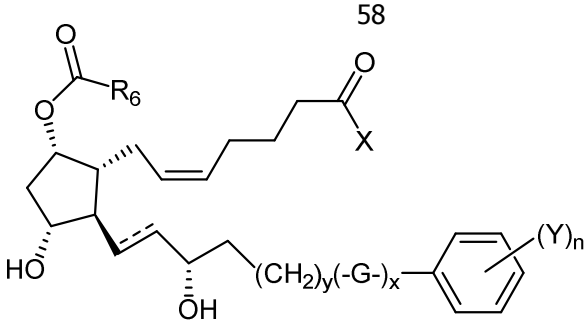
(**I–d10**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

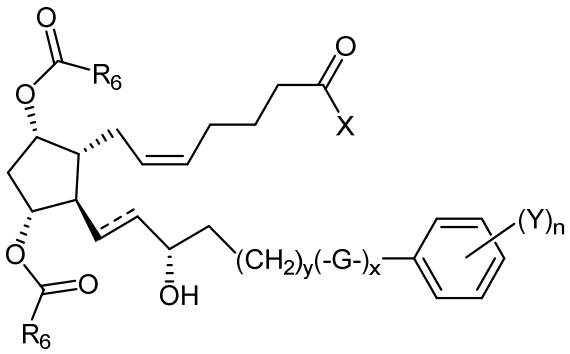
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e3**), en donde R_1 es –OH y R_2 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_2 es –OH y R_1 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_1 y R_2 son $-O(CO)R_6$, y R_3' es hidrógeno y R_3 es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d11**), (**I–d12**), y (**I-d13**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d11**),



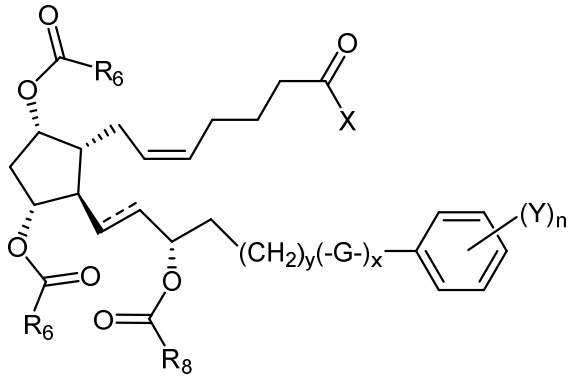
(**I–d12**),



(**I–d13**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d8**), en donde cada uno de R_1 y R_2 son –O(CO)R_6 y R_3' es hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d14**) que tiene la siguiente estereoquímica:

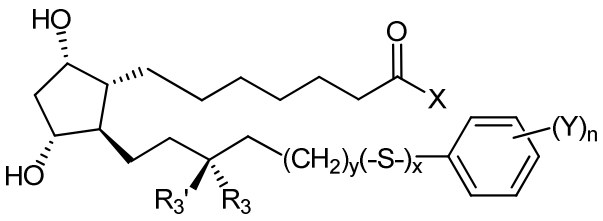


(**I–d14**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d2**), en donde Z es =O, cada instancia de R_1 y R_2 es –OH, y cada ------ representa un enlace sencillo, se proporciona un compuesto de fórmula

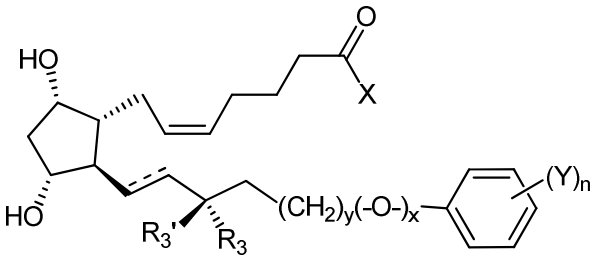
(**I-g**):



(**I-g**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde X, Y, R_3, R_3', y, x, y n son como se definen aquí.

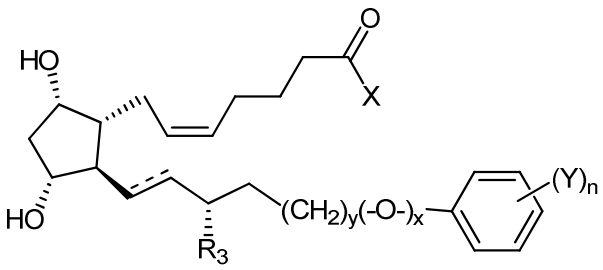
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d1**), en donde cada instancia de R_1 y R_2 es –OH, y Z es =O, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–h**):



(**I–h**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3, R_3', Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

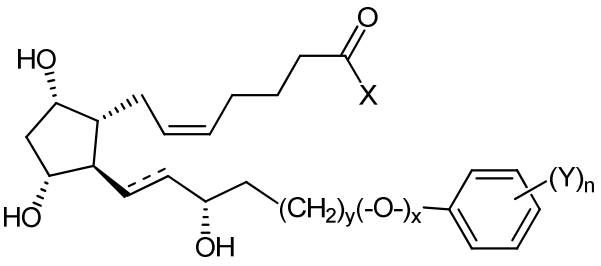
En ciertas modalidades de fórmula (**I-h**), en donde R_3' es hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-i**):



(**I-i**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3,Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

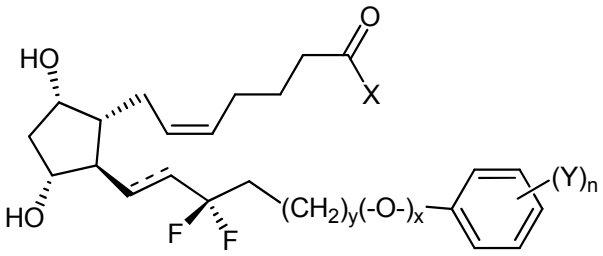
En ciertas modalidades de fórmula (**I–i**), en donde R_3 es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–j**):



(**I–j**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

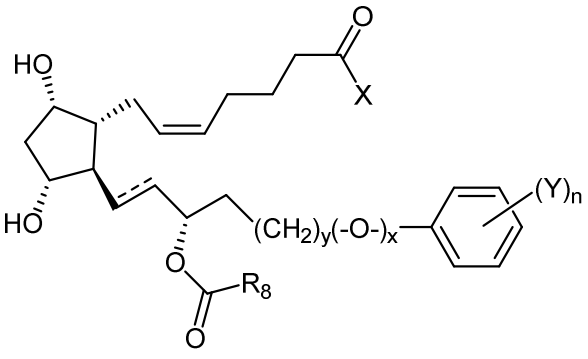
En ciertas modalidades de fórmula (**I–h**), en donde R_3 es F y R_3' es F, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–k**):



(**I–k**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–i**), en donde R_3 es –O(CO)R_8, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–j**):

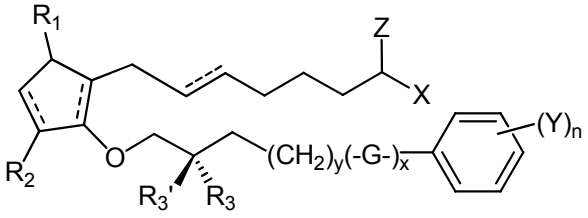


(**I–j**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_8, Y, X, y, x, y n son como

se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I**), el compuesto de fórmula (**I–l**):



(**I–l**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o –O(CO)R_8, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

Y es seleccionado de el grupo que consiste en $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{1–10}$perhaloalquilo, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido;

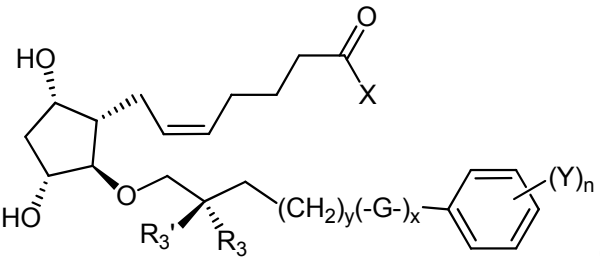
G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2;

x es 0 o 1; y

n es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-l**), en donde Z es =O, y R_1 y R_2 cada uno es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-m**):

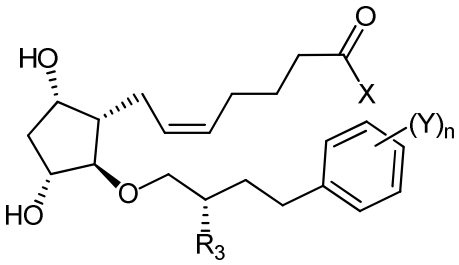


(**I-m**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí.

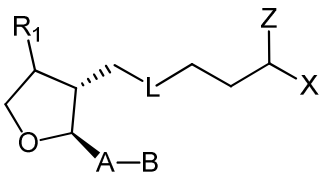
En ciertas modalidades de fórmula (**I-m**), en donde R_3' es hidrógeno, y es 2 y x es 0, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-n**):



(**I-n**)

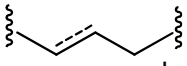
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí.

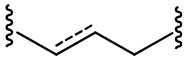
Como se definió generalmente antes, en ciertas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (**II**):

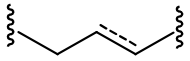


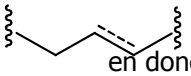
(**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde A, B, X, Z, L, y R_1 son como se definen aquí son como se definen aquí.

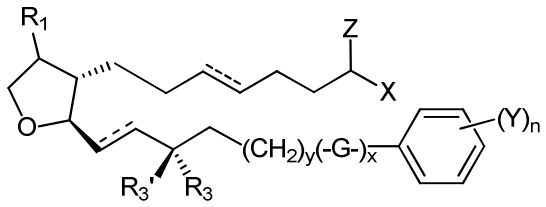
En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *cis*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *trans*

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *cis*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *trans*

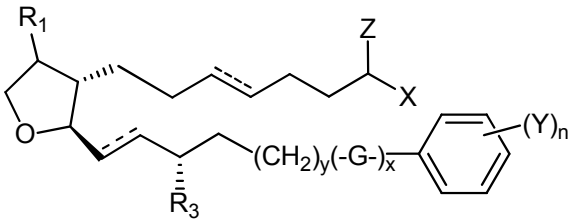
En ciertas modalidades de fórmula (**II**), el compuesto de fórmula (**II–a**):



(**II–a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, Z, X, Y, G, R_3, R_3', y, x, y n son como se definen aquí.

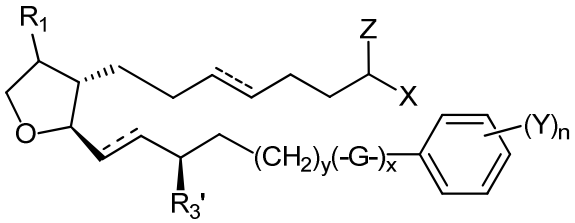
En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**II–b**):



(**II–b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**II–c**):



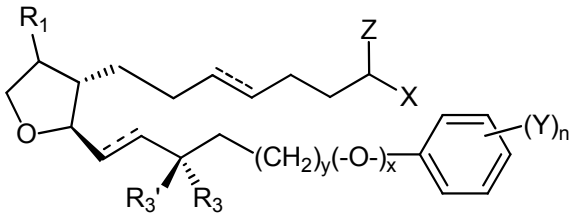
(**II–c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde G es –O–, se proporciona un compuesto de fórmula (**II–a1**):



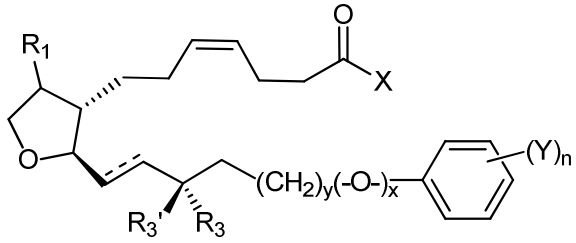
(**II–a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, Z es =O.

En ciertas modalidades al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*.

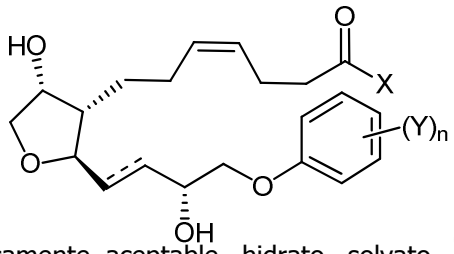
Por ejemplo, en ciertas modalidades de fórmula (**II-a1**), en donde Z es =O, se proporciona un compuesto de fórmula (**II–d**):



(**II–d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_3, R_3', Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**II-d**), en donde R_1 es OH, R_3' es hidrógeno, R_3 es –OH, y es 0, y x es 1, se proporciona un compuesto de fórmula (**II-e**):

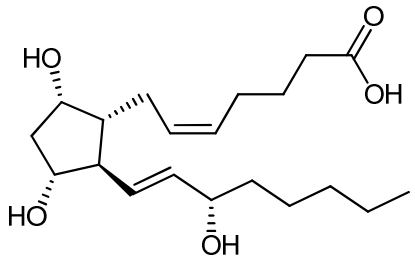


(**II-e**)

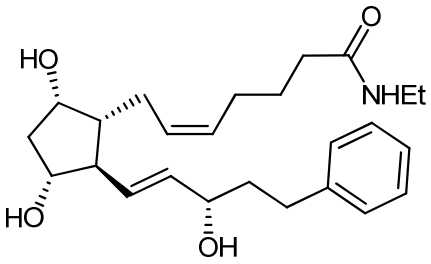
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, Y, X, y n son como se definen aquí.

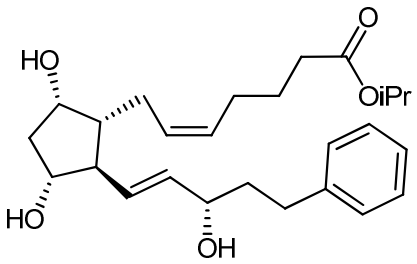
Compuestos ejemplares de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a:



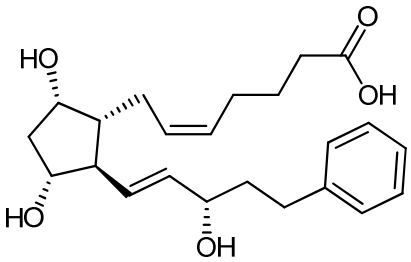
referido aquí como prostaglandinas F2α;



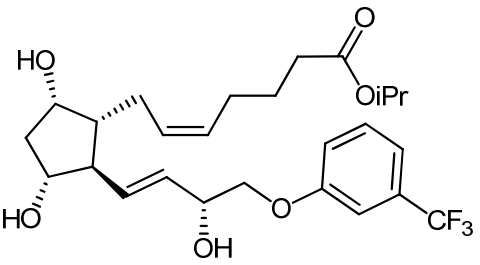
también referido aquí como bimatoprost;



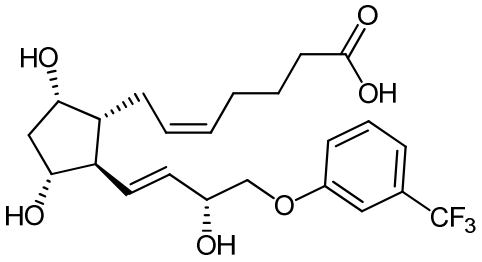
también referido aquí como éster isopropílico de bimatoprost;



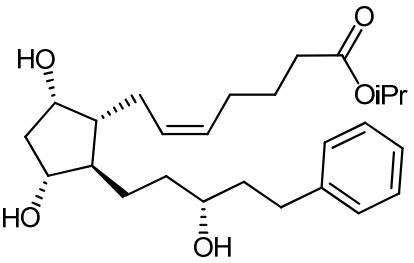
también referido aquí como ácido libre de bimatoprost;



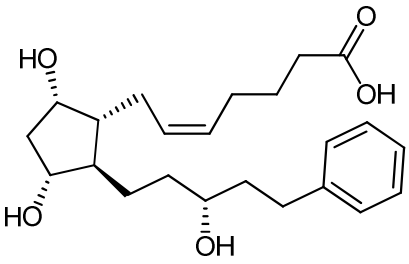
también referido aquí como travoprost;



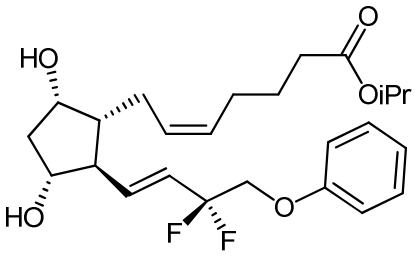
también referido aquí como ácido libre de travoprost o fluprostenol;



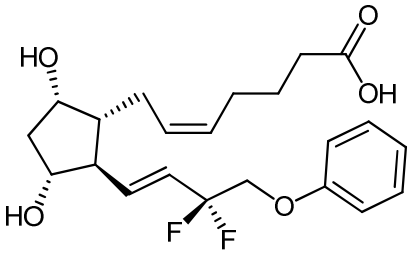
también referido aquí como latanoprost;



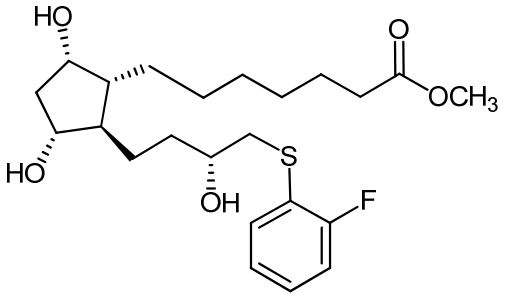
también referido aquí como ácido libre de latanoprost;



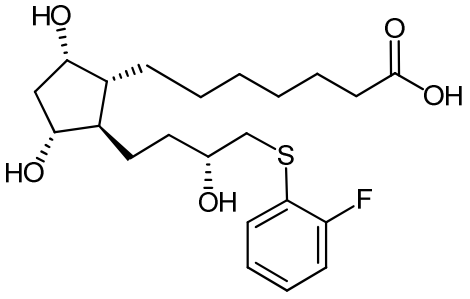
también referido aquí como tafluprost;



también referido aquí como ácido libre de tafluprost o AFP-172;

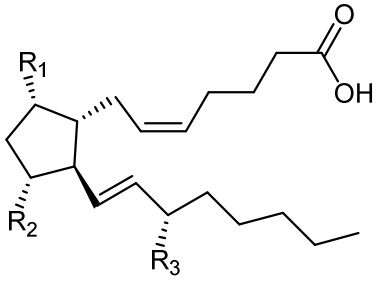


también referido aquí como CAY10509;

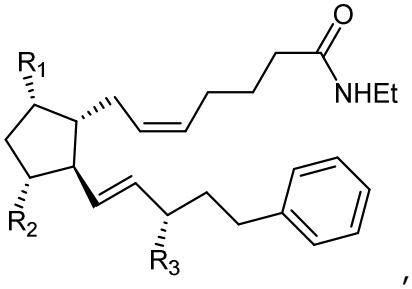


también referido aquí como ácido libre de CAY10509;

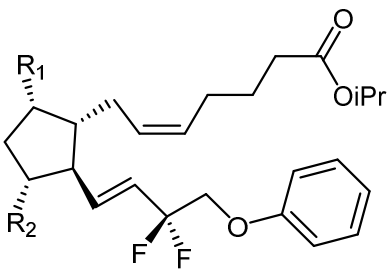
y 9-, 11-, y/o derivados de 15-éster (*por ejemplo.,* profármacos) del anterior, *por ejemplo,* de fórmula:

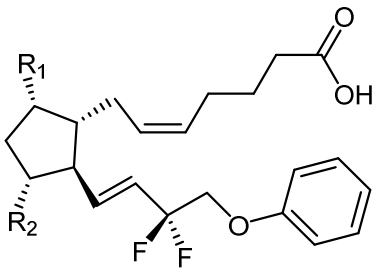


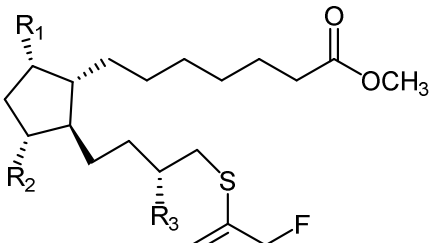
,

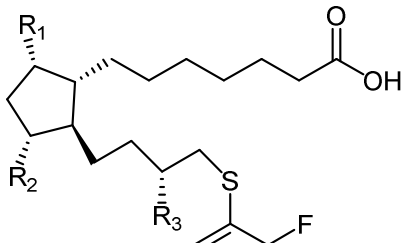


,


R1
R2
O
OiPr
F
F
O


R1
R2
O
OH
F
F
O


R1
R2
R3
S
O
OCH3
F


R1
R2
R3
S
O
OH
F

en donde:

R_1 es $-O(CO)R_6$ y R_2 es $-OH$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-OH$, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-OH$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-OH$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es -OH, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

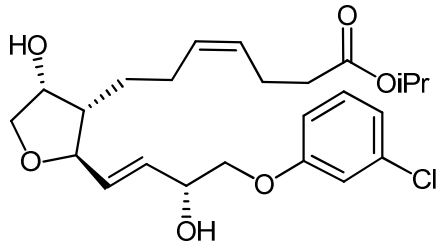
R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$,

en donde R_6 y R_8 son como se definió aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos o profármacos del mismo. En ciertas modalidades, R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_6 es $-(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$.

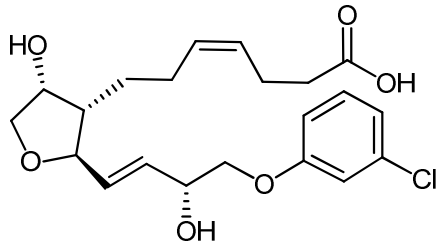
En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre latanoprost, tafluprost, ácido libre tafluprost, travoprost, fluprostenol, bimatoprost, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y profármacos de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre latanoprost, tafluprost, ácido libre tafluprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de ácido libre latanoprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) es latanoprost. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de tafluprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos,

estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de ácido libre tafluprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) es tafluprost.

Compuestos ejemplares de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a,

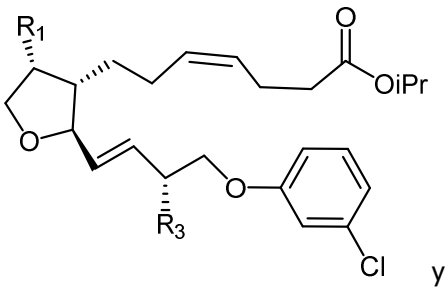


también referido como AL-12182;

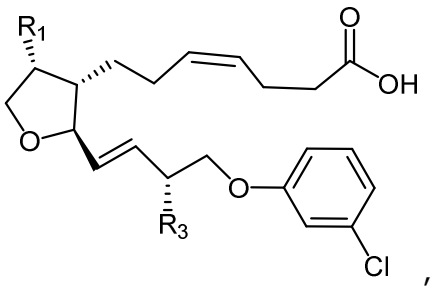


también referido como ácido libre de AL-12182;

y derivados de éster (*por ejemplo,* profármacos) de los anteriores, *por ejemplo,* de fórmula:



y



,

en donde:

R_1 es –OH y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es –OH, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$,

en donde R_6 y R_8 son como se definió aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos o

profármacos del mismo. En ciertas modalidades, R_8 es $–(CH_2)_qCH_3$ donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_6 es $–(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$.

En ciertas modalidades, el compuesto de fórmula (I) o (II) es un profármaco de uno cualquiera de los compuestos descritos aquí. Los profármacos ejemplares incluyen ésteres, amidas, y/o tioamidas del ácido libre de origen, y compuestos en donde un grupo hidroxilo en el compuesto de origen (por ejemplo, un grupo hidroxilo pentacíclico R_1 y/o R_2 o el grupo hidroxilo en la posición R_3 y/o R_3') es esterificado, por ejemplo, 9-, 11- o 15-derivados de éster como se describe aquí, por ejemplo, en donde el éster en dicha posición es un éster de C_{1-6}, por ejemplo, 9-propionil bimatoprost, 11-propionil bimatoprost, 15-propionil bimatoprost, 9-butiril bimatoprost, 11-butiril bimatoprost, 15-butiril bimatoprost y lo similar.

Composiciones y formulaciones

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones para administración tópica de una composición que comprende un compuesto PFPRA, como se describe aquí, y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo). Las composiciones, como se usa aquí, incluyen composiciones farmacéuticas, así como composiciones cosméticas.

En ciertas modalidades, la composición comprende un compuesto PFPRA, éster de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento. En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1, 3-butanodiol, etilenglicol o propilenglicol. En ciertas modalidades, el alcohol orgánico es propilenglicol. En ciertas modalidades, la composición comprende latanoprost, miristato de isopropilo y una base de ungüento. En ciertas modalidades, la composición comprende tafluoprost, miristato de isopropilo y una base de ungüento. En ciertas modalidades, la composición consiste esencialmente de los componentes descritos anteriormente. En ciertas modalidades, la composición no es irritante para la piel. En ciertas modalidades, la composición es estéril, libre de endotoxinas o esencialmente libre de endotoxinas, y/o compatible oftálmicamente.

Kalayoglu (PCT/US2012/021692; WO2012/099942) enseña ciertas formulaciones para suministro sistémico (transdérmico) de un PFPRA al torrente sanguíneo. Estas incluyen dos emulsiones (organogel de lecitina lipodérmico o plurónico). Las emulsiones son difíciles de fabricar y susceptibles a la separación de fases; por ejemplo, el organogel de lecitina plurónica es propensa a la separación de fase a temperaturas de aproximadamente 5ºC o por debajo. Así, en algunas modalidades, la composición es una no emulsión, es decir, no es una emulsión. En algunas modalidades, la composición en una no emulsión que comprende un compuesto PFPRA, éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento. En algunas modalidades, la

composición es una no emulsión que comprende un compuesto PFPRA, éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), un alcohol orgánico y una base de ungüento.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o su profármaco. En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost, tafluprost, travoprost, o bimatoprost, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado enriquecido isotópicamente o su profármaco. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre de latanoprost, tafluprost, ácido libre de tafluprost, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de latanoprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de ácido libre de latanoprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de tafluprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consistente de ácido libre de tafluprost y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA hidroliza a un metabolito activo (por ejemplo, el ácido libre de latanoprost, tafluprost, travoprost y bimatoprost) sobre la administración a la piel.

En algunas modalidades, la concentración final del compuesto PFPRA proporcionada en la composición está entre aproximadamente 0.0001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento (en peso). En algunas modalidades, la concentración final está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso

total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost y la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost y la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la concentración final de los ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) está entre alrededor del 1 por ciento y alrededor del 20% en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, inclusive. En ciertas modalidades, la concentración final del éster del ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 por ciento en peso. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final

de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final del éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso) , inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo. En algunas modalidades, la base de hidrocarburo es seleccionada del grupo compuesto por cera blanca, cera amarilla, cera de parafina dura, petrolato y cera de cetil ésteres. En algunas modalidades, la concentración final de base de ungüento está entre 50 por ciento y alrededor del 99 por ciento en peso. En algunas modalidades, la concentración final de base de ungüento está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. En algunas modalidades, la base de ungüento es petrolato, y la concentración final de petrolato está entre aproximadamente 50 por ciento y alrededor del 99 por ciento en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final de petrolato está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está

entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas modalidades, la concentración final de propilen glicol está entre 5 por ciento y alrededor del 50 por ciento en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo.,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster del ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está

entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por

ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* proplen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive; la concentración final del alcohol (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento,

aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición además puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo pero no limitado a, solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensoactivos, agentes isotónicos, agentes de engrosamiento o emulsionamiento, preservativos, lubricantes y similares. Consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones tópicas pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición 16, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 21a Edición (Lippincott Williams & Wilkins,

2005).

En algunas modalidades, la composición es estéril. En general, los métodos de fabricación de una composición estéril incluyen la irradiación gamma, calor (por ejemplo, autoclave o calor seco) y microfiltración (por ejemplo, con un filtro de 0.2 micras); sin embargo, algunos de estos métodos pueden ser inadecuados para algunas composiciones. Por ejemplo, el calor o radiación gamma puede causar degradación del compuesto PFPRA; bases oleaginosas tales como el petrolato no son susceptibles de esterilización en autoclave; y algunos excipientes pueden ser incompatibles o poco compatibles con un filtro de 0.2 micras.

Las composiciones pueden ser preparadas, empaquetadas y/o vendidas a granel, como una dosis sencilla unitaria, y/o como una pluralidad de dosis únicas unitarias. Como se usa aquí, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad predeterminada del compuesto PFPRA. La cantidad del compuesto PFPRA es generalmente igual a la dosis del compuesto PFPRA que sería administrado a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tales como, por ejemplo, una–mitad o una–tercera parte de dicha dosis.

Las cantidades relativas del compuesto PFPRA, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado y además dependiendo de la vía por la cual la composición se ha de administrar.

Otras características de las composiciones

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de composiciones proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes activos de superficie y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservadores, agentes reguladores de pH, agentes lubricantes, y/o aceites. Excipientes tales como agentes colorantes, agentes de revestimiento, agentes aromatizantes y protectores solares también pueden estar presentes en la composición.

Agentes ejemplares de granulación y/o dispersión incluyen almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpas de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil–pirrolidona) entrelazada (crospovidona), almidón de carboximetil sódico (glicolato de almidón sódico), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio entrelazada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil celulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos cuaternarios de amonio, etc., y combinaciones de los mismos.

Agentes tensoactivos ejemplares y/o emulsionantes incluyen lípidos/emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de aluminio de magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleico, monoestearato de triacetina diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol de polivinilo), carbómeros (por ejemplo polimetilen carboxi, ácido poliacrílico, polímero del ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulósicos (por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de sorbitán polioxietileno [Tween 20], polioxietileno sorbitán [Tween 60], monooleato de sorbitán polioxietileno [Tween 80], monopalmitate sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitan [Span 80]), polioxietilen ésteres (por ejemplo monoestearato de polioxietileno [Myrj 45] aceite de ricino hidrogenado polioxietilenp, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno (por ejemplo polioxietileno lauril éter [Brij 30]), poli(vinil–pirrolidona), monolaurato de dietilen glicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, sulfato lauril de sodio, Pluronic F 68, poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc. y/o combinaciones de los mismos.

Agentes aglutinantes ejemplares incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina; azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (*por ejemplo*, acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma de panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil–pirrolidona), silicato de magnesio-aluminio (Veegum), y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Conservadores ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservadores antimicrobianos, conservadores antifúngicos, conservadores de alcohol, conservadores ácidos y otros conservadores.

Antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio,

ácido propiónico, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

Agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y sales e hidratos de los mismos (*por ejemplo*, edetato de sodio, edetato disódico, edetato trisódico, edetato disódico de calcio, edetato dipotásico y los similares), ácido cítrico y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, ácido cítrico monohidratado), ácido fumárico y sales e hidratos de los mismos, ácido málico y sales e hidratos de los mismos, ácido fosfórico y sales e hidratos de los mismos y ácido tartárico y sales e hidratos de los mismos. Conservadores antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridiniuio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol fenetílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. Clorobutanol, por ejemplo, puede utilizarse como un conservador en una formulación de ungüento en una concentración de 0.001 a 1% en peso (como el 0.5% en peso) del peso total de la composición final.

Conservadores antifúngicos ejemplares incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Conservadores de alcohol ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Conservadores de ácido ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta–caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fítico.

Otros conservadores incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), laurilетersulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxilo. En ciertas modalidades, el conservador es un anti–oxidante. En otras modalidades, el conservador es un agente quelante.

Agentes reguladores de pH ejemplares incluyen soluciones reguladoras de pH de citrato, soluciones reguladoras de pH de acetato, soluciones reguladoras de pH de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D–glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato dibásico de calcio, ácido fosfórico, fosfato tribásico de calcio, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato dibásico de potasio, fosfato monobásico de potasio, mezclas de

fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc. y combinaciones de los mismos.

Agentes lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, y combinaciones de los mismos.

Aceites ejemplares incluyen almendra, albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, aceite de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, hierba del asno, pescado, semilla de lino, geraniol, calabacín, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macademia, malva, semilla de mango, semilla de meadowfoam, armiño, nuez moscada, oliva, naranja, naranja áspera, palmera, semilla de palmera, semilla de durazno, cacahuate, semilla de amapola, semilla de calabaza, semilla de colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, preparaciones saladas, espino amarillo, ajonjolí, manteca de karité, silicona, soya, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y aceites de germen de trigo. Aceites ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol aleílico, aceite de silicona, y combinaciones de los mismos.

Una composición de la invención puede ser combinada con, incorporada y/o suministrada por medio de un parche o apósito, que a menudo tienen la ventaja de ofrecer el suministro controlado del compuesto PFPRA al cuerpo. Alternativamente o adicionalmente, la velocidad puede ser controlada ya sea al proveer una membrana controladora de velocidad y/o al dispersar el compuesto PFPRA en una matriz polimérica y/o gel.

La composición además puede abarcar uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. En algunas modalidades, el ingrediente adicional es un protector solar, crema hidratante, colorante, antibiótico, antifúngico, antiviral, antifibrótico, antiinflamatorio, anestésico, analgésico, vasoconstrictor, vasodilatador, vitamina o mineral o antioxidante.

Aunque las descripciones de las composiciones provistas en este documento están dirigidas principalmente a composiciones que son adecuadas para la administración tópica a los seres humanos, el experto en la técnica entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones adecuadas para administrarse a humanos a fin de hacer las composiciones adecuadas para administrarse a varios

animales es bien entendida, y el experto en la técnica en farmacología veterinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria. Consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: *The Science y Practice of Pharmacy*, edición 21 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Incluidos aún además en la invención son kits que comprenden una composición de la invención como se describe aquí y las instrucciones de uso. Los kits proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un contenedor (por ejemplo, un tubo, vial, ampolla, botella, jeringa y/o paquete dispensador u otro contenedor adecuado).

Métodos de tratamiento y uso

Como generalmente se describe aquí, las composiciones descritas aquí se contemplan útiles en la reducción de la grasa subcutánea en un sujeto en necesidad de las mismas. Los métodos de uso y tratamiento incluyen métodos terapéuticos y métodos cosméticos, como se describe aquí. Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para reducir grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar tópicamente una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad de la misma. En otro aspecto, se proporciona una composición de la presente invención para su uso en el método de reducción de grasa corporal en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para reducir la grasa corporal en un sujeto. En ciertas modalidades, el método es un método terapéutico. En ciertas modalidades, el método es un método cosmético.

La reducción de grasa puede incluir la reducción de la grasa medida por al menos uno de volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad. La presente invención se espera reduzca la grasa por mayor o igual al 75%, mayor que o igual a 70%, mayor o igual al 60%, mayor o igual al 50%, mayor o igual al 40%, mayor o igual al 30%, mayor o igual al 25%, mayor o igual al 20%, mayor o igual al 15%, mayor que o igual al 10%, o mayor o igual al 5%. Por ejemplo, la reducción de grasa también puede incluir la reducción de cantidad de células grasas (por ejemplo, número de células de grasa), al reducir el volumen de células grasas, al reducir la maduración de célula de grasa y/o de-diferenciación de una célula de grasa.

En ciertas modalidades, la grasa corporal es local, por ejemplo, se concentra en la cara, barbilla, cuello, brazos, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos, piernas y/o rodillas.

En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de obesidad, exceso de grasa en el pecho, exceso de grasa en la barbilla, ginecomastia, obesidad inducida por fármaco, hipotiroidismo, seudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad de ovario poliquistico, depresión, atracones, obesidad postparto, obesidad asociada a dejar de fumar, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner,

deficiencia de la hormona de crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento, deficiencia de leptina o resistencia , síndrome de Cushing, síndrome de pseudo-Cushing, hipertrofia de de grasa de dorsocervical/hipertrofia de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), facies de luna, lipodistrofia de VIH, prolapso de grasa orbitario, pendiente relacionada con la edad de la grasa anormal, otra lipodistrofia adquirida, lipodistrofia familiar, lipoma, lipomatosis o enfermedad de Madelung. En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de obesidad, ginecomastia, lipodistrofia de VIH, lipoma, esteatoblefaron, exceso de grasa del párpado, exceso de grasa periorbital o exceso de grasa en la barbilla. En ciertas modalidades, el sujeto tiene una condición cosmética.

En algunas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de exceso de grasa submentoniana. Así, en un aspecto, se proporciona una composición para el uso en reducir la grasa en un sujeto que sufre de exceso de grasa submentoniana. En otro aspecto, se proporciona un método de tratar el exceso de grasa submentoniano en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar sobre la piel submentoniana del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad de la misma. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método para tratar el exceso de grasa submentoniana en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de exceso de grasa submentoniana en un sujeto.

En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de esteatoblefaron. Así, en un aspecto, se proporciona una composición para su uso para reducir la grasa en un sujeto de que sufre de esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar a un párpado del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en su necesidad. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto.

Como se describe aquí, la ruta de administración es tópica. En ciertas modalidades, la administración es a una parte del cuerpo seleccionada del grupo que consiste de la cara, mentón, región submentoniana, papada, mejillas, piel periorbitaria, cuello, brazos, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos, piernas y rodillas.

En ciertas modalidades, el sujeto tiene exceso de grasa corporal como un efecto secundario de la medicación (por ejemplo, cortisol y análogos, corticosteroides, megace, sulfonilureas, anti-retrovirales, antidepresivos, inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores de la re-absorción de serotonina selectiva, anticonceptivos orales, insulina o una forma de insulina, risperidona, clozapina

y tiazolidinedionas).

En ciertas modalidades, el sujeto tiene exceso de grasa corporal debido a cambios en el estado hormonal (por ejemplo, como un resultado de cambios fisiológicos tal como el embarazo o la menopausia).

En ciertas modalidades, el sujeto con exceso de grasa corporal está experimentando o ha experimentado recientemente para dejar de fumar.

En ciertas modalidades, el sujeto tiene grasa corporal de significado estético, por ejemplo, debido a prolapso de grasa orbitaria relacionada con la edad, exceso de grasa submentoniana, o descenso de las almohadillas de grasa malares.

Este aspecto de la invención también puede ser útil como un complemento a cualquiera de varios tipos de cirugía y/o terapia invasiva, si se utiliza en el período pre-operatorio, peri-operatorio y post-operatorio. La invención además contempla usos de terapias abdominal anteriores, torácica, oncológica, endocrina, neurológica, trasplante y dermatológica, por lo que la exposición quirúrgica se puede mejorar; antes o después de procedimientos ortopédicos, por lo que la exposición quirúrgica así como la recuperación post-operatoria se puede mejorar; y procedimientos cosméticos anteriores que usan láser, otro tipo de radiación, terapia termal, crioterapia, ultrasonido, electrólisis, tratamiento químico y lo similar, por ejemplo, endurecimiento de la piel, rejuvenecimiento de la piel, remodelación de colágeno y lo similar.

Procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril

Para uso oftálmico, por ejemplo, la aplicación en el párpado para la reducción de esteatoblefaron, una composición estéril es preferida. Algunas de las formulaciones inventivas (por ejemplo, una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo y petrolato) no son compatibles con todas las formas de esterilización. Por ejemplo, los inventores encontraron que la irradiación gamma causa degradación de latanoprost (ejemplo 14). El petrolato es compatible con esterilización en autoclave y mal adaptado para la microfiltración.

Los inventores buscan una alternativa viable. Habiendo descubierto que latanoprost es excepcionalmente soluble en miristato de isopropilo (ejemplo 3), los inventores desarrollaron un procedimiento de fabricación (véase el ejemplo 4) que comprende los pasos de: (1) disolver el PFPRA (por ejemplo, latanoprost) y opcionalmente otros componentes (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; (2) microfiltrar la solución (por ejemplo, bajo condiciones asépticas) para hacer un filtrado estéril; y (3) añadir el filtrado a el petrolato estéril, que es opcionalmente licuado, por ejemplo, por calentamiento (por ejemplo, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 70ºC, por ejemplo, aproximadamente 50 a aproximadamente 60ºC); y (4) mezclar para obtener una mezcla uniforme. Al leer los ejemplos, la

persona con experiencia puede apreciar varias ventajas al combinar el latanoprost y compuesto PFPRA antes de la microfiltración, en comparación con la filtración de estos componentes por separado: latanoprost es muy viscoso y pobremente adaptado a la microfiltración; el volumen de latanoprost es generalmente pequeño y por lo tanto propenso a error de medición (es decir, imprecisión) y pérdidas en el llamado "espacio muerto" del microfiltro; y diluir el latanoprost en el miristato de isopropilo promueve la uniformidad de latanoprost en la composición final. Sin embargo, la persona con experiencia también apreciará que la estrategia de disolución del latanoprost en el miristato de isopropilo no sería posible, excepto para la buena solubilidad fortuitamente encontrada por los inventores (ejemplo 3). Además, una propiedad sorprendente y ventajosa de la mezcla el miristato de isopropilo en el petrolato es que reduce sustancialmente la viscosidad de la mezcla, en comparación con la de el petrolato puro. Esto no sólo facilita el mezclado (con lo cual promueve uniformidad de la mezcla) pero también hace la composición más fluida y fácil de untar en la piel, es decir, la composición farmacéutica es más fácil de dispensar de un contenedor y aplicarla sobre la piel.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas de manera estéril, por lo que la composición es estéril, libre de endotoxina y compatible oftálmicamente, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril, que comprende disolver un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) en un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; microfiltración de la solución para hacer un filtrado; y combinar el filtrado con una base de ungüento (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato). En ciertas modalidades, el método además comprende disolver el conservador (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo).

EJEMPLOS

A lo largo de la descripción, donde se describen composiciones que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que estas composiciones también pueden consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes recitados. Además, debe entenderse que el orden de los pasos u orden para llevar a cabo ciertas acciones son inmateriales mientras la invención permanece operable. Por otra parte, dos o más pasos o acciones podrán realizarse simultáneamente. En vista de la descripción anterior, los ejemplos no limitantes específicos presentados posteriormente son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de manera alguna.

EJEMPLO 1

Una composición para la reducción local de grasa subcutánea se preparó como sigue:

CUADRO 1

Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Miristato de isopropilo	5 g
Propilenglicol	15 g
petrolato blanca	79.9 g

Latanoprost puro fue agregado a una mezcla de propilen glicol y miristato de isopropilo. A la mezcla resultante se agregó petrolato derretido. La mezcla se agitó bien y dejó enfriar, produciendo cerca de 100 gramos de ungüento con una concentración de latanoprost final de 0.1% (p/p). Se observó que en comparación con petrolato puro, la mezcla era más fluido, más fácil de untar, más fácil de mezclar (es decir, que requieren menos fuerza para mezclar), y más fácilmente dispensado desde un contenedor, por ejemplo, un frasco o tubo compresible (es decir, que requieren menos fuerza y que fluye de una manera más controlada).

EJEMPLO 2

Una composición para la reducción local de grasa subcutánea se preparó como sigue:

CUADRO 2

Ingredientes	Cantidad por cada 100 g de composición
Latanoprost	0.3 g
Clorobutanol, anhidro	0.5 g
Miristato de isopropilo	5 g
petrolato blanca	94.2 g

Clorobutanol se disolvió en miristato de isopropilo, y la solución resultante de latanoprost puro se añadió y disolvió. A la solución resultante se agregó petrolato derretido. La mezcla se agitó bien y dejó enfriar, produciendo cerca de 100 gramos de ungüento con una concentración de latanoprost final de 0.3% (p/p). Las composiciones se prepararon de acuerdo con la fórmula anterior en diferentes escalas que varían de 50 hasta aproximadamente 1000 g. Por otra parte, las formulaciones comparables que comprenden 0.1%, 0.15% y 0.5% (p/p) se prepararon de manera similar, con la diferencia en el contenido de latanoprost equilibrado por la cantidad de petrolato. En el análisis de HPLC, estas composiciones se encontraron que son uniformes y que tienen la potencia correcta.

EJEMPLO 3

La solubilidad del latanoprost en una solución 10:1 de miristato de isopropilo y clorobutanol se evaluó mediante un protocolo estándar (USP) a 25ºC. El límite superior de solubilidad a esta temperatura se encontró que es de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 mg/g. Este alto grado de solubilidad es sorprendente, ya que latanoprost es insoluble o poco soluble en la mayoría de los solventes. Además, este alto grado de solubilidad fue crucial para la práctica del procedimiento aséptico que se describe en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 4

Una composición estéril, oftálmicamente compatible para reducción local de la grasa se preparó como sigue:

CUADRO 3

Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Clorobutanol, anhidro	0.5 g
Miristato de isopropilo	5 g
petrolato blanca	94.4 g

El procedimiento se llevó a cabo asépticamente. Clorobutanol (CB) se disolvió en miristato de isopropilo (IM). A esta solución latanoprost se añadió y se disolvió fácilmente. La solución resultante se filtró a través de un filtro de 0.2 micras para producir un filtrado, que se colocó en un recipiente estéril. Al recipiente se añadió petrolato fundido, estéril. La mezcla se agitó bien, produciendo aproximadamente 100 gramos de un ungüento uniforme con una concentración de latanoprost final de 0.1% (p/p). En análisis de laboratorio, el ungüento es estéril y libre de endotoxinas. Se preparó un ungüento comparable que comprende 0.3% (p/p), con el latanoprost adicional que reemplaza una cantidad similar de petrolato. La persona con experiencia apreciará que el procedimiento anterior requiere solubilidad de latanoprost en la solución de IM:CB de al menos 18 o 55 mg/g para 0.1% y 0.3% de productos, respectivamente.

EJEMPLO 5

Las composiciones se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2 y se almacenaron en un contenedor firmemente sellado a temperatura ambiente. La concentración de latanoprost, la uniformidad y la falta de impurezas se verificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). La composición se almacenó y se reanalizó y analizó en HPLC a intervalos regulares durante 2 meses. En cada intervalo, la inspección organoléptica mostró estabilidad física de la composición, y HPLC muestra una concentración estable de latanoprost y la falta de degradantes conocidos (por ejemplo, ácido libre del latanoprost, latanoprost 15-ceto). Por lo tanto, se concluyó que la composición demuestra excelente estabilidad física y química.

EJEMPLO 6

Se realizaron estudios de permeabilidad de la piel con varias formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en la piel humana fresca. La piel humana fresca se obtuvo de los donadores vivos sometidos a abdominoplastia y se montó en un aparato de celular de difusión estándar (tipo Franz). Todas las formulaciones contienen 0.8% de latanoprost, expresado en peso de latanoprost

por peso total de la composición. Cada artículo de prueba (8 mg) se aplicó uniformemente a una superficie de piel de 0.8 cm^2. Todas las formulaciones se analizaron en la piel de al menos dos diferentes donadores. La piel tratada se dejó abierta a la atmósfera para simular las condiciones clínicas. El fluido receptor fluye continuamente durante 24 horas y se recolectó en fracciones. La cantidad de fármaco (ácido libre de latanoprost) en estas fracciones se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección ultravioleta. Las siguientes cantidades de fármacos se recuperaron del fluido receptor más de 24 horas:

CUADRO 4

Formulación del vehículo	**Masa del fármaco (ng, media)**
PG 15%, IM 5%, WPJ 80%	10,808
PG 15%, PS 5%, WPJ 80%	3795
PG 7.5%, LL 7.5%, PS 5%, WPJ 80%	3635
PG 7.5%, PS 5%, WPJ 87.5%	2082
PG 15%, PS 15%, WPJ 70%,	1127
Etanol 70%, PG 30%	3930
Etanol 75%, DGME 25%	1260
Etanol 75%, LL 25%	890
Etanol 50%, LL 25%, DGME 25%	840
Gel DMSO 99%	5850

DGME = dietilenglicol monometil éter, DMSO = dimetilsulfóxido, IM = miristato de isopropilo, LL = lactato de laurilo, PG = propilenglicol, PS = polisorbato 80, WPJ = petrolato blanca.

Por lo tanto, una formulación del latanoprost que comprende miristato de isopropilo en una base de hidrocarburo proporciona substancialmente más penetración de fármaco dérmico en comparación con formulaciones similares que carecen de miristato de isopropilo. La formulación que comprende miristato de isopropilo también proporciona penetración de fármaco superior a un control positivo, que es el DMSO 99% de gel, y en comparación con un intervalo de otras formulaciones que comprenden intensificadores tal como lauril lactato, polisorbato 80, y dietilenglicol monoetil éter.

EJEMPLO 7

Se realizaron estudios de permeabilidad de la piel con varias formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en piel de cerdo fresca, de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo anterior. Todas las formulaciones contienen 0.25% de latanoprost, expresado en peso de latanoprost por peso total de la composición. Los siguientes valores de flujo para ALF se observaron durante 24 horas:

CUADRO 5

Formulación del vehículo	**flujo de LFA ($ng/cm^2/h$)**
MO 15%, IM 5%, WPJ 80%	8
IM 5%, WPJ 95%	18
MO 15%, WPJ 85%	6
IM 5%, MO 95%	2

Así, una formulación del latanoprost que comprende petrolato y miristato de isopropilo, pero carece de aceite mineral, proporcionó superior suministro de LFA a formulaciones de latanoprost que comprende aceite mineral con miristato de isopropilo, petrolato o ambos.

EJEMPLO 8

Las composiciones como se describe en el ejemplo 2, que comprende latanoprost a una concentración final de 0.1% o 0.5%, se analizaron en minicerdos de Gottingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez al día durante 10 días, más el 10% de área superficial corporal sobre la piel dorsal. Los animales se monitorearon para la condición de la piel, peso corporal, y seguridad. Se tomaron muestras de plasma seriales para evaluar los farmacocinéticos. Veinticuatro horas después de la última dosis, los animales se sacrificaron. Se diseccionaron la piel y la grasa del área de tratamiento. Los tejidos se examinaron histológicamente. El tejido también se utilizó para medir concentraciones de fármaco (LFA) en grasa subcutánea (profundidad media de tejido) por cromatografía líquida/ espectrometría de masas tándem (LC/EM/EM). El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en cualquier animal. Las concentraciones de LFA en grasa subcutánea y plasma en el día 10 se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6

Formulación	Duración	LFA en la grasa profunda media (·g / g) (nivel mínimo)
0.10% latanoprost 5% IM, 0.5% CB, 94.4% petrolato	10 días	0.2
0.50% latanoprost, 5% IM, 0.5% CB, 94% petrolato	10 días	1

CB = clorobutanol; IM = miristato de isopropilo

Así, las composiciones son bien toleradas y, después de la aplicación a un mamífero de piel gruesa, se suministra LFA localmente a grasa subcutánea.

EJEMPLO 9

Las composiciones como se describen en el ejemplo 2, que comprenden latanoprost a una concentración final de 0.1% o 0.5%, se analizaron en la piel periocular de minicerdos de Gottingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez diariamente por 10 días. Los animales se monitorearon para la condición de la piel, peso corporal, y seguridad. Veinticuatro horas después de la última dosis, los animales se sacrificaron. Se diseccionaron la piel y la grasa del área de tratamiento. Algo de este tejido se examinó histológicamente. El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en cualquier animal.

EJEMPLO 10

Las formulaciones que consisten de latanoprost (0.1% o 0.5%), clorobutanol 0.5%, miristato de isopropilo 5%, y petrolato blanco cantidad suficiente. (todo p/p) se probaron en una prueba de irritación ocular de conejo estándar. Las formulaciones no causaron efectos adversos.

EJEMPLO 11

Una composición que comprende miristato de isopropilo 5%, propilenglicol 15% y el petrolato blanco 80% (sin ingrediente activo) se aplicó a la piel en los antebrazos volares en hombres y mujeres adultos sanos (n = 4). El área de aplicación fue de 5 cm x 5 cm. La aplicación fue una vez al día durante 7 días consecutivos. La condición de la piel y la experiencia participante se observaron diariamente, con resultados como sigue:

CUADRO 7

Participante	Condición de la piel	Experiencia del participante
1	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
2	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
3	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
4	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable

Así, las formulaciones anteriores son no-irritantes y estéticamente agradables cuando se aplican a la piel humana.

EJEMPLO 12

Las diferentes composiciones, que comprenden latanoprost, por ejemplo, 0.1% p/p, son probados en ratones obesos. Los ratones de aproximadamente seis semanas de edad, todos con masa corporal de línea de base similar, son aleatorios y tratados prospectivamente como sigue (n = 5 animales por grupo):

CUADRO 8

Grupo	Compuesto	Formulación (p/p)
A	solo vehículo	con petrolato blanca 100%
B	solo vehículo	IM 5%, CB 0.5%, con petrolato blanca c.s.
C	Latanoprost	con petrolato blanca c.s.
D	Latanoprost	IM 5%, CB 0.5%, petrolato blanca c.s.

La dosis es de 0.1 cc al flanco derecho, diariamente. Los ratones son alimentados ad libitum y pesados diariamente durante aproximadamente 28 días. En o en aproximadamente el día 28, se sacrificaron los ratones y se recogieron muestras de piel con grasa subcutánea para la examinación histológica. Se prevé que después de aproximadamente 28 días, los ratones en el grupo D mostrarán relativamente menos ganancia de peso (o más pérdida de peso) y relativamente menos adiposidad en comparación con ratones en cualquiera de los grupos A, B o C. Así, se prevé que en un modelo de ratón de la obesidad, los resultados anteriores muestran superior reducción de adiposidad con una formulación de latanoprost que comprende petrolato, clorobutanol y miristato de isopropilo, en comparación con una formulación de latanoprost equimolar con un vehículo que consiste esencialmente de petrolato.

EJEMPLO 13

Una composición que consiste esencialmente de latanoprost 0.5%, miristato de isopropilo 5%, clorobutanol 0.5% y petrolato blanco 94% (todos p/p) se administró a la piel dorsal (10% del área superficial corporal) de seis minicerdos de Gottingen, una vez al día durante 13 semanas. Un número igual de animales se trató con una composición de placebo, que consiste esencialmente de miristato de isopropilo 5%, clorobutanol 0.5% y petrolato blanco 94.5%. (todos p/p). Los animales se observaron para la seguridad y capcidad de tolerancia. Las composiciones son bien toleradas en todos los animales. Después de 13 semanas, los animales se sacrificaron y la piel dorsal, grasa y musculo se diseccionaron en bloque de una porción estandarizada del área de

tratamiento. En comparación con los animales tratados con la composición de placebo, había atrofia bruta, es decir, una reducción de grosor de 30 a 70%, de grasa subcutánea en animales tratados con el artículo de latanoprost 0.5%.

EJEMPLO 14

Del estudio que se describe en el ejemplo 11, una porción del tejido es fijada en formalina, teñida con hematoxilina y eosina, y examinada histopatológicamente. El grosor de grasa subcutánea se mide sistemáticamente, por ejemplo midiendo el grosor de la grasa de la dermis para el panniculus carnosus usando software de análisis de imagen tal como el ImageJ (Institutos Nacionales de Salud). De otra porción del tejido, la grasa subcutánea es diseccionada, lavada, pulverizada y homogeneizada, con el homogenado presentado para la cuantificación de la concentración de ácido libre de latanoprost usando cromatografía líquida con espectrometría de masa tándem (un método conocido en la técnica). Se prevé que la composición que contiene latanoprost se asociará con grosor de grasa subcutánea reducida, en comparación con el control. Además, se prevé que la composición de latanoprost estará asociada con cantidades de ácido libre de latanoprost en grasa subcutánea que se consideran terapéuticamente efectivas, con referencia a otros experimentos *in vivo* y ensayos *in vitro*. Se preverá además que la composición de latanoprost de este ejemplo será asociada con concentraciones de tejido más altas de ácido libre de latanoprost y/o mayores grados de reducción de grasa subcutánea en comparación con otras formulaciones descritas hasta ahora.

EJEMPLO 15

El siguiente experimento describe un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en sujetos humanos para analizar si la seguridad y eficacia de una composición de compuesto PFPRA para la reducción de grasa submentoniana. La composición puede ser, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, en donde el compuesto PFPRA es latanoprost. Por otra parte, el compuesto PFPRA puede ser, por ejemplo, tafluprost.

Los sujetos elegibles (por ejemplo, n=60) con exceso de grasa submentoniana se introducen en un estudio doble ciego aleatorio. Los son aleatorios en la manera 1:1 para recibir la composición activa (por ejemplo, que comprende latanoprost 0.3%), o el correspondiente vehículo inactivo. Los sujetos son instruidos para aplicar, una vez al día, una dosis de 0.5 ml en una película delgada del mentón. Las evaluaciones clínicas seriales, fotografías y las exploraciones de proyección de imagen de resonancia magnética (MRI) se realizan antes de la primera dosis y luego en 13 semanas.

El tratamiento se continúa por un total de 13 semanas. Se prevé que con el tiempo, por ejemplo después de 13 semanas de tratamiento, la composición que comprende latanoprost (o tafluprost) se asociará con más reducción en la profundidad y/o el volumen de grasa submentoniana, medido por la evaluación clínica y/o MRI, en comparación con el vehículo solo.

EJEMPLO 16

El siguiente experimento describe un ensayo aleatorio, controlado con placebo, doble ciego en sujetos humanos para analizar si la seguridad y eficacia de una composición del compuesto PFPRA para la reducción de la grasa periorbitaria. La composición puede ser, por ejemplo, una composición estéril como se describe en el ejemplo 4, en donde el compuesto PFPRA es latanoprost. Por otra parte, el compuesto PFPRA puede ser, por ejemplo, tafluprost.

Los sujetos elegibles (por ejemplo, n = 60) con exceso de grasa periorbitaria se introducen en un estudio doble ciego aleatorio. Los son aleatorios en la manera 1:1 para recibir la composición activa (por ejemplo, que comprende latanoprost 0.1%), o el correspondiente vehículo inactivo. Los sujetos han sido instruidos para aplicar, una vez al día, una dosis de 0.1 ml en una película delgada de la piel periorbitaria. Las evaluaciones clínicas seriales y fotografías se realizan antes de la primera dosis y luego en 6 y 12 semanas. El tratamiento se continúa por un total de 12 semanas. Se contempla que con el tiempo, por ejemplo después de 12 semanas de tratamiento, la composición que comprende latanoprost (u otro ingrediente activo) se asociará con más reducción en el volumen de la grasa periorbitaria, medido por la evaluación clínica, en comparación con el vehículo solo.

EJEMPLO 17

Un ungüento de latanoprost se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 y se sometió a varias dosis de radiación gamma, como comúnmente se utiliza para la esterilización. Un método de HPLC validado se utilizó para evaluar el ungüento para contenido de latanoprost y degradantes. Se observó la degradación significativa del latanoprost en todas las dosis de radiación gamma. Así, se encontró que la irradiación gamma no es adecuada para esterilizar las composiciones con latanoprost.

Otras modalidades

En las reivindicaciones los artículos tales como "un," "una," y "el/la" pueden significar uno o más que uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo son consideradas satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en,

empleados en, o relevantes de otra forma para un producto o procedimiento dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo presente en, empleado en, o relevante de otro modo a un producto o procedimiento dado. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o relevantes de otro modo a un producto o procedimiento dado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones listadas es introducida en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que es dependiente de otra reivindicación puede ser modificada para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que es dependiente de la misma reivindicación base. Donde los elementos son presentados como listas, *por ejemplo*, en el formato de grupo de Markush, cada subgrupo de los elementos es también descrito, y cualquier elemento puede ser removido del grupo. Debe entenderse que, en general, donde la invención, o aspectos de la invención, es/son referidos como comprendiendo elementos y/o características particulares, ciertas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente de, tales elementos y/o características. Para propósitos de simplicidad, esas modalidades no han sido establecidas específicamente *in haec verba* aquí. También se nota que los términos "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertos y permitir la inclusión de elementos o etapas adicionales. Donde se dan intervalos, se incluyen los puntos extremos. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto y comprensión de uno con experiencia ordinaria en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o sub–intervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la invención, a la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario.

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de periódicos, y otras publicaciones, todos los cuales se incorporan aquí mediante referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, la especificación lo controlará. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que cae dentro de la técnica previa puede ser explícitamente excluida de cualquiera una o más de las reivindicaciones. Debido a que tales modalidades se consideran conocidas por uno de experiencia ordinaria en la técnica, pueden ser excluidas incluso si la exclusión no se establece explícitamente aquí. Cualquier modalidad particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, ya sea que esté o no relacionada a la existencia de técnica previa.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán o podrán aseverar usando no más de experimentación rutinaria muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas aquí. El

alcance de las presentes modalidades descritas aquí no pretende ser limitada por la descripción anterior, sino más bien es como se establece en las reivindicaciones anexas. Aquellos de experiencia en la técnica podrán apreciar que diversos cambios y modificaciones a esta descripción pueden hacerse sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato.

2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición consiste esencialmente en latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato.

3.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p.

4.- La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.03% y aproximadamente 0.1% p/p.

5.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p.

6.- La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.03% y aproximadamente 0.1% p/p.

7.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% p/p.

8.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% p/p.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% p/p.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p.

12.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% p/p.

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

14.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

15.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición comprende además un conservador.

16.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la composición comprende además un conservador.

17.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición es estéril.

18.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la composición es estéril.

19.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p; y la concentración de el petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

20.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p; y la concentración de el petrolato está entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
T0659.70010		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/037512	9 May 2014 (09-05-2014)	10 May 2013 (10-05-2013)
Applicant		
TOPOKINE THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/037512

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/037512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K47/06 A61K47/14 A61K9/06 A61K31/5575
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 228 058 A1 (NOVAGALI PHARMA SA [FR]) 15 September 2010 (2010-09-15)	1,2
A	paragraph [0005] page 3, line 18 page 3, line 20 - line 22 page 3, line 33 - line 34 paragraph [0020] -----	3-19
A	MAMTA SHAH ET AL: "A Cross-Sectional Survey of the Association between Bilateral Topical Prostaglandin Analogue Use and Ocular Adnexal Features", PLOS ONE, vol. 8, no. 5, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 1-7, XP055134207, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0061638 the whole document -----	1,2,5-18
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 November 2014	04/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Palma, Vera

8

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HEE YOUNG CHOI ET AL: "In Vitro Study of Antiadipogenic Profile of Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, and Tafluprost in Human Orbital Preadiopocytes", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS., vol. 28, no. 2, April 2012 (2012-04), pages 146-152, XP055131156, US ISSN: 1080-7683, DOI: 10.1089/jop.2011.0160 the whole document -----	13-17
A	US 2010/234466 A1 (GROSSKREUTZ CYNTHIA L [US] ET AL) 16 September 2010 (2010-09-16) cited in the application the whole document -----	1,2,5-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/037512

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2228058 A1	15-09-2010	AU 2010220321 A1	01-09-2011
		CA 2754156 A1	10-09-2010
		CN 102341093 A	01-02-2012
		EP 2228058 A1	15-09-2010
		EP 2403478 A1	11-01-2012
		JP 2012519664 A	30-08-2012
		KR 20120003856 A	11-01-2012
		US 2011319488 A1	29-12-2011
		WO 2010100217 A1	10-09-2010
US 2010234466 A1	16-09-2010	CA 2681668 A1	04-10-2007
		US 2008015257 A1	17-01-2008
		US 2010234466 A1	16-09-2010
		US 2014163098 A1	12-06-2014
		WO 2007111806 A2	04-10-2007

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 18(completely); 5-17(partially)

   A composition comprising latanoprost and isopropyl myristate, wherein the composition comprises 1-20 wt.% isopropyl myristate. Use of said composition in methods for reducing fat. Process for its manufacturing.

   ---

2. claims: 3, 4, 19(completely); 5-17(partially)

   A composition comprising tafluprost and isopropyl myristate. Use of said composition in methods for reducing fat. Process for its manufacturing.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/037512

Michael S SINGER
241 Nahanton Street
Newton,
MA 02459
Estados Unidos

Murat V KALAYOGLU
1108 Woodside Parkway
Silver Spring,
MD 20910
Estados Unidos

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SUMINISTRO TÓPICO DE PROSTAGLANDINAS A LA GRASA SUBCUTÁNEA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud de patente provisional E.U.A. U.S.S.N. No. 61/822,139, presentada el 10 de mayo de 2013, cuyo contenido completo se incorpora en la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para suministrar tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de receptor de prostaglandina FP (un compuesto PFPRA) a tejido adiposo debajo de la piel. El efecto terapéutico es, por ejemplo, la reducción de exceso de grasa bajo la piel, por ejemplo, la piel de la cara, párpados, cuello, mentón, región submentoniana, extremidades, pecho, abdomen, caderas, etc. Más específicamente, la invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden un compuesto PFPRA y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), opcionalmente además que comprende una base de ungüento tal como una base de hidrocarburos (por ejemplo, petrolato), y/u opcionalmente además que comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). La invención además se refiere a métodos que comprenden la aplicación de la(s) composición(es) mencionada(s) anteriormente a la piel. La invención además se refiere a procedimientos para la fabricación de la(s) composición(es) ante(s) mencionada(s).

Experimentalmente, en comparación con una amplia gama de otras composiciones probadas, las composiciones descritas aquí demuestran eficacia excepcional y sorprendente en el suministro de ciertos compuestos PFPRA a través de la piel *in vitro*, en el suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva de grasa debajo de la piel *in vivo*, o en la reducción de grasa subcutánea *in vivo*. En teoría, esta sorprendente eficiencia se podría deber a la similar estructura y polaridad entre el compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost) y el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), como se describe aquí. Las composiciones son no irritantes, bien toleradas y estéticamente agradables. Como una ventaja adicional, se consideran adecuadas para la aplicación a la cara, párpados y/o piel periorbitaria. Además, las composiciones son estables y pueden ser fabricadas fácilmente, cuando sea necesario en forma estéril.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El exceso de grasa corporal es una causa importante de enfermedad en humanos, discapacidad y alteración estética. Para muchas personas el exceso de grasa corporal es también una fuente de angustia psicosocial y autoestima reducida.

El exceso de grasa corporal puede ser difuso o concentrado en una porción(es) particular(es) del cuerpo. De particular importancia es el exceso de grasa corporal de la cara, por ejemplo, de los párpados, mentón o papada. Otros sitios importantes del exceso de grasa corporal pueden incluir, por ejemplo, brazos, abdomen, nalgas, caderas, pecho, muslos y cuello. El exceso de grasa corporal también puede involucrar el tejido mamario excesivo en una mujer o un hombre, es decir, ginecomastia. El exceso de grasa corporal puede ser ubicado dentro o cerca de los párpados, y el tratamiento tópico de dicha grasa requiere una composición que es segura para la aplicación cerca de los ojos, es decir, una formulación compatible oftálmica y/u oftálmicamente compatible. Las acumulaciones locales de grasa corporal pueden resultar de factores constitucionales, enfermedad, estado hormonal, o como efectos secundarios de la medicación u otras sustancias. Incluso en la ausencia de enfermedad, las consideraciones cosméticas se aplican a los individuos que no obstante perciben un exceso de grasa y desean que se corrija. Por ejemplo, exceso de grasa submentoniana, comúnmente conocida como "papada", no se considera una enfermedad; sin embargo, las personas con exceso de grasa submentoniana a menudo parecen menos atractivos y menos jóvenes, y pueden tener baja autoestima como resultado. Asimismo, un individuo puede tener exceso de grasa subcutánea en el abdomen anterior, exceso de grasa subcutánea en el abdomen oblicuo, por ejemplo, por encima de las crestas ilíacas ("llantitas"), exceso de grasa del pecho, exceso de grasa de mama, exceso de grasa de nalgas, exceso de grasa de caderas, exceso de grasa del muslo, exceso de grasa de pierna, exceso de grasa del brazo, exceso de grasa de pecho, exceso de grasa de cuello, etc.

Un número de condiciones médicas se considera que son causas de exceso de grasa corporal. Los ejemplos incluyen obesidad inducida por medicamentos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad de ovario poliquístico, depresión, atracones, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona de crecimiento, resistencia a la hormona de crecimiento y deficiencia o resistencia de leptina. La desfiguración de depósitos de grasa regional en exceso, por ejemplo grasa dorsocervical en exceso, puede encontrarse en condiciones tal como lipodistrofia por VIH, síndrome de Cushing y síndrome de pseudo-Cushing (es decir, síndrome característico de exceso de grasa corporal y otros hallazgos debido a niveles excesivos de corticosteroides endógenos o exógenos), lipodistrofias adquiridas, lipodistrofias familiares, lipoma, lipomatosis y enfermedad de Madelung.

Los medicamentos conocidos por causar exceso de grasa corporal incluyen cortisol y análogos, otros corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, inhibidores de la reabsorción de serotonina selectiva, anticonceptivos orales, insulina, risperidona, clozapina y tiazolidinadionas.

Los cambios en el estado hormonal, incluyendo los cambios fisiológicos tal como el embarazo o la menopausia, pueden causar exceso de grasa corporal en un sujeto. Dejar de fumar comúnmente conduce a aumento de peso y exceso de grasa corporal. El trauma puede favorecer la acumulación de exceso de grasa corporal en virtud de la inmovilidad o desuso de una extremidad. Los problemas similares pueden afectar a un sujeto que está inmovilizado, por ejemplo debido a una lesión. Algunos tumores, por ejemplo, lipomas y liposarcomas, se caracterizan por colecciones locales de células de grasa. La lipomatosis es cualquier condición caracterizada por la formación de los lipomas múltiples en el cuerpo, por ejemplo, lipomatosis múltiple familar dolorosis adiposis (enfermedad de Dercum), lipomatosis pélvica, etc.

Incluso en ausencia de patología subyacente, un individuo puede tener preocupaciones cosméticas sobre depósitos locales o difusos de la grasa corporal. Estos pueden atribuirse generalmente a factores constitucionales o hereditarios, historia del desarrollo, edad, sexo, dieta, consumo de alcohol u otros componentes de estilo de vida. Los individuos en tales circunstancias comúnmente desean reducir la cantidad de grasa en la cara, párpados, mentón, brazos, cuello, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos y/o piernas. En algunos casos un exceso local de grasa puede ser debido a prolapso de grasa, desplazamiento y/o migración, como en el prolapso de grasa orbitaria relacionada con la edad o descendiente de las almohadillas de grasa malares. Oftalmopatía de Graves (enfermedad de los ojos relacionada con tiroides) es una condición que puede ser tratada mediante la reducción del volumen de la grasa orbital.

Un número de métodos se han desarrollado para reducir o eliminar el exceso de grasa corporal. Es útil clasificar estos métodos como extractivos, metabólicos, o adipolíticos. Los métodos extractivos, tal como lipoplastia (por ejemplo, liposucción) o escisión local, son métodos por el que la grasa se elimina físicamente de las áreas de interés. Dichos métodos son costosos y pueden implicar cicatrices, deformidad postquirúrgica o regresión, malestar, infección y otras reacciones adversas.

En contraste con los métodos de extracción, métodos metabólicos, que incluyen medicaciones sistémicas, suplementos nutricionales, dispositivos y ejercicio u otro tratamiento del cuerpo, tratan de modificar el metabolismo del sujeto (por ejemplo, ya sea consumo calórico, gastos o ambos) tal que el sujeto incurre en una pérdida neta de grasa. Una desventaja es que estos métodos por lo general no pueden dirigirse a una parte particular del cuerpo. Otro inconveniente es la pérdida concomitante potencial de agua, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Además, los medicamentos para la dieta tradicional pueden tener efectos secundarios no deseados,

por ejemplo palpitaciones, temblor, insomnio y/o irritabilidad en un sujeto que utiliza estimulantes como supresores del apetito. A pesar del valor saludable, los métodos metabólicos tradicionales de dieta y ejercicio no son prácticos para todo el mundo.

Los métodos adopolíticos pretenden causar ruptura de los adipocitos y/o sus contenidos de lípidos. Por ejemplo, los depósitos de grasa pueden reducirse por la exposición a temperatura fría o al desoxicolato, un solubilizante que lisa las membranas celulares y resulta en necrosis local. Los inconvenientes de estos métodos pueden incluir pobre discriminación entre los tejidos adiposos y otros tejidos cercanos, barreras para el suministro que requiere agujas hipodérmicas o equipo especial, y los efectos adversos tal como necrosis, inflamación y dolor.

Los compuestos de las clases del agonista del receptor de prostaglandina FP (compuesto PFPRA), por ejemplo, latanoprost y tafluprost, pueden ser administrados a la piel para reducir localmente el tejido adiposo bajo la piel, es decir, la grasa subcutánea. Véase, por ejemplo, Patente de E.U.A. 8,426,471 y Publicación de E.U.A. No. 2010/0234466, incorporada aquí mediante referencia. El desarrollo de suministro tópico del compuesto PFPRA posee importantes desafíos ya que el suministro a la grasa subcutánea comprende el suministro a través del estrato córneo, epidermis, dermis y microcirculación dérmica, y en la grasa posterior.

Por ejemplo, la piel, en particular el estrato córneo, presenta una formidable barrera física a la penetración del fármaco. Véase, por ejemplo, Dayan N, Delivery Systems Design in Topically applied formulations: An Overview, en Rosen M, Delivery Systems Handbook for Personal Care and Cosmetics products, William Andrew, 2005, pp. 103-104. Para cualquier fármaco particular, la formulación debe seleccionarse empíricamente. La formulación debe ser físicamente y químicamente compatible con el fármaco.

Además, siempre que una formulación permita que un fármaco atraviese la piel, para llegar a la grasa subcutánea debe también evitar lo que se conoce como la "condición hundida" de la circulación cutánea. Véase, por ejemplo, Dayan N, Delivery Systems Design in Topically applied formulations: An Overview, en Rosen M, Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products, William Andrew, 2005, pp. 103-104; Kao J, In Vitro Assessment of Dermal Absorption, in Hobson DW, Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods, CRC Press, 1991, pp. 272-273. Ya que la dermis es invertida por una red de capilares con flujo sanguíneo rápido, para cualquier soluto (por ejemplo, fármaco) que penetra en la dermis, se crea un amplio gradiente de concentración entre la piel y el torrente sanguíneo. Así, hay una fuerte tendencia para fármacos que penetran en la dermis para difundir rápidamente este gradiente en el torrente sanguíneo. Este fenómeno de hundimiento favorece el suministro sistémico (por ejemplo, en el torrente sanguíneo, como con un parche de nicotina), pero socavan los intentos de suministro local (por ejemplo, a la grasa subcutánea, como en la presente invención). Ningún método de razonamiento o predicción está disponible en la

técnica para sugerir que las formulaciones, si las hay, pueden eludir la condición de hundimiento. Por lo tanto, la persona con experiencia debe buscar dichas formulaciones empíricamente, y sin conocimiento previo tal que dicha formulación aún existe.

La formulación debe tener también un perfil de exposición del fármaco sistémico favorable, por ejemplo, que evita excesivos niveles de fármaco en el torrente sanguíneo. Este requisito se hace más difícil por la condición de hundimiento.

Adicionalmente, la formulación debe suministrar el ingrediente activo con eficiencia razonable. Una medida de eficiencia es la capacidad de minimizar la concentración del ingrediente activo en el producto acabado y aún mantener el efecto terapéutico deseado. Esto tiene implicaciones para fabricación, costo de bienes y seguridad y tolerabilidad locales. Otra medida de la eficiencia es la capacidad para minimizar la frecuencia de dosis y todavía mantener el efecto terapéutico deseado, que tiene implicaciones para la comodidad paciente y comercialización de producto.

Así, la formulación debe causar poca o ninguna irritación de la piel. Si se aplica a la piel cerca del ojo, por ejemplo, el párpado, la formulación es considerada una formulación oftálmica. Por lo general, una formulación oftálmica debe ser estéril, por ejemplo, de acuerdo con el capítulo <71> de la farmacopea de E.U.A. Preferiblemente, una formulación oftálmica debe también ser libre o esencialmente libre de endotoxinas bacterianas, por ejemplo de acuerdo con el capítulo <85>de la farmacopea de E.U.A., por ejemplo, un nivel de endotoxina de < 10 EU (unidades de endotoxina) por gramo de composición. Si se aplica a la piel cerca del ojo, la formulación debe ser oftálmicamente compatible, es decir, la formulación no debe causar irritación ocular clínicamente significativa y no debe ser tóxica para el ojo, por ejemplo, la superficie ocular, por ejemplo, la córnea. La potencial irritación y toxicidad ocular se estudian empíricamente por modelos preclínicos estándar y en ensayos en humanos. Aunque la irritación potencial de la piel o los ojos de los ingredientes inactivos individuales se conoce generalmente, las combinaciones de ingredientes activos e inactivos pueden causar irritación inesperada, que debe ser probada empíricamente.

Además, la formulación debe poseer otras cualidades necesarias para hacer una formulación tópica y comercializarlos con los consumidores: facilidad de fabricación, estabilidad física y química y aspecto comercialmente aceptable, olor y cualidades táctiles.

Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas composiciones para suministrar tópicamente un compuesto PFPRA de tejido adiposo bajo la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha descubierto experimentalmente que ciertas composiciones tópicas que comprenden un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) y ciertos ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) proporcionan el suministro excepcionalmente eficiente del compuesto y su metabolito activo en la grasa subcutánea, y así tienen usos particulares y ventajas, como se describe aquí. En teoría, esta eficiencia se podría deber a la similar estructura y polaridad entre el compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) y el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), como se describe aquí.

Así, en un aspecto, se proporciona una composición útil en la reducción de la grasa subcutánea que comprende un compuesto PFPRA, por ejemplo latanoprost o tafluprost y un éster de ácido graso, por ejemplo, miristato de isopropilo. En ciertas modalidades, la concentración del compuesto PFPRA en la composición es entre aproximadamente 0.0001 por ciento a aproximadamente 1% en peso, como una proporción del peso total de la composición, por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 por ciento y aproximadamente 0.5 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.01 por ciento y aproximadamente 0.1 por ciento en peso de la composición final. En algunas modalidades, la concentración final del éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) es de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente 10 por ciento en peso de la composición. En ciertas modalidades, la composición además comprende una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato. En algunas modalidades, la concentración final de la base de ungüento es entre aproximadamente 50 por ciento y aproximadamente 99 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas modalidades, la concentración final de alcohol orgánico es entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 50 por ciento en peso, por ejemplo, entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición no es una emulsión. En algunas modalidades, la composición es inmiscible en agua. En algunas modalidades, la composición es una composición oftálmica y oftálmicamente compatible. En algunas modalidades, la composición es estéril.

En otro aspecto, se proporciona un método para reducir grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar tópicamente una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad del mismo. En ciertas modalidades, el método es un método terapéutico. En otras modalidades, el método es un método cosmético.

En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de reducción de grasa corporal en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para reducir la grasa corporal en un sujeto.

En otro aspecto, se proporciona una composición para el uso en la reducción de grasa en un sujeto que sufre de esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar a un párpado del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en su necesidad. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto.

En todavía otro aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición tal como se describe aquí y las instrucciones de uso.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas de manera estéril, por el que la composición es estéril, libre de endotoxina y oftálmicamente compatible, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril, que comprende los pasos de disolución de un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) en un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; la microfiltración de la solución para hacer un filtrado; y que combina el filtrado con una base de ungüento (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato). En ciertas modalidades, el método además comprende disolver el conservador (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo).

Otros objetos y ventajas llegarán a ser aparentes a aquellos con experiencia en la técnica de la consideración de la subsiguiente descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 representa los modelos moleculares tridimensionales de miristato de isopropilo y latanoprost en conformaciones minimizadas de energía (resuelto en vacío). Los átomos de carbono se muestran en gris y los átomos de oxígeno en rojo; los hidrógenos no se muestran. Las distancias medidas de extremo a extremo (entre centros de átomo pesado) son 19.9 Å para miristato de isopropilo y 17.7 Å para latanoprost.

Definiciones

Definiciones químicas

Definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos son identificados de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry y Physics, 75a Ed, dentro de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los radicales y reactividad funcional específica, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5a Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos somo los descritos en este documento pueden constar de uno o más centros asimétricos y así pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos descritos aquí pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico o pueden estar en la forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas modalidades, los compuestos tal como se describen aquí son compuestos enantiopuros. En ciertas de otras modalidades, las mezclas de estereoisómeros se proporcionan.

Además, ciertos compuestos, como se describen aquí pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como el isómero cis o trans, o E o Z, a menos que se indique lo contrario. La invención comprende adicionalmente los compuestos como isómeros individuales substancialmente libre de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

Los términos "enriquecido enantioméricamente", "enantioméricamente puro" y "no racémico", usados indistintamente aquí, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de un enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, mayor de 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del (S)-enantiómero, medios para la preparación del compuesto que tiene más de 50% en peso de (S)-enantiómero en relación con (R)-enantiómero, más preferiblemente al menos 75% en peso, y aún más preferiblemente al menos 80% en peso. En algunas modalidades, el enriquecimiento puede ser mucho mayor de 80% en peso, proporcionando una preparación "substancialmente enantioméricamente enriquecida", "substancialmente enantioméricamente pura" o "substancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos

un 85% en peso de un enantiómero en relación con el otro enantiómero, más preferiblemente al menos 90% en peso y aún más preferiblemente al menos 95% en peso. En modalidades preferidas, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una mayor potencia con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que hace la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros pueden ser aislados de mezclas por métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o enantiómeros preferidos pueden prepararse por síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates y Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Cuando se enlista un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo "$C_{1–6}$ alquilo" pretende abarcar, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, $C_{1–6}$, $C_{1–5}$, $C_{1–4}$, $C_{1–3}$, $C_{1–2}$, $C_{2–6}$, $C_{2–5}$, $C_{2–4}$, $C_{2–3}$, $C_{3–6}$, $C_{3–5}$, $C_{3–4}$, $C_{4–6}$, $C_{4–5}$, y $C_{5–6}$ alquilo.

Como se usa aquí, alifático se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o carbociclilo, como se define aquí

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo de C_{1-2}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("C_1 alquilo"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo de C_{2-6}"). Ejemplos de grupos alquilo de $C_{1–6}$ incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n–propilo (C_3), isopropilo (C_3), n–butilo (C_4), terc–butilo (C_4), sec–butilo (C_4), iso–butilo (C_4), n–pentilo (C_5), 3–pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3–metilo–2–butanilo (C_5), amilo tertiario (C_5), y n–hexilo (C_6). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo es independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo substituido") son sustituidos con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo no sustituido de C_{1-6} (*por ejemplo,* $–CH_3$). En ciertas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo de C_{1-6} sustituido.

Como se utiliza en este documento "perhaloalquilo" o "haloalquilo sustitutido" como se define en este documento se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono

donde todos los átomos de hidrógeno son cada uno halógeno independientemente reemplazado, por ejemplo, seleccionado de fluoro, bromo, cloro o yodo ("perhaloalquilo de C_{1-10}"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("C_{1-6} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("perhaloalquilo de C_{1-5}"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("C_{1-4} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("C_{1-3} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, el radical alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("C_{1-2} perhaloalquilo"). En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con fluoro. En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con cloro. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CCl_3$, $–CFCl_2$, $–CF_2Cl$, y lo similar.

Como se utiliza en este documento, "alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con un átomo de oxígeno, en donde el punto de conexión es el átomo de oxígeno. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("alquiloxi de C_{1-6}"). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquiloxi de C_{1-4}"). Ejemplos de grupos alcoxi de $C_{1–4}$ incluyen metoxi (C_1), etoxi (C_2), propoxi (C_3), isopropoxi (C_3), butoxi (C_4), *terc*–butoxi (C_5) y lo similar. Ejemplos de grupos alquiloxi de $C_{1–6}$ incluyen los grupos alquiloxi de $C_{1–4}$ antes mencionados así como pentiloxi (C_5), isopentiloxi (C_5), neopentiloxi (C_5), hexiloxi (C_6) y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un radical alquilo es independientemente no sustituido (un "alquiloxi no sustituido") o sustituido (un "alquiloxi sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquiloxi es un alquiloxi de C_{1-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquiloxi es un alquiloxi de C_{1-6} sustituido.

Como se usa aquí, "alquilcarboxi" se refiere a un grupo de la fórmula $–C(=O)OR^a$ en donde R^a es un grupo alquilo como se define aquí. En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-6}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-5}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-4}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-3}"). En ciertas modalidades, el alquilo del grupo alquilcarboxi tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilcarboxi de C_{1-2}"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia del alquilo del grupo alquilcarboxi es independientemente no sustituido (un "alquilcarboxi no sustituido") o sustituido (un "alquilcarboxi sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquilcarboxi es un alquilcarboxi de C_{1-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquilcarboxi es un alquilcarboxi de C_{1-6} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno

o más enlaces dobles carbono-carbono ("alquenilo de C_{2-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo de C_{2-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo de C_2"). El uno o más enlaces dobles carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–4}$ incluyen etenilo (C_2), 1–propenilo (C_3), 2–propenilo (C_3), 1–butenilo (C_4), 2–butenilo (C_4), butadienilo (C_4), y lo similar. Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–6}$ incluyen los grupos antes mencionados $C_{2–4}$ alquenilo tal como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenilo es independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-6} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono ("alquinilo de C_{2-20}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-10}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-6}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-5}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-4}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo de C_{2-3}"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo de C_2"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminal (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo de $C_{2–4}$ incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1–propinilo (C_3), 2–propinilo (C_3), 1–butinilo (C_4), 2–butinilo (C_4) y lo similar. Ejemplos de grupos alquenilo de $C_{2–6}$ incluyen los grupos antes mencionados $C_{2–4}$ alquinilo así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6), y lo similar. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo es independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es un alquinilo de C_{2-6} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es un alquinilo de C_{2-6} sustituido.

Como se utiliza en este documento, un "hidrocarburo saturado o no saturado acíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente uno o más dobles o enlaces triples

carbono – carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo está saturado. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo es insaturado y contiene uno o más enlaces dobles o triples carbono – carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-10 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene de 1-5 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-4 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-3 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo hidrocarburo contiene 1-2 átomos de carbono.

Como se usa aquí, "carbociclilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-7}") y cero heteroátomos en el sistema del anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-6}"). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo de C_{3-6}"). Grupos carbociclilo ejemplares incluyen $C_{3–7}$, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), y lo similar. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es ya sea un monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (*por ejemplo,* que contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono–carbono. "Carbociclilo" también incluye los sistemas de anillo en donde el anillo carbociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en el anillo carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos continua para designar el número de carbono en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo carbociclilo es independientemente no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes como se describe aquí. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de $C_{3–10}$ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de $C_{3–10}$ sustituido.

En algunas modalidades, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{3-7}"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{3-6}"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo de C_{5-6}"). Ejemplos de grupos $C_{5–6}$ cicloalquilo incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_5). Ejemplos de grupos $C_{3–6}$ cicloalquilo incluyen los grupos antes mencionados $C_{5–6}$ cicloalquilo así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Ejemplos de grupos cicloalquilo de $C_{3–7}$ incluyen los grupos cicloalquilo de $C_{3–6}$ antes mencionados, así como cicloheptilo (C_7). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de

un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo de C_{3-7} sustituido.

Como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, "heterociclilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático de 3 a 8 no aromático con átomos de carbono del anillo y 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre "(heterociclilo de 3 a 8 miembros). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser ya sea monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (*por ejemplo,* un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono–carbono. Los sistemas de anillo de heterociclilo policíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas del anillo en donde el anillo heterociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión es en el anillo carbociclilo o heterociclilo o sistemas del anillo en donde el anillo heterociclilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión es en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo continua para designar el número de miembros del anillo en el sistema del anillo heterociclilo.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 6 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo del anillo seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclilos de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los heterociclilos de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo,

dihidropirrolilo y pirrolil–2,5–diona. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los heterociclilos de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo, y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de heterociclilo es independientemente no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-8 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-8 miembros sustituido.

Como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, "arilo" se refiere a un radical de un monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclicos) 4n+2 sistema de anillo aromático con 6 a 10 átomos de carbono del anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo de C_{6-10}"). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono del anillo ("arilo de C_6"; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono del anillo ("arilo de C_{10}"; por ejemplo, naftilo tales como 1–naftilo y 2–naftilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo arilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue para designar el número de átomos de carbono en el sistema del anillo de arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo arilo es independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes como se describe aquí. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-10} sustituido.

Como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anilo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros (por ejemplo, bicíclico) con 4 a 10 átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema del anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como lo permita la valencia. Los sistemas de anillo policíclico pueden incluir uno

o varios heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue para designar el número de miembros del anillo en el sistema del anillo de heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye los sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, según lo definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo, en donde el punto de unión es en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo policíclico fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo policíclico en donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolilo, carbazolilo y lo similar) el punto de unión puede ser en el anillo, es decir, el anillo que porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros con átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo del anillo seleccionado del nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Los heteroarilos de 5 miembros ejemplares que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridinilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los

heteroarilos de 7 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepinilo. Los heteroarilos ejemplares bicíclicos-5,6 incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo, y purinilo. Los heteroarilos ejemplares 6,6-bicíclicos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroarilo es independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido.

Alquilo, alquenilos, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, que se refieren sin el sufijo "-eno", describen una monoradical de alquilo alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, respectivamente, y como se define aquí, en donde el mono-radical está directamente unido a una molécula de origen o a otro grupo por un enlace (por ejemplo, un enlace sencillo o doble). Los grupos monoradicales, tal como se define aquí, pueden también ser opcionalmente sustituidos. Los grupos referidos con el sufijo "-eno", tal como grupos alquileno, alquenileno, alquinileno, carbociclileno, heterociclileno, arileno y heteroarileno, describen un diradical de alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aril y heteroarilo, respectivamente, y como se define aquí, en donde el di-radical está entre y directamente unido a dos grupos (por ejemplo, entre la molécula de origen y otro grupo) por dos enlaces (por ejemplo, enlaces sencillos y dobles). Los grupo di-radical también se pueden sustituir opcionalmente.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se define en el presente, son sustituidos opcionalmente (por ejemplo, alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye por un sustituto permisible, por ejemplo, un sustituto que en la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que espontáneamente no sufre transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. Salvo indicación de lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada es sustituida, el sustituto el mismo o diferente en cada posición.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo,

tal como se define en el presente, son sustituidos opcionalmente (por ejemplo, alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye por un sustituto permisible, por ejemplo, un sustituto que en la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que espontáneamente no sufre transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. Salvo indicación de lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones), y cuando más de una posición en cualquier estructura dada es sustituida, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" está contemplado para incluir la sustitución con todos los sustitutos permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustitutos descritos aquí que resulta en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquier y todas esas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno puede tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituto adecuado como se describe aquí que cumplan las valencias de los heteroátomos y resultados en la formación de un radical estable.

Sustituyentes de átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, $–CN$, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, $–OH$, $–OR^{aa}$, $–ON(R^{bb})_2$, $–N(R^{bb})_2$, $–N(OR^{cc})R^{bb}$, $–SH$, $–SR^{aa}$, $–SSR^{cc}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2H$, $–CHO$, $–C(OR^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–SO_2N(R^{bb})_2$, $–SO_2R^{aa}$, $–SO_2OR^{aa}$, $–OSO_2R^{aa}$, $–S(=O)R^{aa}$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–OSi(R^{aa})_3$ $–C(=S)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=S)SR^{aa}$, $–SC(=S)SR^{aa}$, $–SC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)OR^{aa}$, $–OC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)R^{aa}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–OP(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–P(=O)(NR^{bb})_2$, $–OP(=O)(NR^{bb})_2$, $–NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $–NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–OP(R^{cc})_2$, $–OP(R^{cc})_3$, $–B(R^{aa})_2$, $–B(OR^{cc})_2$, $–BR^{aa}(OR^{cc})$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono son reemplazados con el grupo $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, o $=NOR^{cc}$;

cada instancia de R^{aa} se, selecciona independientemente de alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo

de 5-10 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3–8 miembros o heteroarilo de 5–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd}grupos;

cada instancia de R^{bb} se, selecciona independientemente de hidrógeno, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada instancia de R^{cc} se, selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{cc}se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

cada instancia de R^{dd} se, selecciona independientemente de halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{ee}$, $–ON(R^{ff})_2$, $–N(R^{ff})_2$, $–N(OR^{ee})R^{ff}$, –SH, $–SR^{ee}$, $–SSR^{ee}$, $–C(=O)R^{ee}$, $–CO_2H$, $–C(=O)OR^{ee}$, $–OC(=O)R^{ee}$, $–OC(=O)OR^{ee}$, $–C(=O)N(R^{ff})_2$, $–OC(=O)N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $–NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $–NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $–C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$–NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $–SO_2N(R^{ff})_2$, $–SO_2R^{ee}$, $–SO_2OR^{ee}$, $–OSO_2R^{ee}$, $–S(=O)R^{ee}$, $–Si(R^{ee})_3$, $–OSi(R^{ee})_3$, $–C(=S)N(R^{ff})_2$, $–C(=O)SR^{ee}$, $–C(=S)SR^{ee}$, $–SC(=S)SR^{ee}$, $–P(=O)_2R^{ee}$, $–P(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de$C_{2–6}$, carbociclilo de$C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} o dos sustituyentes geminales R^{dd} se pueden unir para formar =O o =S;

cada instancia de R^{ee} se, selecciona independientemente de alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

cada instancia de R^{ff} se, selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de $C_{1–6}$, alquenilo de $C_{2–6}$, alquinilo de $C_{2–6}$, carbociclilo de $C_{3–7}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de $C_{6–10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, carbociclilo,

heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg}; y

cada instancia de R^{gg} es independientemente, halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OC_{1–6}$ alquilo, $–ON(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–N(OC_{1–6}$ alquilo$)(C_{1–6}$ alquilo), $–N(OH)(C_{1–6}$ alquilo), –NH(OH), –SH, $–SC_{1–6}$ alquilo, $–SS(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=O)(C_{1–6}$ alquilo), $–CO_2H$, $–CO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(=O)(C_{1–6}$ alquilo), $–OCO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OC(=O)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)(\ C_{1–6}$ alquilo), $–N(C_{1–6}$ alquilo$)C(=O)(\ C_{1–6}$ alquilo), $–NHCO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–NHC(=O)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–NHC(=O)NH_2$, $–C(=NH)O(C_{1–6}$ alquilo),$–OC(=NH)(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(=NH)OC_{1–6}$ alquilo, $–C(=NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–C(=NH)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=NH)NH_2$, $–OC(=NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OC(NH)NH(C_{1–6}$ alquilo), $–OC(NH)NH_2$, $–NHC(NH)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–NHC(=NH)NH_2$, $–NHSO_2(C_{1–6}$ alquilo), $–SO_2N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–SO_2NH(C_{1–6}$ alquilo), $–SO_2NH_2$,$–SO_2C_{1–6}$ alquilo, $–SO_2OC_{1–6}$ alquilo, $–OSO_2C_{1–6}$ alquilo, $–SOC_{1–6}$ alquilo, $–Si(C_{1–6}$ alquilo$)_3$, $–OSi(C_{1–6}$ alquilo$)_3$ $–C(=S)N(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $C(=S)NH(C_{1–6}$ alquilo), $C(=S)NH_2$, $–C(=O)S(C_{1–6}$ alquilo), $–C(=S)SC_{1–6}$ alquilo, $–SC(=S)SC_{1–6}$ alquilo, $–P(=O)_2(C_{1–6}$ alquilo), $–P(=O)(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OP(=O)(C_{1–6}$ alquilo$)_2$, $–OP(=O)(OC_{1–6}$ alquilo$)_2$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5–10 miembros; o dos sustituyentes geminales R^{gg} se pueden unir para formar =O o =S.

En ciertas modalidades, el átomo de carbono se selecciona del grupo que consta de halógeno, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, –SH, $–SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2H$, –CHO, $–CO_2R^{aa}$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–SO_2N(R^{bb})_2$, $–SO_2R^{aa}$, $–SO_2OR^{aa}$, $–S(=O)R^{aa}$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, $C_{3–7}$ carbociclilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $C_{6–10}$ arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

Según lo utilizado aquí, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. El término "hidroxilo sustituido" o "hidroxi sustituido" por extensión, se refiere a un grupo hidroxilo en donde el átomo de oxígeno es sustituido con un grupo diferente de hidrógeno, *por ejemplo*, seleccionado de $–OR^{aa}$, $–ON(R^{bb})_2$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OC(=O)SR^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–OSO_2R^{aa}$, $–OSi(R^{aa})_3$, $–OP(R^{cc})_2$, $–OP(R^{cc})_3$, $–OP(=O)_2R^{aa}$, $–OP(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(OR^{cc})_2$, $–OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–OP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí.

Como se utiliza en este documento, el término "tiol" o "tio" se refiere al grupo -SH. El término "tiol sustituido" o "tio sustituido" por extensión, se refiere a un grupo tiol en donde se sustituye el átomo de azufre con un grupo que no sea hidrógeno e incluye grupos seleccionados de $–SR^{aa}$, $–S=SR^{cc}$, $–SC(=S)SR^{aa}$, $–SC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)OR^{aa}$, y $–SC(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{cc} son como

se definen aquí.

Como se usa aquí, el término, "amino" se refiere al grupo $–NH_2$.

Como se usa aquí, el término, "amino sustituido" se refiere a un grupo amino monosustituido, disustituido o trisustituido, como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "amino monosustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con hidrógeno y un grupo diferente de hidrógeno, e incluye los grupos seleccionados de de $–NH(R^{bb})$, $–NHC(=O)R^{aa}$, $–NHCO_2R^{aa}$, $–NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NHSO_2R^{aa}$, $–NHP(=O)(OR^{cc})_2$, y $–NHP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen aquí, y en donde R^{bb} del grupo $–NH(R^{bb})$ no es hidrógeno.

Como se usa aquí, el término "amino disustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos diferentes de hidrógeno, e incluye los grupos seleccionados de $–N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, y $–NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí, con la condición de que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula de origen no sea sustituido con hidrógeno.

Como se usa aquí, el término "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado de $–S(=O)_2OH$, $–S(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–S(=O)_2R^{aa}$, y $–S(=O)_2OR^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "sulfinilo" se refiere a $–S(=O)OH$ y $–S(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} es como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "carbonilo" se refiere a un grupo en donde el carbono se une directamente a la molécula de origen es sp^2 hibridado, y se sustituye con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, *por ejemplo*, un grupo seleccionado de cetonas ($–C(=O)R^{aa}$), ácidos carboxílicos ($–CO_2H$), aldehídos (–CHO), ésteres ($–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=S)SR^{aa}$), amidas ($–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–C(=S)N(R^{bb})_2$), e iminas ($–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "sililo" se refiere al grupo $–Si(R^{aa})_3$, en donde R^{aa} es como se define aquí.

Como se usa aquí, el término "boronilo" se refiere a boranos, ácidos borónicos, ésteres borónicos, ácidos borínicos y ésteres borínicos, *por ejemplo*, grupos boronilo de la fórmula $–B(R^{aa})_2$, $–B(OR^{cc})_2$, y $–BR^{aa}(OR^{cc})$, en donde R^{aa} y R^{cc} son como se definen aquí.

Como se usa aquí, el término "fosfino" se refiere al grupo $–P(R^{cc})_3$, en donde R^{cc} es como se define aquí. Un grupo fosfino ejemplar es trifenilfosfina.

Como se usa aquí, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, –F), cloro (cloro, –Cl), bromo (bromo, –Br), o yodo (yodo, –I).

Como se usa en este documento, "nitro" se refiere al grupo $–NO_2$.

Como se usa en la presente, "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en este documento, "azido" se refiere al grupo $–N_3$.

Como se usa en la presente, "oxo" se refiere al grupo =O.

Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos como lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomo de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, $C_{1–10}$ alquilo, $C_{1–10}$ perhaloalquilo, $C_{2–10}$ alquenilo, $C_{2–10}$ alquinilo, $C_{3–10}$ carbociclilo, heterociclilo de 3–14 miembros, $C_{6–14}$ arilo, y heteroarilo de 5–14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustitutido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definió antes

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un "grupo protector amino". Los grupos de protección amino incluyen, pero no se limitan a, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $C_{1–10}$ alquilo (*por ejemplo,* aralquilo, heteroaralquilo), $C_{2–10}$ alquenilo, $C_{2–10}$ alquinilo, $C_{3–10}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-14 miembros, $C_{6–14}$ arilo, y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo, y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen aquí. Los grupos de protección de azufre se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí para referencia.

Por ejemplo, los grupos de protección de nitrógeno tales como grupos amida *(por ejemplo,* $–C(=O)R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3–fenilpropanamida, picolinamida, 3–piridilcarboxamida, derivado de *N*–benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*–fenilbenzamida, *o*–nitofenilacetamida, *o*–nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*–ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3–(*p*–hidroxifenil)propanamida, 3–(*o*–nitrofenil)propanamida, 2–metil–2–(*o*–nitrofenoxi)propanamida, 2–metil–2–(*o*–fenilazofenoxi)propanamida, 4–clorobutanamida, 3–metil–3–nitrobutanamida, *o*–nitrocinnamida, derivado de *N*–acetilmetionina, *o*–nitrobenzamida y *o*–(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos de protección de nitrógeno tales como los grupos carbamato (*por ejemplo,* $–C(=O)OR^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, 9–fluorenilmetil

carbamato (Fmoc), 9–(2–sulfo)fluorenilmetil carbamato, 9–(2,7–dibromo)fluoroenilmetil carbamato, 2,7–di–*t*–butil–[9–(10,10–dioxo–10,10,10,10–tetrahidrotioxantil)]metil carbamato (DBD–Tmoc), 4–metoxifenacil carbamato (Phenoc), 2,2,2–tricloroetil carbamato (Troc), 2–trimetilsililetil carbamato (Teoc), 2–feniletil carbamato (hZ), 1–(1–adamantil)–1–metiletil carbamato (Adpoc), 1,1–dimetil–2–haloetil carbamato, 1,1–dimetil–2,2–dibromoetil carbamato (DB–*t*–BOC), 1,1–dimetil–2,2,2–tricloroetil carbamato (TCBOC), 1–metil–1–(4–bifenilil)etil carbamato (Bpoc), 1–(3,5–di–*t*–butilfenil)–1–metiletil carbamato (*t*–Bumeoc), 2–(2'– y 4'–piridil)etil carbamato (Pyoc), 2–(*N,N*–diciclohexilcarboxamido)etil carbamato, *t*–butil carbamato (BOC), 1–adamantil carbamato (Adoc), vinil carbamato (Voc), alil carbamato (Alloc), 1–isopropilalil carbamato (Ipaoc), cinnamil carbamato (Coc), 4–nitrocinnamil carbamato (Noc), 8–quinolil carbamato, *N*–hidroxipiperidinil carbamato, alquilditio carbamato, bencil carbamato (Cbz), *p*–metoxibencil carbamato (Moz), *p*–nitobencil carbamato, *p*–bromobencil carbamato, *p*–clorobencil carbamato, 2,4–diclorobencil carbamato, 4–metilsulfinilbencil carbamato (Msz), 9–antrilmetil carbamato, difenilmetil carbamato, 2–metiltioetil carbamato, 2–metilsulfoniletil carbamato, 2–(*p*–toluenosulfonil)etil carbamato, [2–(1,3–ditianil)]metil carbamato (Dmoc), 4–metiltiofenil carbamato (Mtpc), 2,4–dimetiltiofenil carbamato (Bmpc), 2–fosfonioetil carbamato (Peoc), 2–trifenilfosfonioisopropil carbamato (Ppoc), 1,1–dimetil–2–cianoetil carbamato, *m*–cloro–*p*–aciloxibencil carbamato, *p*–(dihidroxiboril)bencil carbamato, 5–benzisoxazolilmetil carbamato, 2–(trifluorometil)–6–cromonilmetil carbamato (Tcroc), *m*–nitrofenil carbamato, 3,5–dimetoxibencil carbamato, *o*–nitrobencil carbamato, 3,4–dimetoxi–6–nitrobencil carbamato, fenil(*o*–nitrofenil)metil carbamato, *t*–amil carbamato, *S*–bencil tiocarbamato, *p*–cianobencil carbamato, ciclobutil carbamato, ciclohexil carbamato, ciclopentil carbamato, ciclopropilmetil carbamato, *p*–deciloxibencil carbamato, 2,2–dimetoxiacilvinil carbamato, *o*–(*N,N*–dimetilcarboxamido)bencil carbamato, 1,1–dimetil–3–(*N,N*–dimetilcarboxamido)propil carbamato, 1,1–dimetilpropinil carbamato, di(2–piridil)metil carbamato, 2–furanylmetil carbamato, 2–yodoetil carbamato, isoborinl carbamato, isobutil carbamato, isonicotinil carbamato, *p*–(*p'*–metoxifenilazo)bencil carbamato, 1–metilciclobutil carbamato, 1–metilciclohexil carbamato, 1–metil–1–ciclopropilmetil carbamato, 1–metil–1–(3,5–dimetoxifenil)etil carbamato, 1–metil–1–(*p*–fenilazofenil)etil carbamato, 1–metil–1–feniletil carbamato, 1–metil–1–(4–piridil)etil carbamato, fenil carbamato, *p*–(fenilazo)bencil carbamato, 2,4,6–tri–*t*–butilfenil carbamato, 4–(trimetilamonio)bencil carbamato, y 2,4,6–trimetilbencil carbamato.

Los grupos de protección nitrógeno tales como los grupos sulfonamida (por ejemplo, $–S(=O)_2R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, *p*–toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6,–trimetil–4–metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6–trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6–dimetil–4–metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6–tetrametil–4–metoxibencenosulfonamida (Mte), 4–metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6–trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6–dimetoxi–4–metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8–pentametilcroman–6–sulfonamida (Pmc),

metanosulfonamida (Ms), β–trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9–antracenosulfonamida, 4–(4',8'–dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Otros grupos de protección de amino incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil–(10)–carbonilo, derivado de *N'–p*–toluenosulfonilaminoacilo, derivado de *N'*–fenilaminotioacilo, derivado de *N*–benzoilfenilalanilo, derivado de *N*–acetilmetionina, 4,5–difenil–3–oxazolin–2–ona, *N*–ftalimida, *N*–ditiasuccinimida (Dts), *N*–2,3–difenilmaleimida, *N*–2,5–dimetilpirrol, *aducto de N*–1,1,4,4–tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 5–sustituido 1,3–dimetil–1,3,5–triazaciclohexan–2–ona, 5–sustituido 1,3–dibencil–1,3,5–triazaciclohexan–2–ona, 1–sustituido 3,5–dinitro–4–piridona, *N*–metilamina, *N*–alilamina, *N*–[2–(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*–3–acetoxipropilamina, *N*–(1–isopropil–4–nitro–2–oxo–3–piroolin–3–il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*–bencilamina, *N*–di(4–metoxifenil)metilamina, *N*–5–dibenzosuberilamina, *N*–trifenilmetilamina (Tr), *N*–[(4–metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*–9–fenilfluorenilamina (PhF), *N*–2,7–dicloro–9–fluorenilmetilenoamina, *N*–ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*–2–picolilamino *N'*–óxido, *N*–1,1–dimetiltiometilenoamina, *N*–bencilidenoamina, *N*–*p*–metoxibencilidenoamina, *N*–difenilmetilenoamina, *N*–[(2–piridil)mesitil]metilenoamina, *N*–(*N',N'*–dimetilaminometileno)amina, *N,N'*–isopropilidenodiamina, *N*–*p*–nitrobencilidenoamina, *N*–salicilidenoamina, *N*–5–clorosalicilidenoamina, *N*–(5–cloro–2–hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*–ciclohexilidenoamina, *N*–(5,5–dimetil–3–oxo–1–ciclohexenil)amina, *derivado de N*–borano, derivado de ácido *N*–difenilborinico, *N*–[fenil(pentaacilcromo– o tungsteno)acil]amina, *N*–cobre quelato, *N*–zinc quelato, *N*–nitroamina, *N*–nitrosoamina, amina *N*–óxido, difenilfosphinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquilo fosforamidatos, dibencil fosforamidato, difenil fosforamidato, bencenosulfenamida, *o*–nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4–dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2–nitro–4–metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, y 3–nitropiridinasulfenamida (Npys).

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en el átomo de oxígeno es un "grupo protector oxígeno". Los grupos de protección de oxígeno incluyen, pero no se limitan a $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)OR^{aa}$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos de protección de oxígeno se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad es incorporada aquí para referencia.

Los grupos de protección de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoxilmetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*–butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM),

benciloximetilo (BOM), *p*–metoxibenciloximetilo (PMBM), (4–metoxifenoxi)metilo (*p*–AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*–butoximetilo, 4–penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2–metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2–tricloroetoximetilo, bis(2–cloroetoxi)metilo, 2–(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3–bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1–metoxiciclohexilo, 4–metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4–metoxitetrahidrotiopiranilo, 4–metoxitetrahidrotiopiranilo S,S–dióxido, 1–[(2–cloro–4–metil)fenil]–4–metoxipiperidin–4–il (CTMP), 1,4–dioxan–2–ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a–octahidro–7,8,8–trimetil–4,7–metanobenzofuran–2–ilo, 1–etoxietilo, 1–(2–cloroetoxi)etilo, 1–metil–1–metoxietilo, 1–metil–1–benciloxietilo, 1–metil–1–benciloxi–2–fluoroetilo, 2,2,2–tricloroetilo, 2–trimetilsililetilo, 2–(fenilselenil)etilo, *t*–butilo, alilo, *p*–clorofenilo, *p*–metoxifenilo, 2,4–dinitrofenilo, bencilo, *p*–metoxibencilo, 3,4–dimetoxibencilo, *o*–nitrobencilo, *p*–nitrobencilo, *p*–halobencilo, 2,6–diclorobencilo, *p*–cianobencilo, *p*–fenilbencilo, 2–picolilo, 4–picolilo, 3–metil–2–picolilo *N*–óxido, difenilmetilo, *p,p´*–dinitrobenzhidrilo, 5–dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α–naftildifenilmetilo, *p*–metoxifenildifenilmetilo, di(*p*–metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*–metoxifenil)metilo, 4–(4′–bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4′,4″–tris(4,5–dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4′,4″–tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4′,4″–tris(benzoiloxifenil)metilo, 3–(imidazol–1–il)bis(4′,4″–dimetoxifenil)metilo, 1,1–bis(4–metoxifenil)–1′–pirenilmetilo, 9–antrilo, 9–(9–fenil)xantenilo, 9–(9–fenil–10–oxo)antrilo, 1,3–benzodisulfuran–2–il, benzisotiazolil S,S–dioxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*–butildimetilsililo (TBDMS), *t*–butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri–*p*–xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*–butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*–clorofenoxiacetato, 3–fenilpropionato, 4–oxopentanoato (levulinato), 4,4–(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4–metoxicrotonato, benzoato, *p*–fenilbenzoato, 2,4,6–trimetilbenzoato (mesitoato), metil carbonato, 9–fluorenilmetil carbonato (Fmoc), etil carbonato, 2,2,2–tricloroetil carbonato (Troc), 2–(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), 2–(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2–(trifenilfosfonio) etil carbonato (Peoc), isobutil carbonato, vinil carbonato, alil carbonato, *p*–nitrofenil carbonato, bencil carbonato, *p*–metoxibencil carbonato, 3,4–dimetoxibencil carbonato, *o*–nitrobencil carbonato, *p*–nitrobencil carbonato, *S*–bencil tiocarbonato, 4–etoxi–1–naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2–yodobenzoato, 4–azidobutirato, 4–nitro–4–metilpentanoato, *o*–(dibromometil)benzoato, 2–formilbencenosulfonato, 2–(metiltiometoxi)etilo, 4–(metiltiometoxi)butirato, 2–(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6–dicloro–4–metilfenoxiacetato, 2,6–dicloro–4–(1,1,3,3–tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4–bis(1,1–dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (*E*)–2–metil–2–butenoato, *o*–(metoxiacil)benzoato, α–naftoato, nitrato, *N,N,N′,N′*–tetrametilfosforodiamidato, *N*–fenilcarbamato, borato,

dimetilfosfinotioilo, alquilo 2,4–dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts). Para proteger 1,2– o 1,3–dioles, los grupos protectores incluyen metilen acetal, etiliden acetal, 1–t–butiletiliden cetal, 1–feniletiliden cetal, (4–metoxifenil)etiliden acetal, 2,2,2–tricloroetiliden acetal, acetonido, ciclopentiliden cetal, ciclohexiliden cetal, cicloheptiliden cetal, benciliden acetal, p–metoxibenciliden acetal, 2,4–dimetoxibenciliden cetal, 3,4–dimetoxibenciliden acetal, 2–nitrobenciliden acetal, metoximetilen acetal, etoximetilen acetal, dimetoximetilen orto éster, 1–metoxietiliden orto éster, 1–etoxietilidin orto éster, 1,2–dimetoxietiliden orto éster, α–metoxibenciliden orto éster, derivado de 1–(N,N–dimetilamino)etilideno, derivado de α–(*N,N'*–dimetilamino)bencilideno, 2–oxaciclopentiliden orto éster, grupo di–t–butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3–(1,1,3,3–tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra–t–butoxidisiloxano–1,3–diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, etil boronato, y fenil boronato.

En ciertas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo de protección de oxígeno (también referido como un grupo de protección tiol). Los grupos de protección de azufre incluyen, pero no se limitan a, $–R^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, $–C(=O)SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=NR^{bb})R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–S(=O)R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, $–P(R^{cc})_2$, $–P(R^{cc})_3$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)(OR^{cc})_2$, $–P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $–P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen aquí. Los grupos de protección de azufre se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí para referencia.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con mayor detalle en la descripción detallada, los ejemplos y en las reivindicaciones. La invención no pretende limitarse de alguna manera por los listados ejemplares anteriores de los sustituyentes.

Como se usa aquí, el término "sal", "sal aceptable", o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción con una relación de riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.,* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales ácidas de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como

intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurlsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–tolunsulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo de $C_{1–4}$)$_4$. Sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa aquí, el término "profármaco" significa un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (por ejemplo, condiciones enzimáticas *in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto farmacológicamente activo. En ciertos casos, un profármaco tiene propiedades de suministro y/o físicas mejoradas sobre el compuesto de origen. Los profármacos se diseñan típicamente para incrementar propiedades basadas farmacológicamente, farmacéuticamente y/o farmacocinéticamente asociadas con el compuesto de origen. La ventaja de un profármaco puede caer en sus propiedades físicas, tal como solubilidad en agua mejorada para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto de origen, o mejorar la absorción desde el tracto digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para almacenamiento a largo plazo.

Otras definiciones

"Enfermedad", "trastorno" y "condición" se utilizan indistintamente aquí.

Como se usa aquí, un "individuo" o "sujeto" al cual la administración se contempla incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto de la tercera edad)), otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus) y mamíferos comercialmente relevantes tal como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros. En cualquier aspecto y/o modalidad de la invención, el mamífero es un humano.

Como se usa aquí, "administración local" o "que administra localmente" o "efecto local" significa la aplicación/administración del ingrediente activo o su metabolito activo directamente,

o en proximidad a una parte del cuerpo, tejido o lesión donde dicha sustancia activa pretende ejercer su acción. Esto puede incluir, por ejemplo, la administración tópica a una parte de la piel.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, "administración tópica" o "tópicamente" significa la aplicación a la superficie de la piel, por ejemplo, de una manera no invasiva.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" "una cantidad suficiente" o "cantidad suficiente" de un compuesto significa el nivel, cantidad o concentración del compuestos necesario para tratar una enfermedad, trastorno o condición, o para reducir o disminuir un parámetro en particular (por ejemplo, grasa corporal) en el cuerpo de un sujeto, sin causar efectos secundarios significativos adversos o negativos para el cuerpo o el tejido tratado. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede incluir una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o condición, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéuticamente activo.

Como se utiliza aquí, los términos "reduce", "reducción" "que reduce", "disminuye" o "que disminuye" significa que disminuye o reduce el volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia (por ejemplo, grasa corporal, tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se usa aquí, el término "eliminar" significa eliminar completamente cualquier volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia no deseado o no querido (por ejemplo, exceso de grasa corporal, exceso de tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se utiliza aquí, "sufrir", "sufre" o "que sufre de" se refiere a un sujeto diagnosticado con una enfermedad o condición particular. Como se utiliza aquí, "probabilidades de sufrir" se refiere a un sujeto que no ha sido diagnosticado con una enfermedad o condición particular por un médico, pero tiene una predisposición (por ejemplo, predisposición genética y/o fisiológica) o exhibe signos o síntomas de la enfermedad o condición.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, lo términos "trata", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto está sufriendo de la enfermedad o condición especificada, que reduce la severidad de la enfermedad o condición, o retrasa o retarda la progresión de la enfermedad o condición.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir," "que previene" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a sufrir de la enfermedad o condición especificada, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o condición.

Las condiciones para las cuales el tratamiento y la prevención se contemplan pueden clasificarse además como una condición médica o una condición cosmética. Una "condición médica", como se usa aquí, se refiere a una condición anormal que afecta al cuerpo. Una "condición cosmética",

como se usa aquí, se refiere a una condición diferente de una condición médica que afecta la apariencia física del cuerpo. Puede ocurrir una condición cosmética, por ejemplo, debido a procedimientos normales en un cuerpo, tal como el envejecimiento, embarazo, pubertad y exposición al sol o a los elementos, o debido a características normales de un cuerpo, tales como características faciales heredadas o formas del cuerpo que se encuentran en individuos sanos. Varias condiciones médicas y cosméticas son descritas aquí. Un "método cosmético" se refiere a un método o procedimiento destinado a mejorar una condición cosmética en el sujeto, por ejemplo, para el embellecimiento del cuerpo del sujeto o de una parte del mismo, y una "composición estética" se contempla útil para dicho propósito. Un "método terapéutico" se refiere a un método o procedimiento destinado a tratar o prevenir una condición médica, y una "composición farmacéutica" se contempla útil para dicho propósito. Sin embargo, mientras las composiciones farmacéuticas se contemplan útiles para propósitos terapéuticos y profilácticos, y composiciones cosméticas se contemplan útiles para propósitos cosméticos, existe una superposición entre las dos composiciones en términos de uso de la composición. Por ejemplo, una composición farmacéutica también se contempla útil para propósitos de embellecimiento.

Como se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, "exceso de grasa submentoniana" significa el exceso de grasa en la región del cuerpo que incluye el mentón, la parte inferior de la mandíbula, y el cuello anterior, por ejemplo al nivel del borde inferior de la cricoides.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, "esteatoblefaron" se refiere a una condición caracterizada por el exceso de grasa de los párpados y/o tejido periorbitario. El exceso de grasa puede ser debido a prolapso de la grasa orbital o periorbital. Esteatoblefaron puede ocurrir en el párpado superior o inferior, o ambos. Esteatoblefaron se puede considerar una causa de "bolsas de ojos".

La presencia, cantidad o severidad de exceso grasa puede evaluarse objetivamente, por ejemplo, la proyección de imagen de resonancia magnética, tomografía computarizada, biopsia o pinzas de piel, o subjetivamente, por ejemplo, por un médico, un paciente u otro observador, opcionalmente con referencia a un sistema fotonumérico, verbal o de escala descriptiva o de clasificación, por ejemplo, una escala de gravedad de cinco pasos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones estéticamente agradables, nuevas, estables, realizables, y bien toleradas que, cuando se aplican tópicamente sobre la piel, suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista del receptor de prostaglandina FP (compuesto PFPRA), por ejemplo, una prostaglandina F2 análoga, por ejemplo, latanoprost o tafluprost, a la grasa

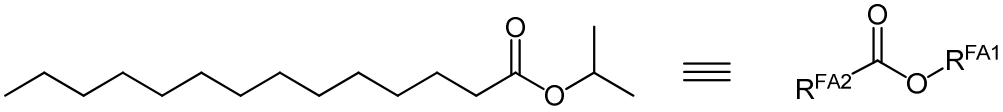
subcutánea. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones para el suministro de un compuesto PFPRA a la grasa subcutánea que comprende un compuesto PFPRA y un éster de ácido graso, por ejemplo, miristato de isopropilo. Las formulaciones son útiles para la reducción local de la grasa subcutánea, y para otros usos terapéuticos como se describe aquí. La invención también se refiere a métodos para reducir localmente la grasa corporal, que comprende administrar las composiciones inventivas a la piel. La invención también está relacionada con un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas, por ejemplo, de una manera estéril, por lo que la composición es estéril, libre de endotoxinas y oftálmicamente compatible, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Una ventaja particular de las formulaciones inventivas es la idoneidad para la aplicación sobre la piel facial y/o periorbitaria.

Como se describe aquí, no hay marco teórico disponible para los inventores para seleccionar o mejorar una composición para el suministro de un compuesto PFPRA a la grasa subcutánea. Por el contrario, los inventores encontraron necesario probar un amplio intervalo de condiciones *in vitro* e *in vivo*, con componentes de formulación diferentes a diferentes concentraciones y en diferentes combinaciones. Esta prueba lleva al descubrimiento que la inclusión de un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) en la composición confiere excepcionalmente mejor rendimiento para el suministro de un compuesto PFPRA y la reducción de la grasa subcutánea en comparación con, por ejemplo, el uso de 1,3-butanodiol, dietilenglicol monoetil éter, dimetilsulfóxido, etanol, monooleato de glicerol, hidroxipropilcelulosa, lauril lactato, laurato de metilo, alcohol oleílico, polisorbato 80, propilenglicol y sus combinaciones.

Sin desear estar ligado por cualquier teoría particular, las propiedades especiales conferidas mediante la combinación de un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y un PFPRA se pueden deber a ciertas similitudes entre el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y compuestos PFPRA, es decir, de similar estructura y polaridad similar. Por ejemplo, latanoprost (véase, ejemplos 1 a 3) y miristato de isopropilo son ambos ésteres de isopropilo con ácidos de origen que comprenden colas alifáticas de similar longitud de cadena (miristato de isopropilo, 13 carbonos alifáticos en la cola de lípido, latanoprost, 13 carbonos alifáticos si la ciclozación de 9 hasta 11 carbonos del anillo ciclopentilo no se cuentan). Como se muestra en la figura 1, en sus conformaciones 3-dimensionales minimizadas de energía, ambos compuestos son aproximadamente lineales y de longitud similar. Además, de acuerdo con esta hipótesis estructural, latanoprost por sí podría servir como un intensificador de penetración en este contexto, en que el enlace doble 5-cis de latanoprost (asimismo presente en la mayoría de los otros compuestos PFPRA) puede conducir a mejora particular a las características de penetración de miristato de isopropilo, como el obstáculo estructural de moléculas insaturadas es conocido por interferir con el empacado cercano de la bicapa de fosfolípido y pueden de tal modo mejorar la penetración.

En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto PFPRA con un enlace de doble 5-cis. En algunas modalidades, la composición comprende un éster de compuesto PRPRA y un éster de ácido graso, en donde ambos ésteres comprenden el mismo radical éter (-OR^{FA1}). En algunas modalidades, la composición comprende un éster del compuesto PRPRA y un éster de ácido graso, en donde ambos ésteres comprenden colas alifáticas (R^{FA2}) de similar longitud de cadena.

En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo. En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo y uno o más ésteres de ácido graso diferentes adicionales, por ejemplo, de la fórmula posterior, en donde el radical de éter del éster (R^{FA1}) es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y el radical alifático del éster (R^{FA2}) es alquilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido o alquenilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido, y en donde el éster de ácido graso diferente adicional no es miristato de isopropilo. Se entiende que, de acuerdo con la teoría anterior, un éster de ácido graso diferente puede utilizarse en la composición diferente de miristato de isopropilo, por ejemplo, tal que la composición comprende un éster de ácido graso de la fórmula posterior, en donde el radical de éter del éster (R^{FA1}) es alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y el radical alifático del éster (R^{FA2}) es alquilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido o alquenilo de C_{10}-C_{20} opcionalmente substituido, siempre que la composición no comprenda miristato de isopropilo. Alternativamente, en algunas modalidades, el miristato de isopropilo no puede reemplazarse con un éster de ácido graso diferente. En algunas modalidades, la composición comprende miristato de isopropilo y no comprende uno o más ésteres de ácido graso diferentes adicionales.



miristato de isopropilo

En ciertas modalidades, R^{FA1} es un $C_{1–5}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{1–4}$alquilo, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–2}$alquilo, $C_{2–6}$alquilo, $C_{2–5}$alquilo, $C_{2–4}$alquilo, $C_{2–3}$alquilo, $C_{3–6}$alquilo, $C_{3–5}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, $C_{4–6}$alquilo, $C_{4–5}$alquilo, o $C_{5–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo ramificado, *por ejemplo*, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o neopentilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo no ramificado, *por ejemplo,* por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo no sustituido, *es decir,* que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA1} es un grupo alquilo sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es un C_{10}-C_{19} alquilo opcionalmente sustituido, C_{10}-C_{18} alquilo, C_{10}-C_{17} alquilo, C_{10}-C_{16} alquilo, C_{10}-C_{15} alquilo, C_{10}-C_{14} alquilo, C_{10}-C_{13} alquilo, C_{11}-C_{20} alquilo, C_{11}-C_{19} alquilo, C_{11}-C_{18} alquilo, C_{11}-C_{17} alquilo, C_{11}-C_{16} alquilo, C_{11}-C_{15} alquilo, C_{11}-C_{14} alquilo, C_{11}-C_{13}

alquilo, C_{12}-C_{19} alquilo, C_{12}-C_{18} alquilo, C_{12}-C_{17} alquilo, C_{12}-C_{16} alquilo, C_{12}-C_{15} alquilo, C_{12}-C_{14} alquilo, C_{12}-C_{13} alquilo, C_{13}-C_{20} alquilo, C_{13}-C_{19} alquilo, C_{13}-C_{18} alquilo, C_{13}-C_{17} alquilo, C_{13}-C_{16} alquilo, C_{13}-C_{15} alquilo, C_{13}-C_{14} alquilo, C_{14}-C_{20} alquilo, C_{14}-C_{19} alquilo, C_{14}-C_{18} alquilo, C_{14}-C_{17} alquilo, C_{14}-C_{16} alquilo, C_{14}-C_{15} alquilo, C_{15}-C_{20} alquilo, C_{15}-C_{19} alquilo, C_{15}-C_{18} alquilo, C_{15}-C_{17} alquilo, o C_{15}-C_{16} alquilo. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo de cadena ramificada (no ramificada). En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo sustituido, *es decir,* que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquilo no sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es un C_{10}-C_{19} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{10}-C_{18} alquenilo, C_{10}-C_{17} alquenilo, C_{10}-C_{16} alquenilo, C_{10}-C_{15} alquenilo, C_{10}-C_{14} alquenilo, C_{10}-C_{13} alquenilo, C_{11}-C_{20} alquenilo, C_{11}-C_{19} alquenilo, C_{11}-C_{18} alquenilo, C_{11}-C_{17} alquenilo, C_{11}-C_{16} alquenilo, C_{11}-C_{15} alquenilo, C_{11}-C_{14} alquenilo, C_{11}-C_{13} alquenilo, C_{12}-C_{19} alquenilo, C_{12}-C_{18} alquenilo, C_{12}-C_{17} alquenilo, C_{12}-C_{16} alquenilo, C_{12}-C_{15} alquenilo, C_{12}-C_{14} alquenilo, C_{12}-C_{13} alquenilo, C_{13}-C_{20} alquenilo, C_{13}-C_{19} alquenilo, C_{13}-C_{18} alquenilo, C_{13}-C_{17} alquenilo, C_{13}-C_{16} alquenilo, C_{13}-C_{15} alquenilo, C_{13}-C_{14} alquenilo, C_{14}-C_{20} alquenilo, C_{14}-C_{19} alquenilo, C_{14}-C_{18} alquenilo, C_{14}-C_{17} alquenilo, C_{14}-C_{16} alquenilo, C_{14}-C_{15} alquenilo, C_{15}-C_{20} alquenilo, C_{15}-C_{19} alquenilo, C_{15}-C_{18} alquenilo, C_{15}-C_{17} alquenilo, C_{15}-C_{16} alquenilo. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no ramificado. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no sustituido, *i.e.,* que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo no sustituido, *por ejemplo,* sustituido con átomos de halógeno. En ciertas modalidades, R^{FA2} es un grupo alquenilo que comprende 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces, cada uno es independientemente *cis* o *trans*.

En ciertas modalidades, R^{FA2} es seleccionado de cualquiera de los siguientes radicales acilo graso saturado o no saturado:

Láurico	$-(CH_2)_{10}CH_3$,
Mirístico	$-(CH_2)_{12}CH_3$,
Palmítico	$-(CH_2)_{14}CH_3$,
Esteárico	$-(CH_2)_{16}CH_3$,
Miristoleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Palmitolieco	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Sapiénico	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Oleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Linoleico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α–Linolénico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

En ciertas modalidades, el número total de átomos de carbonos en el éster de ácido graso, que incluyen el número de carbonos de R^{FA1} y R^{FA2} es entre 15 y 19, inclusive, es decir, 15, 16, 17, 18 o 19 átomos de carbono totales.

En algunas modalidades, el número total de carbonos en el éster de ácido graso se selecciona para aproximar la longitud de la cadena alifática del compuesto PFPRA. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el compuesto PRPRA tiene el mismo número total de átomos de carbono en la suma de la cadena alifática y el radical éster del compuesto PFPRA, es decir, 15, 16, 17, 18 o 19 átomos de carbono totales.

En algunas modalidades, el éster de ácido graso se selecciona tal que su longitud prevista (por ejemplo, por modelado molecular) es similar (por ejemplo, dentro de ±3 Å) a la longitud prevista del compuesto PFPRA. Por ejemplo, el miristato de isopropilo tiene una longitud prevista (entre los dos átomos pesados más distantes) de aproximadamente 20 Å, que compara favorablemente con una longitud de aproximadamente 18 Å para latanoprost y tafluprost, aproximadamente 19 Å para bimatoprost y aproximadamente 20 Å para travoprost. En algunas modalidades, la longitud prevista está en una conformación minimizada de energía. En algunas modalidades, la duración prevista es de una conformación con lo cual enlaces que giran libremente son girados para proporcionar una longitud máxima.

En ciertas modalidades, la composición además comprende una base de ungüento. Como se utiliza aquí, un ungüento es una preparación homogénea, viscosa, semisólida, que comprende una base de ungüento, grasosa que tiene una viscosidad de media a alta, que está destinada a aplicación tópica a la piel. Las bases del ungüento ejemplares incluyen, pero no se limitan a, bases/ceras de hidrocarburos (por ejemplo, ceras vegetales y animales (por ejemplo, cera de abejas, lanolina, cera de carnauba), ceras derivadas del petróleo (por ejemplo, cera de parafina dura o cera de parafina suave, es decir, petrolato), cera microcristalina, cera ceresina, cera blanca, cera amarilla, y cera de cetil ésteres). En ciertas modalidades, la base de ungüento es una base de hidrocarburo, por ejemplo, cera de parafina suave, por ejemplo, petrolato. El petrolato (también conocido como petrolato, petrolato blanco, parafina suave o multi-hidrocarburo) es una preparación semisólida que comprende generalmente (o que consiste de) uno o más hidrocarburos saturados con números de carbono principalmente mayores de 25 (por lo general 25 a 50, tal como 25 a 40, tal como 25 a 35). Típicamente tiene un punto de ebullición de aproximadamente 250°C a aproximadamente 350°C, tal como aproximadamente 280°C a aproximadamente 320°C, preferiblemente de aproximadamente 300°C, y un punto de fusión típicamente de aproximadamente 36°C a aproximadamente 60°C. En ciertas modalidades, el petrolato se obtiene en forma estéril o es esterilizado antes de la fabricación de la composición. En ciertas modalidades, el petrolato es petrolato puro ultra blanco.

En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1, 3-butanodiol, etilenglicol, o propilenglicol. En ciertas modalidades, el alcohol orgánico es propilenglicol. Sin embargo, en ciertas modalidades, 1,3-butanodiol se excluye.

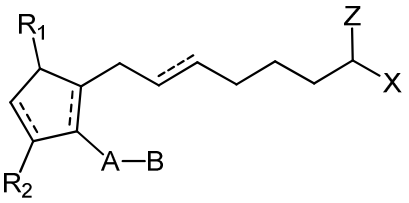
En la práctica clínica, el suministro tópica de compuestos a través de la piel generalmente se basa en el principio de difusión pasiva. Este principio dicta que un compuesto sólo puede fluir de un área de mayor potencial termodinámico a una de menor potencial termodinámico. Un soluto sostenido firmemente por un vehículo demostrará poca o ninguna difusión. Así, la persona con experiencia espera que un compuesto PFPRA (que es un compuesto soluble en el aceite) penetrará mejor desde un vehículo acuoso que desde un vehículo aceitoso (véase, por ejemplo, Barrett CW, Skin penetration *J. Soc.* Cosmetic Chemists 1969; 20:487-499). Hasta el momento, esta teoría ha sido confirmada en la práctica, como formulaciones del compuesto PFPRA para uso tópico han seleccionado varias veces agua o etanol como el portador preferido para uso clínico. Véase, por ejemplo, prescripción de insertos para Xalatan®, Travatan®, Lumigan® y Zioptan ®. Ver también Blume-Peytavi U et al, un estudio piloto controlado con placebo doble ciego aleatorio para evaluar la eficacia de un tratamiento tópico de 24 semanas por latanoprost 0.1% en el crecimiento de pelo y pigmentación en voluntarios sanos con la alopecia androgenética, J Am Acad Dermatol 2012; 66:794-800. Así, otro aspecto sorprendente de la invención es que composiciones que comprenden el compuesto PFPRA formulado con un éster del ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato, suministra el compuesto PFPRA más efectivamente que una variedad de otros vehículos, como se describe aquí. En ciertas modalidades, la composición no incluye un componente acuoso o soluble en agua tal como un alcohol orgánico. Sin embargo, en ciertas modalidades, la composición comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, propilenglicol, y, en ciertas modalidades, la composición comprende el alcohol orgánico en no más de 50% en peso. En ciertas modalidades, la composición es hidrofóbica, por ejemplo, la composición no es miscible en agua. En ciertas modalidades, la composición no es una emulsión. En ciertas modalidades, la composición no contiene aceite mineral.

Compuestos PFPRA

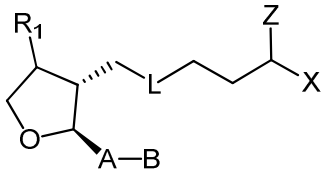
Como se utiliza aquí, un "compuesto PFPRA" puede ser cualquier prostaglandina o análogo de prostaglandina terapéuticamente relevante, de origen natural o sintético, siempre que éste o sus metabolito activo (por ejemplo, si un éster, el ácido de origen) agoniza adecuadamente un receptor de prostaglandina FP en un ensayo funcional adecuado. Como se utiliza aquí, un grado adecuado de agonismo puede definirse, por ejemplo, como una concentración efectiva máxima media (CE_{50}) de 1 micromolar o menos, preferiblemente 100 nanomolar o menos. Un ensayo funcional

adecuado puede ser, por ejemplo, evaluar el volumen de fosfatidilinositol en células HEK293 que expresan un receptor de prostaglandina PF clonado. Véase, por ejemplo, Sharif et al., J. Ocular Pharmacol. *Ther.* 2002;18:313-324. Muchos compuestos PFPRA se pueden clasificar como prostaglandinas, prostanoides o prostamidas. Las prostaglandinas de origen natural son una clase de hormonas eicosanoides relacionadas estructuralmente que se derivan enzimáticamente de ácido araquidónico. Un ejemplo de compuesto PFPRA de prostaglandina de origen natural es prostaglandina F2α. Las prostaglandinas sintéticas ejemplares, que son análogos de prostaglandina F2α, incluyen pero no están limitadas a, latanoprost, ácido libre de latanoprost, bimatoprost, ácido libre de bimatoprost, tafluprost, ácido libre de tafluprost, travoprost, ácido libre de travoprost (también conocido como fluprostenol) y sus profarmacos (por ejemplo, 9-, 11- y/o 15-derivados de éster).

En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es un compuesto de fórmula (**I**) o (**II**):



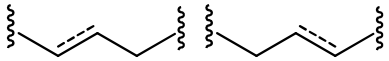
(**I**)



(**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo;

en donde:

L es un grupo de la fórmula  o ;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

A es C_{1-10}alquileno opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquienileno opcionalmente sustituido, o C_{2-10} alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por uno o más grupos –O– o –S–;

B es hidrógeno, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido;

X es $-OR_4$, $-SR_4$, o $-N(R_4)_2$, en donde cada instancia de R_4 es independientemente hidrógeno, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R_5$, o $-C(=O)OR_5$, en donde R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido;

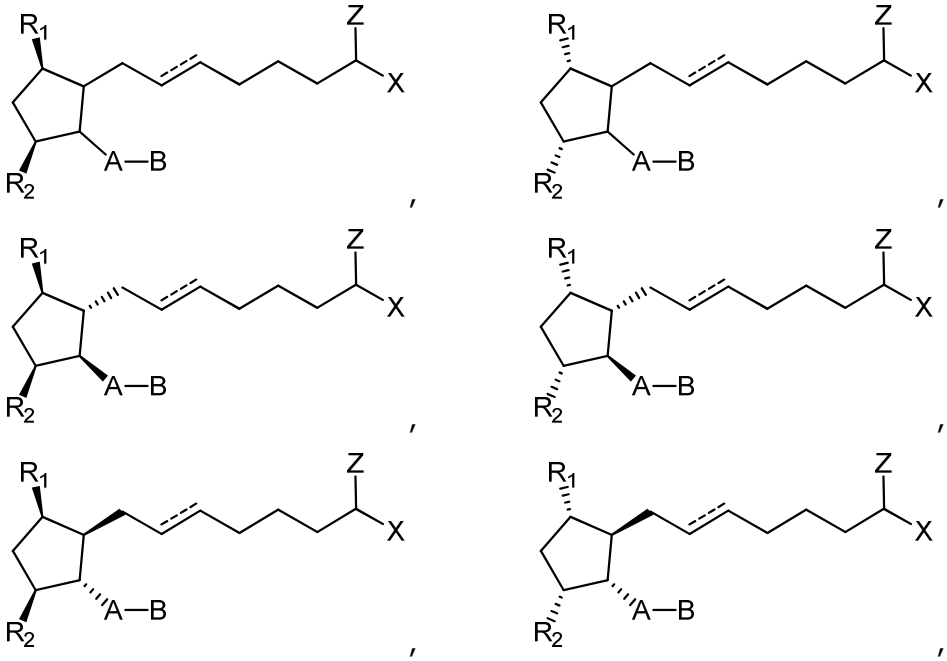
Z es =O, =S, o $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo protector amino, –OH, hidroxilo sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o Z representa dos átomos de hidrógeno;

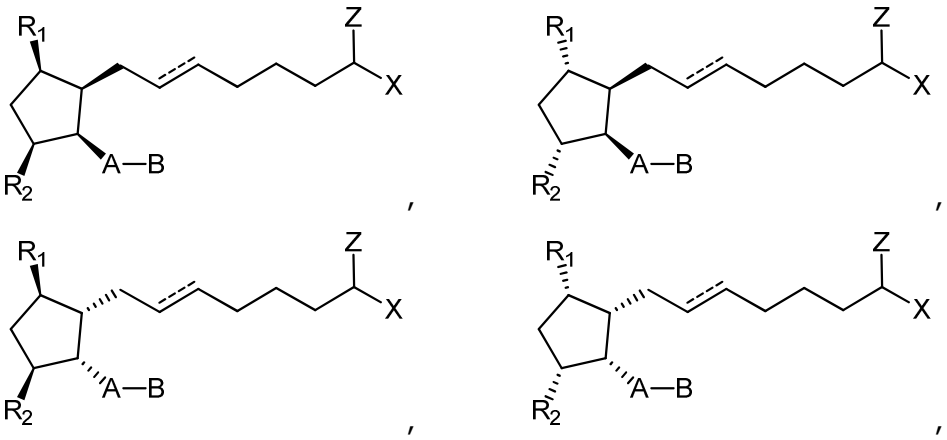
con respecto al compuesto de fórmula (**I**), uno de R_1 y R_2 es =O, –OH, o un grupo $-O(CO)R_6$ y el otro es –OH o $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H, en donde R_6 es un C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20} alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; y

con respecto al compuesto de fórmula (**II**), R_1 es =O, –OH, o $-O(CO)R_6$, en donde R_6 es un C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20} alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la línea de puntos endocíclica de fórmula (**I**) (*es decir*, representada en el anillo de 5 miembros) cada una representa un enlace sencillo.

Por ejemplo, en ciertas modalidades, en donde la línea de puntos endocíclica de fórmula (**I**) cada una representa un enlace sencillo, se proporciona un compuesto con cualquiera de la siguiente estereoquímica:





una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, A, B, Z y X son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, la línea punteada exocíclica ------ (*es decir*, representada fuera del anillo de 5 miembros) de fórmula (**I**) o (**II**) o un subconjunto del mismo representa un enlace doble en las configuraciones *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, la línea punteada exocíclica ------ representa un enlace doble en la configuración *cis*.

En ciertas modalidades, cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o doble enlace que puede estar en la configuración *cis* o *trans*.

Como se definió generalmente antes, uno de R_1 y R_2 es =O, –OH, o un grupo $-O(CO)R_6$ y el otro es –OH o $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H, en donde R_6 es un $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$ alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_7 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, R_1 es =O y R_2 es H.

En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_6$, y el otro es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_6$.

En ciertas modalidades, R_1 y R_2 son –OH.

En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, y el otro es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_1 es –OH, y R_2 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_2 es –OH, y R_1 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, R_6 es un $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas

modalidades, R_6 es $–(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$.

Como se definió antes aquí generalmente, A es $C_{1–10}$alquileno opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenileno opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por uno o más grupos –O– o –S–.

En ciertas modalidades, A es $C_{1–10}$alquileno opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenileno opcionalmente sustituido o $C_{2–10}$alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es C_{4-6}alquileno opcionalmente sustituido, C_{4-6}alquenileno opcionalmente sustituido o C_{4-6}alquinileno opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquileno, alquenileno o alquinileno es opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–. En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquenileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–. En ciertas modalidades, A es $C_{4–6}$alquinileno opcionalmente sustituido, opcionalmente interrumpido por un grupo –O–.

En ciertas modalidades, A es sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $–O(CO)R_8$, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con =O.

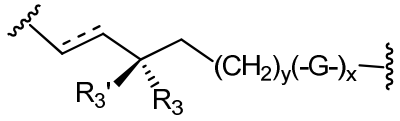
En ciertas modalidades, A es sustituido con $–OC(=O)R_8$, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$, en donde m es 0 o un entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con -OH o hidroxilo sustituido.

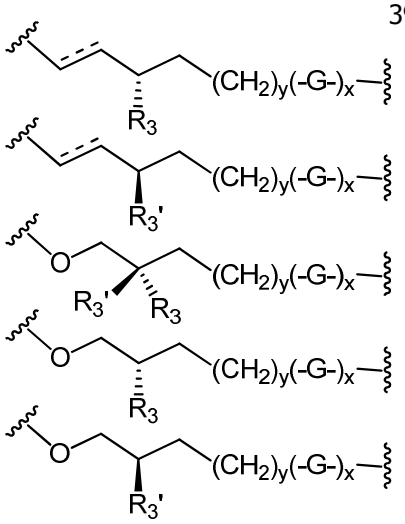
En ciertas modalidades, A es sustituido con hidroxilo sustituido.

En ciertas modalidades, A es sustituido con -OH.

En ciertas modalidades, A es un grupo de la fórmula (**i**), (**ii**), (**iii**), (**iv**), (**v**), o (**vi**):



(**i**)



en donde cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2; y

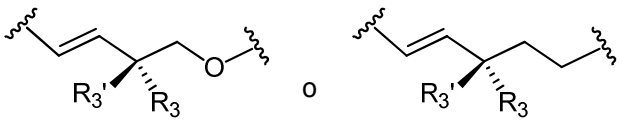
x es 0 o 1.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace doble en la configuración *cis*.

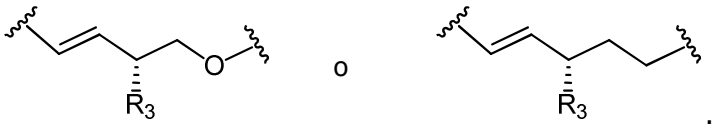
En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace doble en la configuración *trans*.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**i**) es de la fórmula:



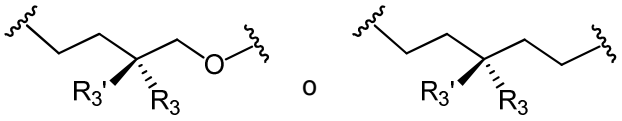
.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**ii**) es de la fórmula:

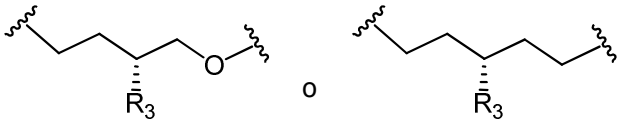


En ciertas modalidades, ------ de fórmula (**i**), (**ii**), o (**iii**) representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**i**) es de la fórmula:



En ciertas modalidades, el grupo de la fórmula (**ii**) es de la fórmula:



Como se definió antes generalmente, cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; o R_3 y R_3' se unen para formar =O.

En ciertas modalidades, R_3 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3' es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3 es hidrógeno y R_3' es un grupo no hidrógeno. En ciertas modalidades, R_3' es hidrógeno y R_3 es un grupo no hidrógeno. En ciertas modalidades, sin embargo, ni R_3 ni R_3' es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R_3 y R_3' se unen para formar =O.

En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son el mismo grupo. En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son diferentes grupos.

En ciertas modalidades, R_3 es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo

opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$, y R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, o C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es $-O(CO)R_8$, y R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_3 es –OH o hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3 es –OH.

En ciertas modalidades, R_3' es –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$, y R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo,* C_{1-15}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-8}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-5}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido, o C_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es $-O(CO)R_8$, y R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_3' es –OH o hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es hidroxilo sustituido. En ciertas modalidades, R_3' es –OH.

En ciertas modalidades, R_3 es halógeno, *por ejemplo*, seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3' es halógeno, *por ejemplo*, seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3 es halógeno y R_3' es halógeno, *por ejemplo*, cada uno independientemente seleccionado de fluoro, cloro, bromo, y yodo. En ciertas modalidades, R_3 y R_3' son fluoro.

En ciertas modalidades, y es 0; y x es 1. En ciertas modalidades, y es 0; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 1; y x es 1. En ciertas modalidades, y es 1; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 2; y x es 0. En ciertas modalidades, y es 2; y x es 1.

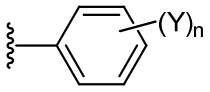
Como se definió generalmente antes, B es hidrógeno, C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, B es hidrógeno.

En ciertas modalidades, B es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, B es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, ciclohexilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, B es C_6arilo opcionalmente sustituido (*es decir*, fenilo). En ciertas modalidades, B es C_{10}arilo opcionalmente sustituido (*es decir*, naftilo).

Por ejemplo, en ciertas modalidades, B es un fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula (**viii**):


(**viii**)

en donde:

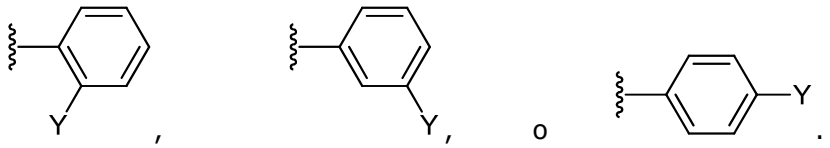
Y es seleccionado del grupo que consta de C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}perhaloalquilo, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido; y n es 0 o un entero de 1 a 5, inclusive.

En ciertas modalidades, n es 0 o es un número entero entre 1 y 3, inclusive.

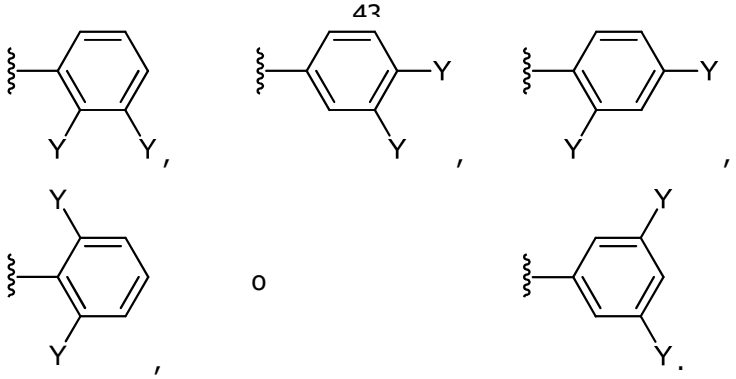
En ciertas modalidades, n es 0 o es un número entero entre 1 y 2, inclusive.

En ciertas modalidades, n es 0. En ciertas modalidades, n es 1. En ciertas modalidades, n es 2. En ciertas modalidades, n es 3.

Por ejemplo, en ciertas modalidades, en donde n es 1, el grupo de la fórmula (**viii**) es de la fórmula:


o .

En ciertas modalidades, en donde n es 2, el grupo de la fórmula (**viii**) es de la fórmula:



En ciertas modalidades, Y es halo, *i.e.* seleccionado de fluoro, yodo, bromo, o cloro. En ciertas modalidades, Y es cloro. En ciertas modalidades, Y es fluoro.

En ciertas modalidades, Y es $C_{1–10}$alquilo o $C_{1–10}$perhaloalquilo.

En ciertas modalidades, Y es $C_{1–10}$alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-6}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-4}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-3}alquilo. En ciertas modalidades, Y es C_{1-2}alquilo. En ciertas modalidades, Y es $–CH_3$, $–CH_2F$, o $–CHF_2$.

En ciertas modalidades, Y es C^{1-10}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-6}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-4}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-3}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es C^{1-2}perhaloalquilo. En ciertas modalidades, Y es $–CF_3$, $–CF_2Cl$, o $–CFCl_2$.

Como se definió generalmente antes, Z es =O, =S, o $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo amino protector, –OH, hidroxilo sustituido, $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o Z representa dos átomos de hidrógeno.

En ciertas modalidades, Z es =O.

En ciertas modalidades, Z es =S.

En ciertas modalidades, Z es $=NR_Z$, en donde R_Z es seleccionado de hidrógeno, un grupo protector amino, –OH, hidroxilo sustituido, $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, Z es $=NR_Z$ y R_Z es hidrógeno.

En ciertas modalidades, Z representa dos átomos de hidrógeno.

Como se definió generalmente antes, X es $–OR_4$, $–SR_4$, o $–N(R_4)_2$, en donde cada instancia de R_4 es independientemente hidrógeno, $C_{1–30}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–30}$alquenilo

opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, –C(=O)R_5, o –C(=O)OR_5, en donde R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, X es $-OR_4$. En ciertas modalidades, X es $-OR_4$, y R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $-OR_4$, y R_4 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_4 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_4 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, en donde R_4 es –C(=O)R_5, o –C(=O)OR_5.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, y R_4 es –C(=O)R_5, y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es –OR_4, y R_4 es –C(=O)OR_5 y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $-SR_4$. En ciertas modalidades, X es $-SR_4$, y R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $-SR_4$, y R_4 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_4 es C_{1-6}alquilo opcionalmente

sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_4 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_4 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, en donde R_4 es $–C(=O)R_5$, o $–C(=O)OR_5$.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, y R_4 es $–C(=O)R_5$, y R_5 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–SR_4$, y R_4 es $–C(=O)OR_5$ y R_5 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un grupo R_4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y ninguno de los dos grupos R_4 son hidrógeno. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, o $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{1–3}$alquilo, $C_{3–4}$alquilo, o $C_{4–6}$alquilo. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{2–6}$alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{3–4}$alquenilo, o $C_{4–6}$alquenilo. En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $C_{2–6}$alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, $C_{2–3}$alquinilo, $C_{3–4}$alquinilo, o $C_{4–6}$alquinilo. Sin embargo, en ciertas modalidades, X no es –NH(iPr).

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $–C(=O)R_5$, o $–C(=O)OR_5$.

En ciertas modalidades, X es $–N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $–C(=O)R_5$, y R_5 es $C_{1–}$

$_{20}$alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En ciertas modalidades, X es $-N(R_4)_2$ y al menos un R_4 es $-C(=O)OR_5$ y R_5 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, o C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_5 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{1-3}alquilo, C_{3-4}alquilo, o C_{4-6}alquilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquenilo, C_{3-4}alquenilo, o C_{4-6}alquenilo. En ciertas modalidades, R_5 es C_{2-6}alquinilo opcionalmente sustituido, *por ejemplo*, C_{2-3}alquinilo, C_{3-4}alquinilo, o C_{4-6}alquinilo.

En otras modalidades, X es $-N(R_4)_2$ y los dos grupos R_4 se unen para formar un heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, en donde X es $-OR_4$, $-SR_4$, o $-N(R_4)_2$, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{1-30}alquilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{1-10}alquilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-3}alquilo, C_{7-30}alquilo, C_{10-30}alquilo, C_{7-25}alquilo, C_{10-25}alquilo, C_{15-25}alquilo). En ciertas modalidades, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{2-30}alquenilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{2-10}alquenilo, C_{2-6}alquenilo, C_{1-3}alquenilo, C_{7-30}alquenilo, C_{10-30}alquenilo, C_{7-25}alquenilo, C_{10-25}alquenilo, C_{15-25}alquenilo). En ciertas modalidades, uno cualquiera de R_4 o R_5 es C_{2-30}alquinilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, C_{2-10}alquinilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-3}alquinilo, C_{7-30}alquinilo, C_{10-30}alquinilo, C_{7-25}alquinilo, C_{10-25}alquinilo, C_{15-25}alquinilo).

En cualquiera de las modalidades anteriores, cuando R_4 o R_5 se definen como un C_{7-30}alquilo o C_{7-30}grupos alquenilo, tales grupos se pueden denominar como "colas de lípidos." Las colas lipídicas presentes en estos grupos lipídicos pueden ser saturadas e insaturadas, dependiendo de si o no la cola lpídica comprende dobles enlaces. La cola lipídica también puede comprender diferenes longitudes, a menudo categorizadas como medias (*i.e.*, con colas entre 7–12 carbonos, *por ejemplo*, C_{7-12} alquilo o C_{7-12} alquenilo), de largo (*es decir*, con colas mayores de 12 carbonos y hasta 22 carbonos, *por ejemplo*, C_{13-22} alquilo o C_{13-22} alquenilo), o muy largo (*es decir*, con solas mayores de 22 carbonos, *por ejemplo*, C_{23-30} alquilo o C_{23-30} alquenilo).

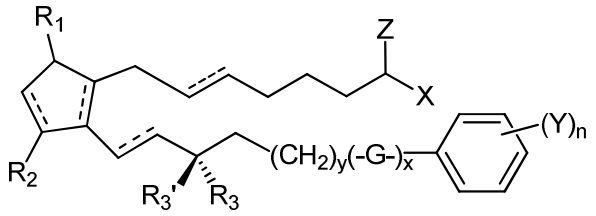
Las colas de lípido insaturado incluyen, pero no se limitan a:

Miristoleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Palmitolieco	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Sapiénico	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Oleico	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Linoleico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α–Linolenico	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Araquinodónico	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
Eicosapentaenoico	$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,
Erúcico	$-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, y
Docosahexaenoico	$-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH-CH_2CH_3$.

Las colas de lípido saturado ejemplares incluyen, pero no se limitan a:

Laúrico	$-(CH_2)_{10}CH_3$,
Mirístico	$-(CH_2)_{12}CH_3$,
Palmítico	$-(CH_2)_{14}CH_3$,
Esteárico	$-(CH_2)_{16}CH_3$,
Araquídico	$-(CH_2)_{18}CH_3$,
Behénico	$-(CH_2)_{20}CH_3$,
Lignocérico	$-(CH_2)_{22}CH_3$, y
Cerótico	$-(CH_2)_{24}CH_3$,

En ciertas modalidades de fórmula (**I**), el compuesto es de fórmula (**I–a**):



(**I–a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o $-O(CO)R_8$, en donde R_8 es C_{1-20}alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquenilo

opcionalmente sustituido, C_{2-20}alquinilo opcionalmente sustituido, o $-(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es C_{3-7}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_{6-10}arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido,o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

Y es seleccionado de el grupo que consiste en C_{1-10}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-10}perhaloalquilo, C_{2-10}alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-10}alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido;

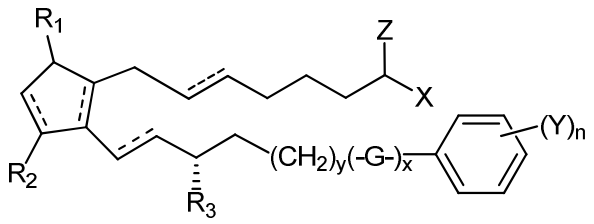
G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2;

x es 0 o 1; y

n es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

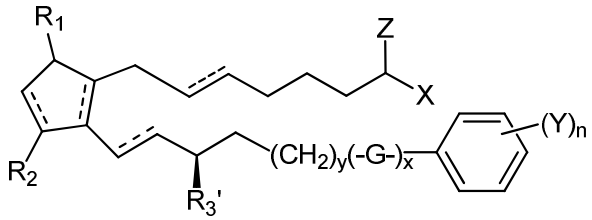
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–b**):



(**I–b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–c**):

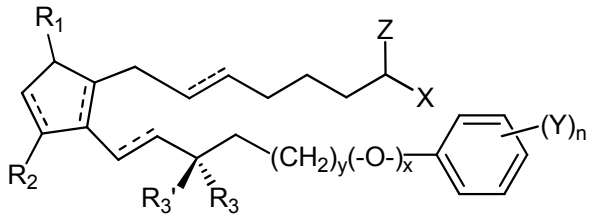


(**I–c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

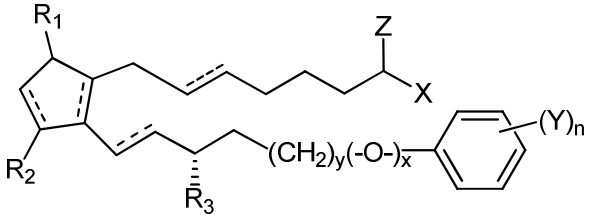
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde G es –O–, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–a1**):



(**I–a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

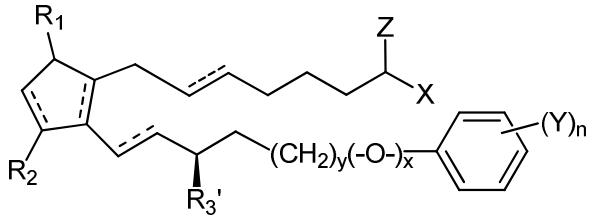
En ciertas modalidades de fórmula (**I–b**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–b1**):



(**I–b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

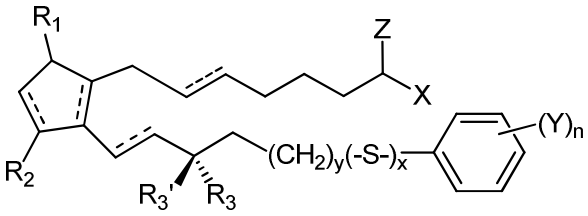
En ciertas modalidades de fórmula (**I–c**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–c1**):



(**I–c1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

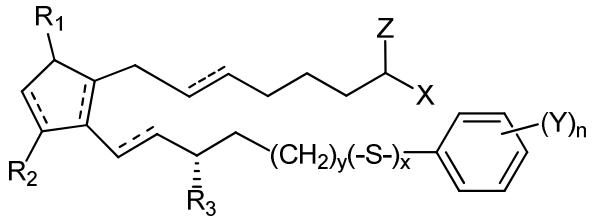
En ciertas modalidades de fórmula (**I–a**), en donde G es –S–, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–a2**):



(**I–a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

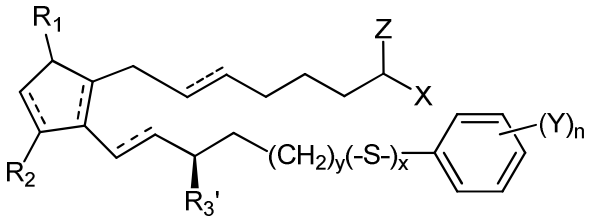
En ciertas modalidades de fórmula (**I–b**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–b2**):



(**I–b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

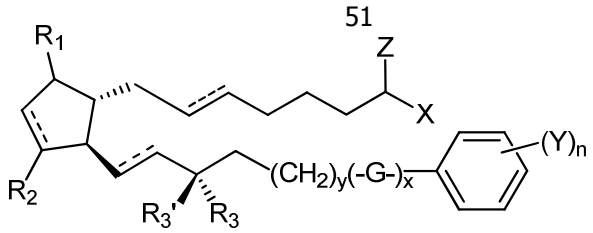
En ciertas modalidades de fórmula (**I–c**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–c2**):



(**I–c2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

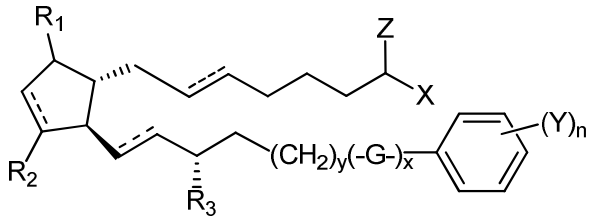
En ciertas modalidades, el compuesto de fórmula (**I–a**) tiene la siguiente estereoquímica, también referida aquí como un compuesto de fórmula (**I–d**):



(**I–d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo,; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, G, X, y, x, y n son como se definen aquí.

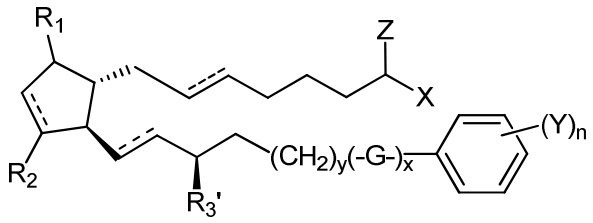
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–e**):



(**I–e**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**I–f**):

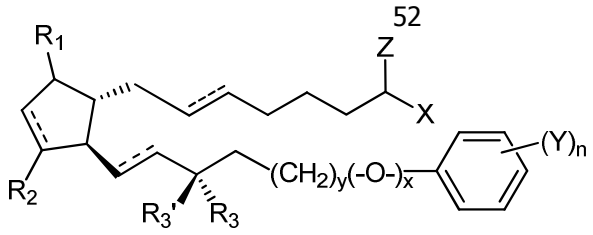


(**I–f**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3' Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

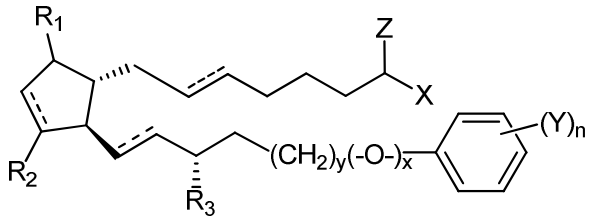
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–d1**):



(**I–d1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

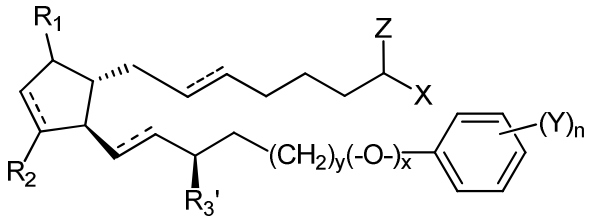
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–e1**):



(**I–e1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

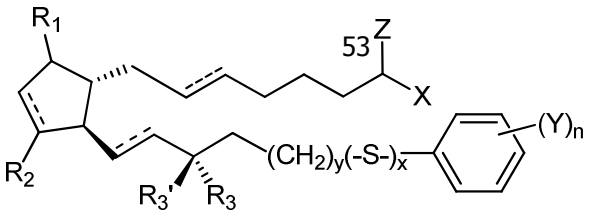
En ciertas modalidades de fórmula (**I–f**), en donde G es –O–, el compuesto es de fórmula (**I–f1**):



(**I–f1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

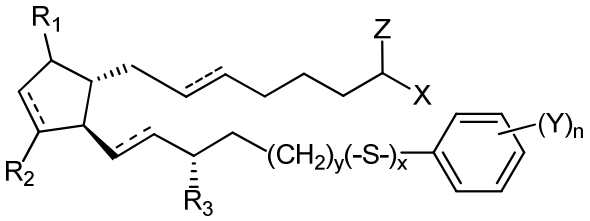
En ciertas modalidades de fórmula (**I–d**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–d2**):



(**I–d2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

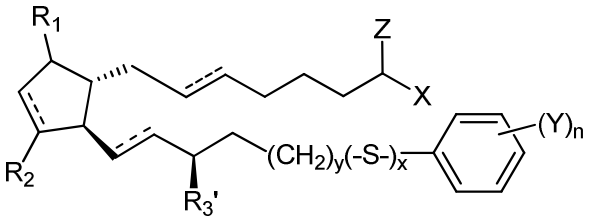
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–e2**):



(**I–e2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–f**), en donde G es –S–, el compuesto es de fórmula (**I–f2**):



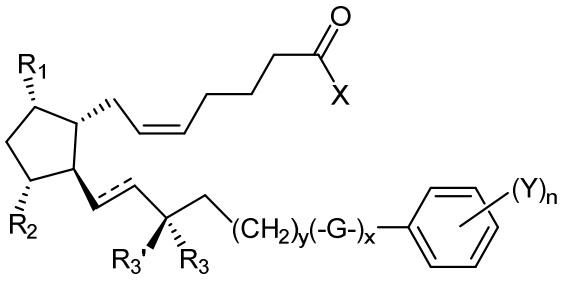
(**I–f2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, Z es =O. En ciertas modalidades, cada ------ representa un enlace sencillo. En ciertas modalidades, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo. En ciertas modalidades al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es –OH. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, uno de R_1 y R_2 es –OH, y el otro es $-O(CO)R_6$. En ciertas modalidades, uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_1 es –

OH, R_2 es $-O(CO)R_6$, uno de R_3 y R_3' es $-OH$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_2 es $-OH$, R_1 es $-O(CO)R_6$, uno de R_3 y R_3' es $-OH$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, cada uno de R_1 y R_2 es $-OH$, y uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, cada instancia de R_1 y R_2 es $-O(CO)R_6$, y uno de R_3 y R_3' es $-O(CO)R_8$, y el otro es hidrógeno. En ciertas modalidades, $-O(CO)R_6$ y $-O(CO)R_8$ unido al compuesto son el mismo grupo. En ciertas modalidades, $-O(CO)R_6$ y $-O(CO)R_8$ unido al compuesto son diferentes grupos.

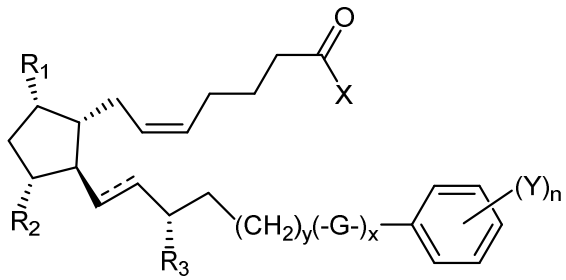
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d3**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-e**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–e3**) que tiene la siguiente estereoquímica:

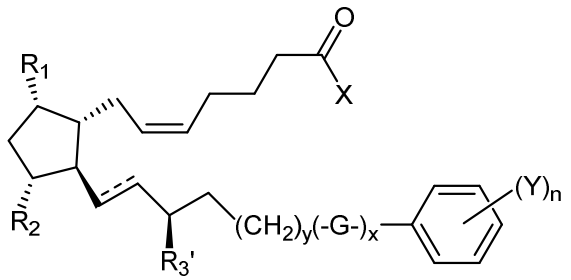


(**I–e3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, G, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-f**), en donde Z es =O, cada endocíclico ------ representa un enlace sencillo, y al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*, se

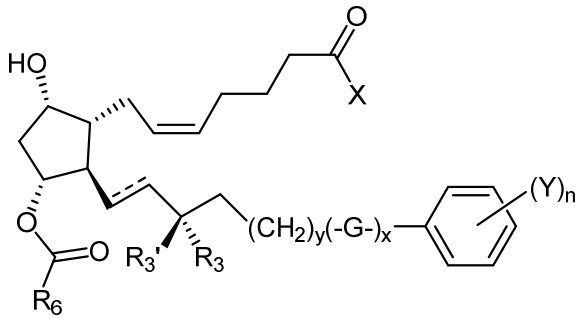
proporciona un compuesto de fórmula (**I–f3**) que tiene la siguiente estereoquímica:



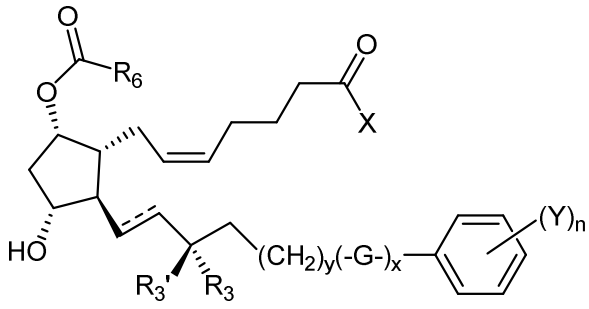
(**I–f3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3', G, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

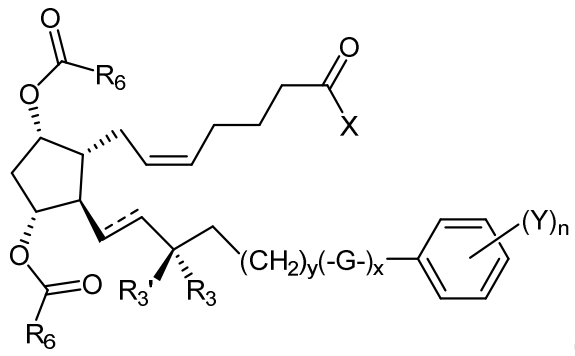
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_1 es –OH y R_2 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_2 es –OH y R_1 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_1 y R_2 son $-O(CO)R_6$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d4**), (**I–d5**), y (**I-d6**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d4**),



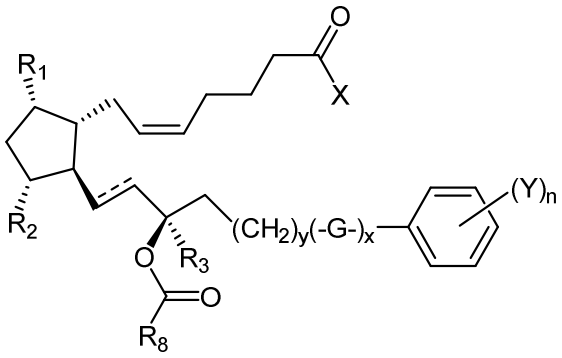
(**I–d5**),



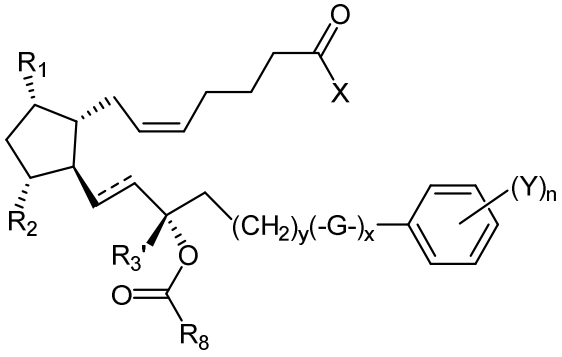
(**I–d6**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_3 es $-O(CO)R_8$ o R_3' es $-O(CO)R_8$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d7**) y (**I-d8**) que tiene la siguiente estereoquímica:



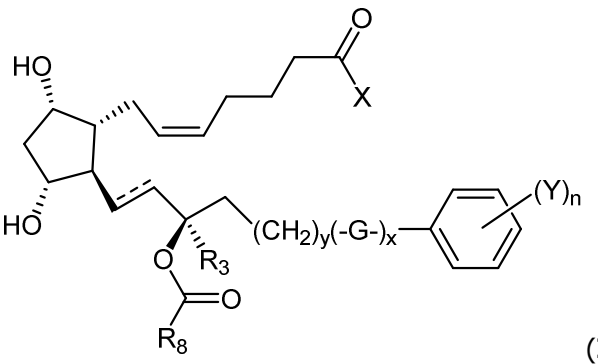
(**I–d7**),



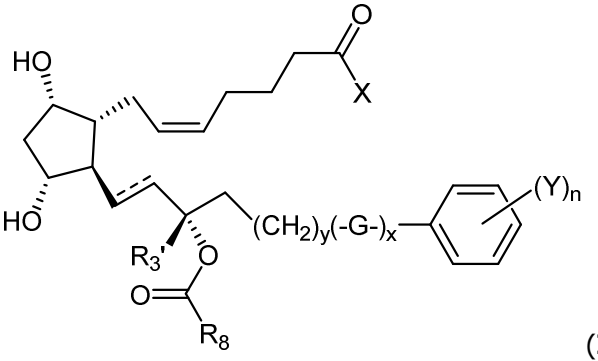
(**I–d8**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_2, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d3**), en donde R_1 y R_2 cada uno es -OH y R_3 es $-O(CO)R_8$, o en donde R_1 y R_2 cada uno es -OH y R_3' es $-O(CO)R_8$, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d9**) y (**I-d10**) que tiene la siguiente estereoquímica:



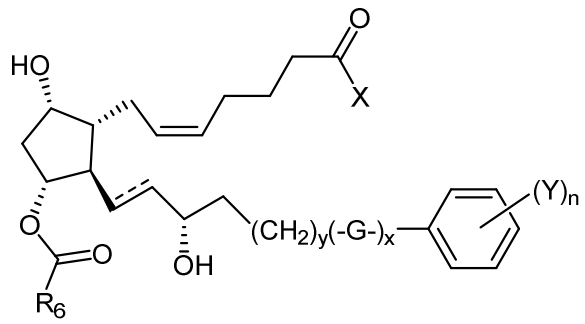
(**I–d9**),



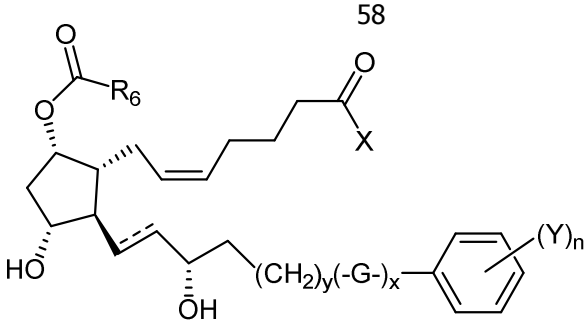
(**I–d10**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

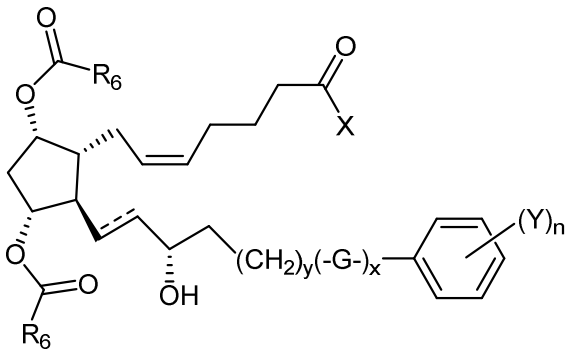
En ciertas modalidades de fórmula (**I–e3**), en donde R_1 es –OH y R_2 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_2 es –OH y R_1 es $-O(CO)R_6$, o en donde R_1 y R_2 son $-O(CO)R_6$, y R_3' es hidrógeno y R_3 es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d11**), (**I–d12**), y (**I-d13**) que tiene la siguiente estereoquímica:



(**I–d11**),



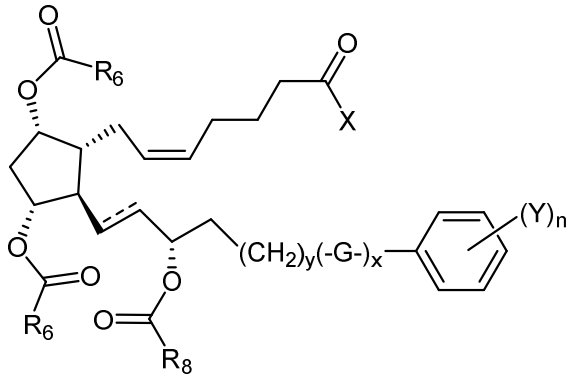
(**I–d12**),



(**I–d13**),

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d8**), en donde cada uno de R_1 y R_2 son –O(CO)R_6 y R_3' es hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–d14**) que tiene la siguiente estereoquímica:

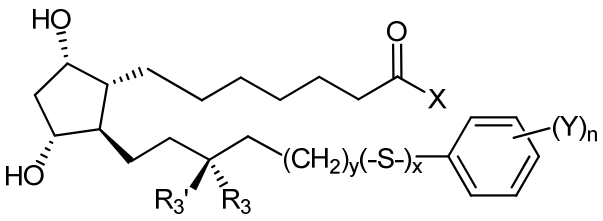


(**I–d14**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_6, R_8, G, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-d2**), en donde Z es =O, cada instancia de R_1 y R_2 es –OH, y cada ------ representa un enlace sencillo, se proporciona un compuesto de fórmula

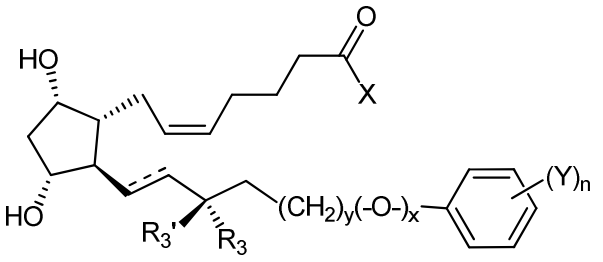
(**I-g**):



(**I-g**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde X, Y, R_3, R_3', y, x, y n son como se definen aquí.

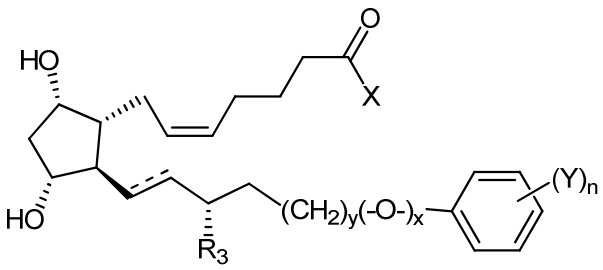
En ciertas modalidades de fórmula (**I-d1**), en donde cada instancia de R_1 y R_2 es –OH, y Z es =O, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–h**):



(**I–h**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3, R_3', Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

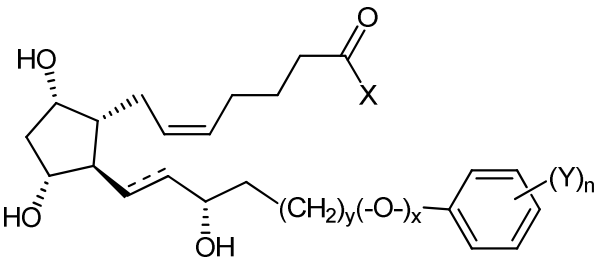
En ciertas modalidades de fórmula (**I-h**), en donde R_3' es hidrógeno, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-i**):



(**I-i**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_3,Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

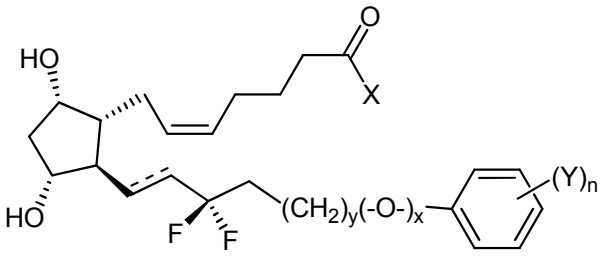
En ciertas modalidades de fórmula (**I–i**), en donde R_3 es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–j**):



(**I–j**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

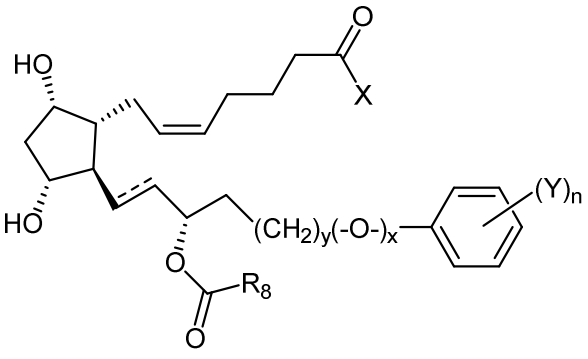
En ciertas modalidades de fórmula (**I–h**), en donde R_3 es F y R_3' es F, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–k**):



(**I–k**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I–i**), en donde R_3 es –O(CO)R_8, se proporciona un compuesto de fórmula (**I–j**):

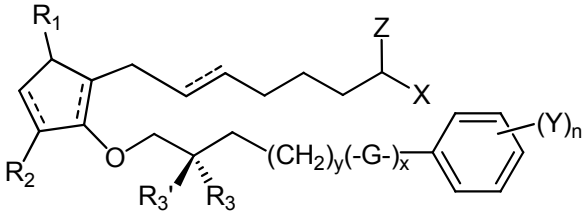


(**I–j**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_8, Y, X, y, x, y n son como

se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**I**), el compuesto de fórmula (**I–l**):



(**I–l**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí;

cada instancia de ------ independientemente representa un enlace sencillo o un enlace doble que puede tener la configuración *cis* o *trans*;

cada instancia de R_3 y R_3' es independientemente hidrógeno, halógeno, –OH, hidroxilo sustituido, o –O(CO)R_8, en donde R_8 es $C_{1–20}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–20}$alquinilo opcionalmente sustituido, o $–(CH_2)_mR_9$ en donde m es 0 o un número entero entre 1–10, inclusive, y R_9 es $C_{3–7}$carbociclilo opcionalmente sustituido, $C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o R_3 y R_3' se unen para formar =O;

Y es seleccionado de el grupo que consiste en $C_{1–10}$alquilo opcionalmente sustituido, $C_{1–10}$perhaloalquilo, $C_{2–10}$alquenilo opcionalmente sustituido, $C_{2–10}$alquinilo opcionalmente sustituido, halo, nitro, ciano, tiol, tiol sustituido, hidroxilo, hidroxilo sustituido, amino, amino monosustituido, y amino disustituido;

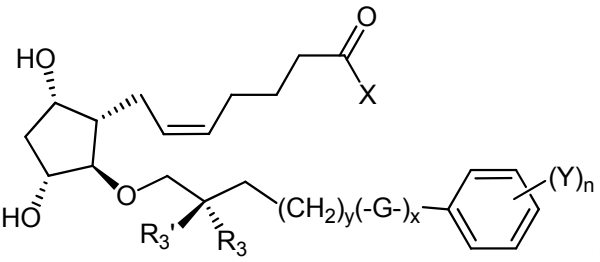
G es –O– o –S–;

y es 0, 1, o 2;

x es 0 o 1; y

n es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

En ciertas modalidades de fórmula (**I-l**), en donde Z es =O, y R_1 y R_2 cada uno es –OH, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-m**):

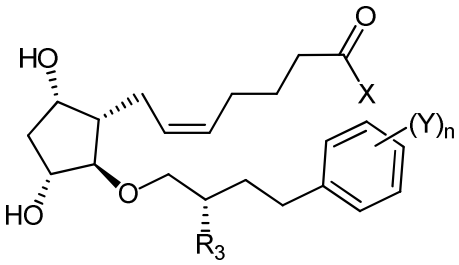


(**I-m**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí.

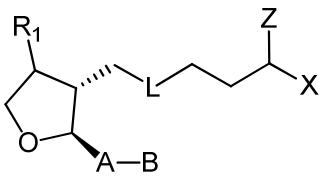
En ciertas modalidades de fórmula (**I-m**), en donde R_3' es hidrógeno, y es 2 y x es 0, se proporciona un compuesto de fórmula (**I-n**):



(**I-n**)

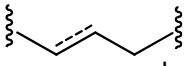
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí.

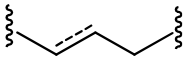
Como se definió generalmente antes, en ciertas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (**II**):

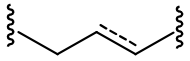


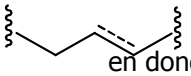
(**II**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde A, B, X, Z, L, y R_1 son como se definen aquí son como se definen aquí.

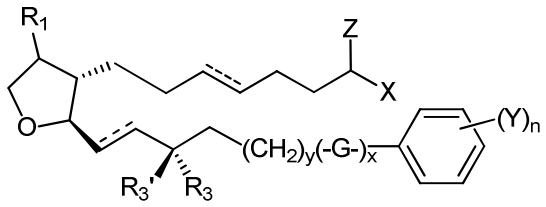
En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *cis*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *trans*

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace sencillo.

En ciertas modalidades, L es un grupo de la fórmula  en donde ------ representa un enlace doble que puede estar en la configuración *cis* o *trans*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *cis*. En ciertas modalidades, el enlace doble está en la configuración *trans*

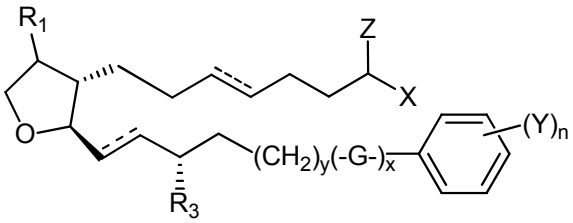
En ciertas modalidades de fórmula (**II**), el compuesto de fórmula (**II–a**):



(**II–a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, Z, X, Y, G, R_3, R_3', y, x, y n son como se definen aquí.

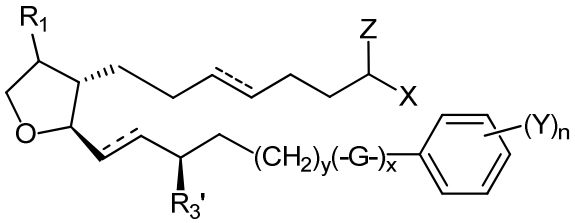
En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde R_3' es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**II–b**):



(**II–b**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_3, Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde R_3 es hidrógeno, el compuesto es de fórmula (**II–c**):



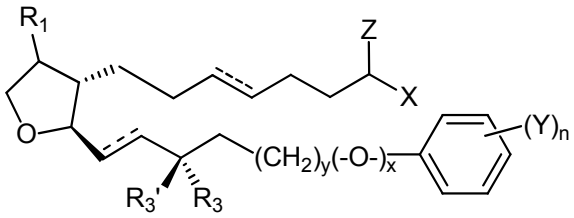
(**II–c**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo, en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, G es -O-. En ciertas modalidades, G es -S-.

En ciertas modalidades de fórmula (**II–a**), en donde G es –O–, se proporciona un compuesto de fórmula (**II–a1**):



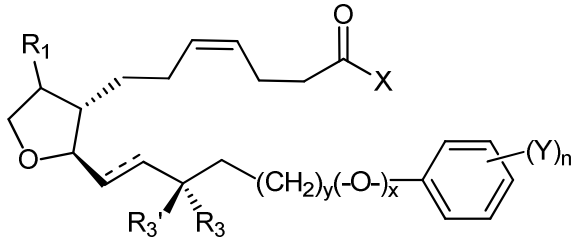
(**II–a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde R_1, R_2, Z, y X son como se definen aquí; en donde ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades, Z es =O.

En ciertas modalidades al menos un exocíclico ------ representa un enlace doble *cis*.

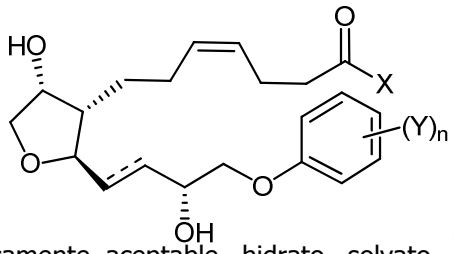
Por ejemplo, en ciertas modalidades de fórmula (**II-a1**), en donde Z es =O, se proporciona un compuesto de fórmula (**II–d**):



(**II–d**)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, R_1, R_3, R_3', Y, X, y, x, y n son como se definen aquí.

En ciertas modalidades de fórmula (**II-d**), en donde R_1 es OH, R_3' es hidrógeno, R_3 es –OH, y es 0, y x es 1, se proporciona un compuesto de fórmula (**II-e**):

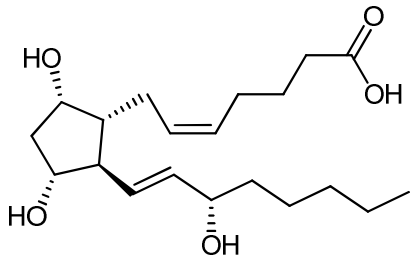


(**II-e**)

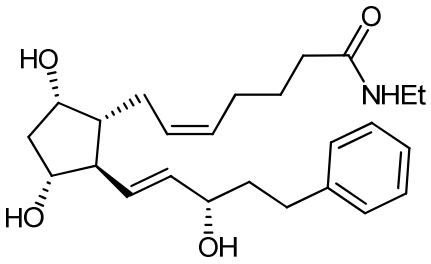
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero,

derivado isotópicamente enriquecido o profármaco del mismo; en donde ------, Y, X, y n son como se definen aquí.

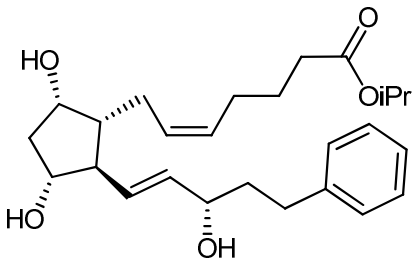
Compuestos ejemplares de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a:



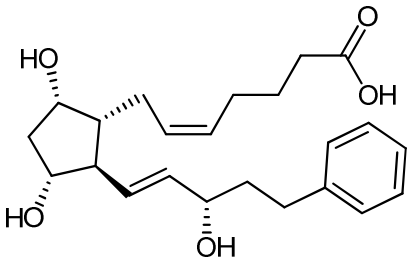
referido aquí como prostaglandinas F2α;



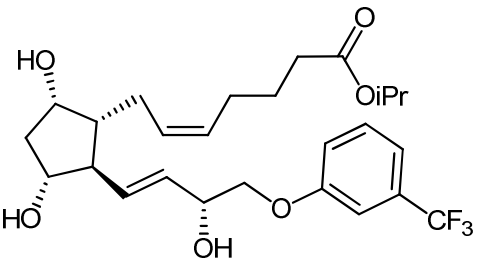
también referido aquí como bimatoprost;



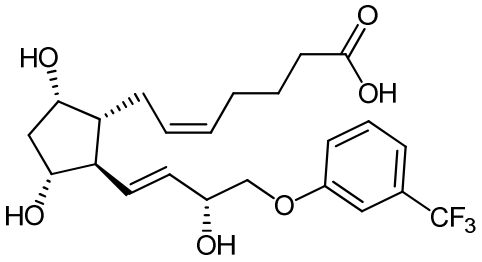
también referido aquí como éster isopropílico de bimatoprost;



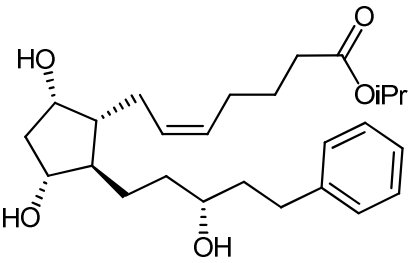
también referido aquí como ácido libre de bimatoprost;



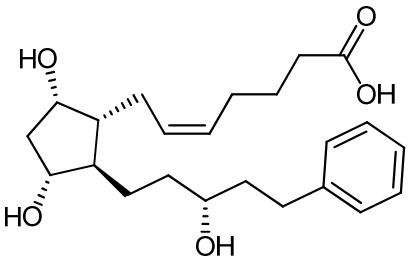
también referido aquí como travoprost;



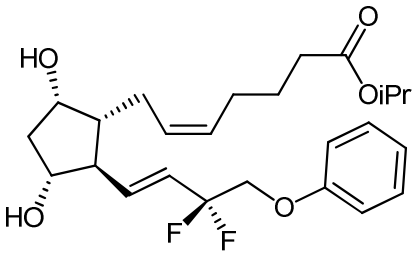
también referido aquí como ácido libre de travoprost o fluprostenol;



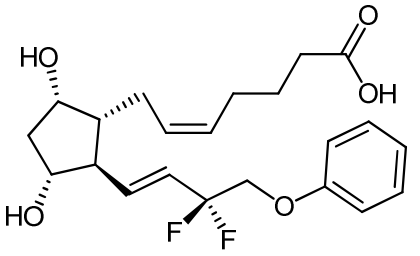
también referido aquí como latanoprost;



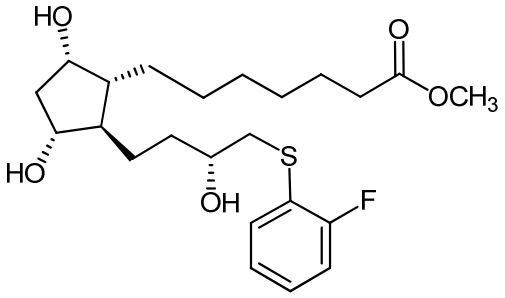
también referido aquí como ácido libre de latanoprost;



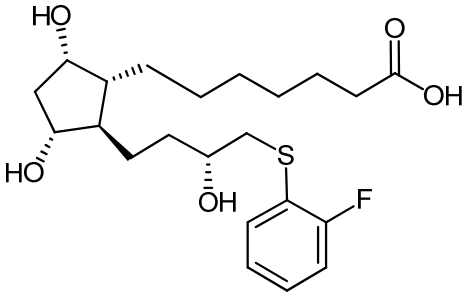
también referido aquí como tafluprost;



también referido aquí como ácido libre de tafluprost o AFP-172;

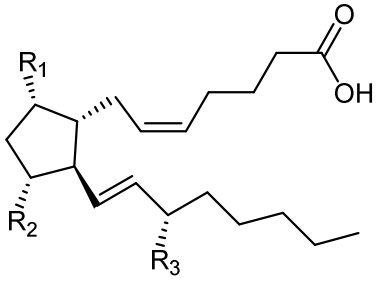


también referido aquí como CAY10509;

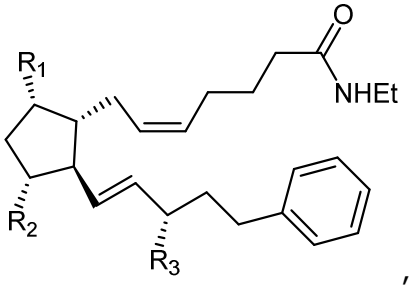


también referido aquí como ácido libre de CAY10509;

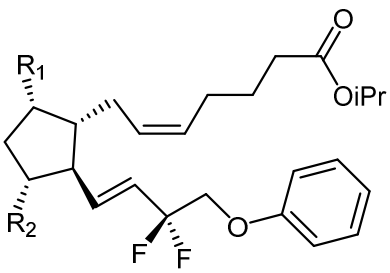
y 9-, 11-, y/o derivados de 15-éster (*por ejemplo.,* profármacos) del anterior, *por ejemplo,* de fórmula:

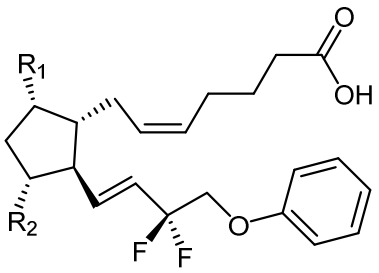


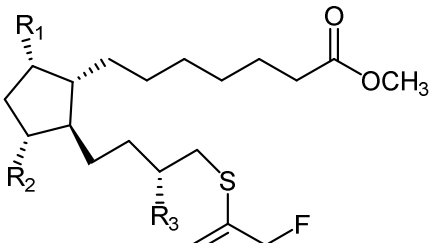
,

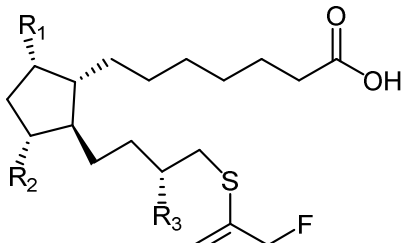


,


R1
R2
O
OiPr
F
F
O


R1
R2
O
OH
F
F
O


R1
R2
R3
S
O
OCH3
F


R1
R2
R3
S
O
OH
F

en donde:

R_1 es $-O(CO)R_6$ y R_2 es $-OH$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-OH$, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-OH$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-OH$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es -OH, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-OH$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

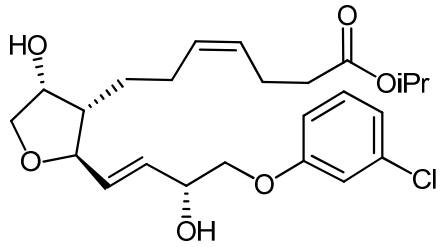
R_1 es $-O(CO)R_6$, R_2 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$,

en donde R_6 y R_8 son como se definió aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos o profármacos del mismo. En ciertas modalidades, R_8 es $-(CH_2)_qCH_3$ donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_6 es $-(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, o $-C(CH_3)_3$.

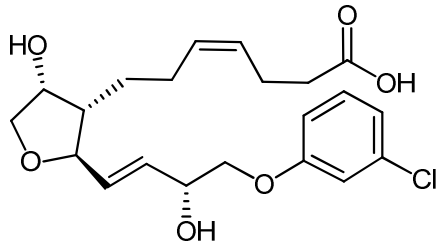
En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre latanoprost, tafluprost, ácido libre tafluprost, travoprost, fluprostenol, bimatoprost, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y profármacos de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre latanoprost, tafluprost, ácido libre tafluprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de latanoprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de ácido libre latanoprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) es latanoprost. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de tafluprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos,

estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de ácido libre tafluprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos y sus profármacos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) es tafluprost.

Compuestos ejemplares de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a,

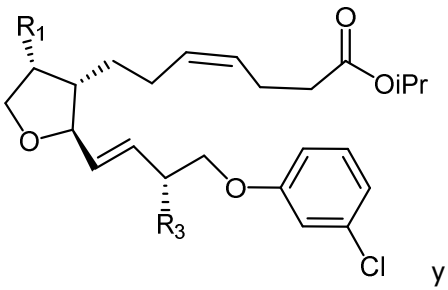


también referido como AL-12182;

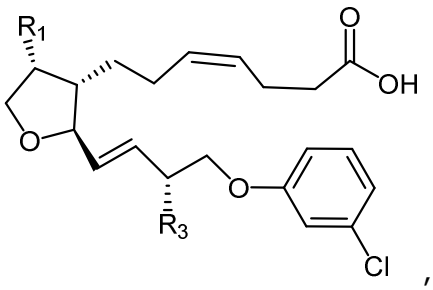


también referido como ácido libre de AL-12182;

y derivados de éster (*por ejemplo,* profármacos) de los anteriores, *por ejemplo,* de fórmula:



y



,

en donde:

R_1 es –OH y R_3 es $-O(CO)R_8$, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es –OH, o

R_1 es $-O(CO)R_6$, y R_3 es $-O(CO)R_8$,

en donde R_6 y R_8 son como se definió aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados isotópicamente enriquecidos o

profármacos del mismo. En ciertas modalidades, R_8 es $–(CH_2)_qCH_3$ donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$. En ciertas modalidades, R_6 es $–(CH_2)_rCH_3$ en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, o $–C(CH_3)_3$.

En ciertas modalidades, el compuesto de fórmula (I) o (II) es un profármaco de uno cualquiera de los compuestos descritos aquí. Los profármacos ejemplares incluyen ésteres, amidas, y/o tioamidas del ácido libre de origen, y compuestos en donde un grupo hidroxilo en el compuesto de origen (por ejemplo, un grupo hidroxilo pentacíclico R_1 y/o R_2 o el grupo hidroxilo en la posición R_3 y/o R_3') es esterificado, por ejemplo, 9-, 11- o 15-derivados de éster como se describe aquí, por ejemplo, en donde el éster en dicha posición es un éster de C_{1-6}, por ejemplo, 9-propionil bimatoprost, 11-propionil bimatoprost, 15-propionil bimatoprost, 9-butiril bimatoprost, 11-butiril bimatoprost, 15-butiril bimatoprost y lo similar.

Composiciones y formulaciones

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones para administración tópica de una composición que comprende un compuesto PFPRA, como se describe aquí, y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo). Las composiciones, como se usa aquí, incluyen composiciones farmacéuticas, así como composiciones cosméticas.

En ciertas modalidades, la composición comprende un compuesto PFPRA, éster de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento. En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1, 3-butanodiol, etilenglicol o propilenglicol. En ciertas modalidades, el alcohol orgánico es propilenglicol. En ciertas modalidades, la composición comprende latanoprost, miristato de isopropilo y una base de ungüento. En ciertas modalidades, la composición comprende tafluoprost, miristato de isopropilo y una base de ungüento. En ciertas modalidades, la composición consiste esencialmente de los componentes descritos anteriormente. En ciertas modalidades, la composición no es irritante para la piel. En ciertas modalidades, la composición es estéril, libre de endotoxinas o esencialmente libre de endotoxinas, y/o compatible oftálmicamente.

Kalayoglu (PCT/US2012/021692; WO2012/099942) enseña ciertas formulaciones para suministro sistémico (transdérmico) de un PFPRA al torrente sanguíneo. Estas incluyen dos emulsiones (organogel de lecitina lipodérmico o plurónico). Las emulsiones son difíciles de fabricar y susceptibles a la separación de fases; por ejemplo, el organogel de lecitina plurónica es propensa a la separación de fase a temperaturas de aproximadamente 5ºC o por debajo. Así, en algunas modalidades, la composición es una no emulsión, es decir, no es una emulsión. En algunas modalidades, la composición en una no emulsión que comprende un compuesto PFPRA, éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) y una base de ungüento. En algunas modalidades, la

composición es una no emulsión que comprende un compuesto PFPRA, éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), un alcohol orgánico y una base de ungüento.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado isotópicamente enriquecido o su profármaco. En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost, tafluprost, travoprost, o bimatoprost, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, derivado enriquecido isotópicamente o su profármaco. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de latanoprost, ácido libre de latanoprost, tafluprost, ácido libre de tafluprost, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de latanoprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de ácido libre de latanoprost y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consiste de tafluprost e hidratos farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es seleccionado del grupo que consistente de ácido libre de tafluprost y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, polimorfos, tautómeros, derivados enriquecidos isotópicamente y sus profármacos. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost. En ciertas modalidades, el compuesto PFPRA hidroliza a un metabolito activo (por ejemplo, el ácido libre de latanoprost, tafluprost, travoprost y bimatoprost) sobre la administración a la piel.

En algunas modalidades, la concentración final del compuesto PFPRA proporcionada en la composición está entre aproximadamente 0.0001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento (en peso). En algunas modalidades, la concentración final está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso

total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost y la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost y la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la concentración final de los ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo) está entre alrededor del 1 por ciento y alrededor del 20% en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, inclusive. En ciertas modalidades, la concentración final del éster del ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 por ciento en peso. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final

de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final del éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso) , inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende una base de ungüento, por ejemplo, una base de hidrocarburo. En algunas modalidades, la base de hidrocarburo es seleccionada del grupo compuesto por cera blanca, cera amarilla, cera de parafina dura, petrolato y cera de cetil ésteres. En algunas modalidades, la concentración final de base de ungüento está entre 50 por ciento y alrededor del 99 por ciento en peso. En algunas modalidades, la concentración final de base de ungüento está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. En algunas modalidades, la base de ungüento es petrolato, y la concentración final de petrolato está entre aproximadamente 50 por ciento y alrededor del 99 por ciento en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final de petrolato está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está

entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición además comprende un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas modalidades, la concentración final de propilen glicol está entre 5 por ciento y alrededor del 50 por ciento en peso, inclusive. En algunas modalidades, la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo.,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster del ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está

entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por

ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; y la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* proplen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es latanoprost; la concentración final de latanoprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente

20 por ciento, en peso, inclusive; la concentración final del alcohol (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, el compuesto PFPRA es tafluprost; la concentración final de tafluprost está entre aproximadamente 0.001 por ciento y aproximadamente 1 por ciento, 0.001 y aproximadamente 0.003 por ciento, aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.003 y aproximadamente 0.01 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.03 por ciento, aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.05 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 0.03 y aproximadamente 0.1 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.3 por ciento, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1 por ciento, o aproximadamente 0.3 y aproximadamente 1 por ciento (en peso), inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (*por ejemplo,* miristato de isopropilo) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 2 por ciento, aproximadamente 1 y aproximadamente 3 por ciento, aproximadamente 2 y aproximadamente 4 por ciento,

aproximadamente 3 y aproximadamente 5 por ciento, aproximadamente 3 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 4 y aproximadamente 6 por ciento, aproximadamente 5 y aproximadamente 7 por ciento, aproximadamente 6 y aproximadamente 8 por ciento, aproximadamente 7 y aproximadamente 10 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 y aproximadamente 15 por ciento, o aproximadamente 15 y aproximadamente 20 por ciento, en peso, inclusive; la concentración final del alcohol orgánico (*por ejemplo,* propilen glicol) está entre aproximadamente 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 15 por ciento, aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 20 por ciento, aproximadamente 15 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y aproximadamente 25 por ciento, aproximadamente 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 30 por ciento, aproximadamente 25 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 35 por ciento, aproximadamente 30 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 40 por ciento, aproximadamente 35 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 40 por ciento y aproximadamente 45 por ciento, o aproximadamente 45 por ciento y aproximadamente 50 por ciento, inclusive; y la concentración final de la base de ungüento (*por ejemplo,* petrolato) está entre aproximadamente 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 60 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 70 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, aproximadamente 80 por ciento y aproximadamente 90 por ciento, aproximadamente 85 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 95 por ciento, aproximadamente 90 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, y aproximadamente 95 por ciento y aproximadamente 99 por ciento, inclusive. Estos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición además puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo pero no limitado a, solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensoactivos, agentes isotónicos, agentes de engrosamiento o emulsionamiento, preservativos, lubricantes y similares. Consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones tópicas pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición 16, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 21a Edición (Lippincott Williams & Wilkins,

2005).

En algunas modalidades, la composición es estéril. En general, los métodos de fabricación de una composición estéril incluyen la irradiación gamma, calor (por ejemplo, autoclave o calor seco) y microfiltración (por ejemplo, con un filtro de 0.2 micras); sin embargo, algunos de estos métodos pueden ser inadecuados para algunas composiciones. Por ejemplo, el calor o radiación gamma puede causar degradación del compuesto PFPRA; bases oleaginosas tales como el petrolato no son susceptibles de esterilización en autoclave; y algunos excipientes pueden ser incompatibles o poco compatibles con un filtro de 0.2 micras.

Las composiciones pueden ser preparadas, empaquetadas y/o vendidas a granel, como una dosis sencilla unitaria, y/o como una pluralidad de dosis únicas unitarias. Como se usa aquí, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad predeterminada del compuesto PFPRA. La cantidad del compuesto PFPRA es generalmente igual a la dosis del compuesto PFPRA que sería administrado a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tales como, por ejemplo, una–mitad o una–tercera parte de dicha dosis.

Las cantidades relativas del compuesto PFPRA, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado y además dependiendo de la vía por la cual la composición se ha de administrar.

Otras características de las composiciones

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de composiciones proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes activos de superficie y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservadores, agentes reguladores de pH, agentes lubricantes, y/o aceites. Excipientes tales como agentes colorantes, agentes de revestimiento, agentes aromatizantes y protectores solares también pueden estar presentes en la composición.

Agentes ejemplares de granulación y/o dispersión incluyen almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpas de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil–pirrolidona) entrelazada (crospovidona), almidón de carboximetil sódico (glicolato de almidón sódico), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio entrelazada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil celulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos cuaternarios de amonio, etc., y combinaciones de los mismos.

Agentes tensoactivos ejemplares y/o emulsionantes incluyen lípidos/emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de aluminio de magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleico, monoestearato de triacetina diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol de polivinilo), carbómeros (por ejemplo polimetilen carboxi, ácido poliacrílico, polímero del ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulósicos (por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de sorbitán polioxietileno [Tween 20], polioxietileno sorbitán [Tween 60], monooleato de sorbitán polioxietileno [Tween 80], monopalmitate sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitan [Span 80]), polioxietilen ésteres (por ejemplo monoestearato de polioxietileno [Myrj 45] aceite de ricino hidrogenado polioxietilenp, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno (por ejemplo polioxietileno lauril éter [Brij 30]), poli(vinil–pirrolidona), monolaurato de dietilen glicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, sulfato lauril de sodio, Pluronic F 68, poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc. y/o combinaciones de los mismos.

Agentes aglutinantes ejemplares incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina; azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (*por ejemplo*, acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma de panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil–pirrolidona), silicato de magnesio-aluminio (Veegum), y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Conservadores ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservadores antimicrobianos, conservadores antifúngicos, conservadores de alcohol, conservadores ácidos y otros conservadores.

Antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio,

ácido propiónico, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

Agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y sales e hidratos de los mismos (*por ejemplo*, edetato de sodio, edetato disódico, edetato trisódico, edetato disódico de calcio, edetato dipotásico y los similares), ácido cítrico y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, ácido cítrico monohidratado), ácido fumárico y sales e hidratos de los mismos, ácido málico y sales e hidratos de los mismos, ácido fosfórico y sales e hidratos de los mismos y ácido tartárico y sales e hidratos de los mismos. Conservadores antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridiniuio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol fenetílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. Clorobutanol, por ejemplo, puede utilizarse como un conservador en una formulación de ungüento en una concentración de 0.001 a 1% en peso (como el 0.5% en peso) del peso total de la composición final.

Conservadores antifúngicos ejemplares incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Conservadores de alcohol ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Conservadores de ácido ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta–caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fítico.

Otros conservadores incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), laurilетersulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxilo. En ciertas modalidades, el conservador es un anti–oxidante. En otras modalidades, el conservador es un agente quelante.

Agentes reguladores de pH ejemplares incluyen soluciones reguladoras de pH de citrato, soluciones reguladoras de pH de acetato, soluciones reguladoras de pH de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D–glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato dibásico de calcio, ácido fosfórico, fosfato tribásico de calcio, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato dibásico de potasio, fosfato monobásico de potasio, mezclas de

fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc. y combinaciones de los mismos.

Agentes lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, y combinaciones de los mismos.

Aceites ejemplares incluyen almendra, albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, aceite de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, hierba del asno, pescado, semilla de lino, geraniol, calabacín, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macademia, malva, semilla de mango, semilla de meadowfoam, armiño, nuez moscada, oliva, naranja, naranja áspera, palmera, semilla de palmera, semilla de durazno, cacahuate, semilla de amapola, semilla de calabaza, semilla de colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, preparaciones saladas, espino amarillo, ajonjolí, manteca de karité, silicona, soya, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y aceites de germen de trigo. Aceites ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol aleílico, aceite de silicona, y combinaciones de los mismos.

Una composición de la invención puede ser combinada con, incorporada y/o suministrada por medio de un parche o apósito, que a menudo tienen la ventaja de ofrecer el suministro controlado del compuesto PFPRA al cuerpo. Alternativamente o adicionalmente, la velocidad puede ser controlada ya sea al proveer una membrana controladora de velocidad y/o al dispersar el compuesto PFPRA en una matriz polimérica y/o gel.

La composición además puede abarcar uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. En algunas modalidades, el ingrediente adicional es un protector solar, crema hidratante, colorante, antibiótico, antifúngico, antiviral, antifibrótico, antiinflamatorio, anestésico, analgésico, vasoconstrictor, vasodilatador, vitamina o mineral o antioxidante.

Aunque las descripciones de las composiciones provistas en este documento están dirigidas principalmente a composiciones que son adecuadas para la administración tópica a los seres humanos, el experto en la técnica entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones adecuadas para administrarse a humanos a fin de hacer las composiciones adecuadas para administrarse a varios

animales es bien entendida, y el experto en la técnica en farmacología veterinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria. Consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: *The Science y Practice of Pharmacy*, edición 21 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Incluidos aún además en la invención son kits que comprenden una composición de la invención como se describe aquí y las instrucciones de uso. Los kits proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un contenedor (por ejemplo, un tubo, vial, ampolla, botella, jeringa y/o paquete dispensador u otro contenedor adecuado).

Métodos de tratamiento y uso

Como generalmente se describe aquí, las composiciones descritas aquí se contemplan útiles en la reducción de la grasa subcutánea en un sujeto en necesidad de las mismas. Los métodos de uso y tratamiento incluyen métodos terapéuticos y métodos cosméticos, como se describe aquí. Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para reducir grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar tópicamente una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad de la misma. En otro aspecto, se proporciona una composición de la presente invención para su uso en el método de reducción de grasa corporal en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para reducir la grasa corporal en un sujeto. En ciertas modalidades, el método es un método terapéutico. En ciertas modalidades, el método es un método cosmético.

La reducción de grasa puede incluir la reducción de la grasa medida por al menos uno de volumen, tamaño, masa, peso, densidad, cantidad y/o cantidad. La presente invención se espera reduzca la grasa por mayor o igual al 75%, mayor que o igual a 70%, mayor o igual al 60%, mayor o igual al 50%, mayor o igual al 40%, mayor o igual al 30%, mayor o igual al 25%, mayor o igual al 20%, mayor o igual al 15%, mayor que o igual al 10%, o mayor o igual al 5%. Por ejemplo, la reducción de grasa también puede incluir la reducción de cantidad de células grasas (por ejemplo, número de células de grasa), al reducir el volumen de células grasas, al reducir la maduración de célula de grasa y/o de-diferenciación de una célula de grasa.

En ciertas modalidades, la grasa corporal es local, por ejemplo, se concentra en la cara, barbilla, cuello, brazos, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos, piernas y/o rodillas.

En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de obesidad, exceso de grasa en el pecho, exceso de grasa en la barbilla, ginecomastia, obesidad inducida por fármaco, hipotiroidismo, seudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad de ovario poliquistico, depresión, atracones, obesidad postparto, obesidad asociada a dejar de fumar, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner,

deficiencia de la hormona de crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento, deficiencia de leptina o resistencia , síndrome de Cushing, síndrome de pseudo-Cushing, hipertrofia de de grasa de dorsocervical/hipertrofia de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), facies de luna, lipodistrofia de VIH, prolapso de grasa orbitario, pendiente relacionada con la edad de la grasa anormal, otra lipodistrofia adquirida, lipodistrofia familiar, lipoma, lipomatosis o enfermedad de Madelung. En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de obesidad, ginecomastia, lipodistrofia de VIH, lipoma, esteatoblefaron, exceso de grasa del párpado, exceso de grasa periorbital o exceso de grasa en la barbilla. En ciertas modalidades, el sujeto tiene una condición cosmética.

En algunas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de exceso de grasa submentoniana. Así, en un aspecto, se proporciona una composición para el uso en reducir la grasa en un sujeto que sufre de exceso de grasa submentoniana. En otro aspecto, se proporciona un método de tratar el exceso de grasa submentoniano en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar sobre la piel submentoniana del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en necesidad de la misma. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método para tratar el exceso de grasa submentoniana en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de exceso de grasa submentoniana en un sujeto.

En ciertas modalidades, el sujeto sufre de o es probable que sufra de esteatoblefaron. Así, en un aspecto, se proporciona una composición para su uso para reducir la grasa en un sujeto de que sufre de esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto, que comprende la administración tópicamente (por ejemplo, aplicar a un párpado del sujeto) una composición tal como se describe aquí a un sujeto en su necesidad. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe aquí para su uso en un método de tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición tal como se describe aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esteatoblefaron en un sujeto.

Como se describe aquí, la ruta de administración es tópica. En ciertas modalidades, la administración es a una parte del cuerpo seleccionada del grupo que consiste de la cara, mentón, región submentoniana, papada, mejillas, piel periorbitaria, cuello, brazos, abdomen, pecho, mama, nalgas, caderas, muslos, piernas y rodillas.

En ciertas modalidades, el sujeto tiene exceso de grasa corporal como un efecto secundario de la medicación (por ejemplo, cortisol y análogos, corticosteroides, megace, sulfonilureas, anti-retrovirales, antidepresivos, inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores de la re-absorción de serotonina selectiva, anticonceptivos orales, insulina o una forma de insulina, risperidona, clozapina

y tiazolidinedionas).

En ciertas modalidades, el sujeto tiene exceso de grasa corporal debido a cambios en el estado hormonal (por ejemplo, como un resultado de cambios fisiológicos tal como el embarazo o la menopausia).

En ciertas modalidades, el sujeto con exceso de grasa corporal está experimentando o ha experimentado recientemente para dejar de fumar.

En ciertas modalidades, el sujeto tiene grasa corporal de significado estético, por ejemplo, debido a prolapso de grasa orbitaria relacionada con la edad, exceso de grasa submentoniana, o descenso de las almohadillas de grasa malares.

Este aspecto de la invención también puede ser útil como un complemento a cualquiera de varios tipos de cirugía y/o terapia invasiva, si se utiliza en el período pre-operatorio, peri-operatorio y post-operatorio. La invención además contempla usos de terapias abdominal anteriores, torácica, oncológica, endocrina, neurológica, trasplante y dermatológica, por lo que la exposición quirúrgica se puede mejorar; antes o después de procedimientos ortopédicos, por lo que la exposición quirúrgica así como la recuperación post-operatoria se puede mejorar; y procedimientos cosméticos anteriores que usan láser, otro tipo de radiación, terapia termal, crioterapia, ultrasonido, electrólisis, tratamiento químico y lo similar, por ejemplo, endurecimiento de la piel, rejuvenecimiento de la piel, remodelación de colágeno y lo similar.

Procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril

Para uso oftálmico, por ejemplo, la aplicación en el párpado para la reducción de esteatoblefaron, una composición estéril es preferida. Algunas de las formulaciones inventivas (por ejemplo, una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo y petrolato) no son compatibles con todas las formas de esterilización. Por ejemplo, los inventores encontraron que la irradiación gamma causa degradación de latanoprost (ejemplo 14). El petrolato es compatible con esterilización en autoclave y mal adaptado para la microfiltración.

Los inventores buscan una alternativa viable. Habiendo descubierto que latanoprost es excepcionalmente soluble en miristato de isopropilo (ejemplo 3), los inventores desarrollaron un procedimiento de fabricación (véase el ejemplo 4) que comprende los pasos de: (1) disolver el PFPRA (por ejemplo, latanoprost) y opcionalmente otros componentes (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; (2) microfiltrar la solución (por ejemplo, bajo condiciones asépticas) para hacer un filtrado estéril; y (3) añadir el filtrado a el petrolato estéril, que es opcionalmente licuado, por ejemplo, por calentamiento (por ejemplo, de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 70ºC, por ejemplo, aproximadamente 50 a aproximadamente 60ºC); y (4) mezclar para obtener una mezcla uniforme. Al leer los ejemplos, la

persona con experiencia puede apreciar varias ventajas al combinar el latanoprost y compuesto PFPRA antes de la microfiltración, en comparación con la filtración de estos componentes por separado: latanoprost es muy viscoso y pobremente adaptado a la microfiltración; el volumen de latanoprost es generalmente pequeño y por lo tanto propenso a error de medición (es decir, imprecisión) y pérdidas en el llamado "espacio muerto" del microfiltro; y diluir el latanoprost en el miristato de isopropilo promueve la uniformidad de latanoprost en la composición final. Sin embargo, la persona con experiencia también apreciará que la estrategia de disolución del latanoprost en el miristato de isopropilo no sería posible, excepto para la buena solubilidad fortuitamente encontrada por los inventores (ejemplo 3). Además, una propiedad sorprendente y ventajosa de la mezcla el miristato de isopropilo en el petrolato es que reduce sustancialmente la viscosidad de la mezcla, en comparación con la de el petrolato puro. Esto no sólo facilita el mezclado (con lo cual promueve uniformidad de la mezcla) pero también hace la composición más fluida y fácil de untar en la piel, es decir, la composición farmacéutica es más fácil de dispensar de un contenedor y aplicarla sobre la piel.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una o más de las composiciones inventivas de manera estéril, por lo que la composición es estéril, libre de endotoxina y compatible oftálmicamente, y por lo tanto adecuada para el uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un ungüento estéril, que comprende disolver un compuesto PFPRA (por ejemplo, latanoprost o tafluprost) en un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) para hacer una solución; microfiltración de la solución para hacer un filtrado; y combinar el filtrado con una base de ungüento (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como petrolato). En ciertas modalidades, el método además comprende disolver el conservador (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo).

EJEMPLOS

A lo largo de la descripción, donde se describen composiciones que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que estas composiciones también pueden consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes recitados. Además, debe entenderse que el orden de los pasos u orden para llevar a cabo ciertas acciones son inmateriales mientras la invención permanece operable. Por otra parte, dos o más pasos o acciones podrán realizarse simultáneamente. En vista de la descripción anterior, los ejemplos no limitantes específicos presentados posteriormente son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de manera alguna.

EJEMPLO 1

Una composición para la reducción local de grasa subcutánea se preparó como sigue:

CUADRO 1

Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Miristato de isopropilo	5 g
Propilenglicol	15 g
petrolato blanca	79.9 g

Latanoprost puro fue agregado a una mezcla de propilen glicol y miristato de isopropilo. A la mezcla resultante se agregó petrolato derretido. La mezcla se agitó bien y dejó enfriar, produciendo cerca de 100 gramos de ungüento con una concentración de latanoprost final de 0.1% (p/p). Se observó que en comparación con petrolato puro, la mezcla era más fluido, más fácil de untar, más fácil de mezclar (es decir, que requieren menos fuerza para mezclar), y más fácilmente dispensado desde un contenedor, por ejemplo, un frasco o tubo compresible (es decir, que requieren menos fuerza y que fluye de una manera más controlada).

EJEMPLO 2

Una composición para la reducción local de grasa subcutánea se preparó como sigue:

CUADRO 2

Ingredientes	Cantidad por cada 100 g de composición
Latanoprost	0.3 g
Clorobutanol, anhidro	0.5 g
Miristato de isopropilo	5 g
petrolato blanca	94.2 g

Clorobutanol se disolvió en miristato de isopropilo, y la solución resultante de latanoprost puro se añadió y disolvió. A la solución resultante se agregó petrolato derretido. La mezcla se agitó bien y dejó enfriar, produciendo cerca de 100 gramos de ungüento con una concentración de latanoprost final de 0.3% (p/p). Las composiciones se prepararon de acuerdo con la fórmula anterior en diferentes escalas que varían de 50 hasta aproximadamente 1000 g. Por otra parte, las formulaciones comparables que comprenden 0.1%, 0.15% y 0.5% (p/p) se prepararon de manera similar, con la diferencia en el contenido de latanoprost equilibrado por la cantidad de petrolato. En el análisis de HPLC, estas composiciones se encontraron que son uniformes y que tienen la potencia correcta.

EJEMPLO 3

La solubilidad del latanoprost en una solución 10:1 de miristato de isopropilo y clorobutanol se evaluó mediante un protocolo estándar (USP) a 25ºC. El límite superior de solubilidad a esta temperatura se encontró que es de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 mg/g. Este alto grado de solubilidad es sorprendente, ya que latanoprost es insoluble o poco soluble en la mayoría de los solventes. Además, este alto grado de solubilidad fue crucial para la práctica del procedimiento aséptico que se describe en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 4

Una composición estéril, oftálmicamente compatible para reducción local de la grasa se preparó como sigue:

CUADRO 3

Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Clorobutanol, anhidro	0.5 g
Miristato de isopropilo	5 g
petrolato blanca	94.4 g

El procedimiento se llevó a cabo asépticamente. Clorobutanol (CB) se disolvió en miristato de isopropilo (IM). A esta solución latanoprost se añadió y se disolvió fácilmente. La solución resultante se filtró a través de un filtro de 0.2 micras para producir un filtrado, que se colocó en un recipiente estéril. Al recipiente se añadió petrolato fundido, estéril. La mezcla se agitó bien, produciendo aproximadamente 100 gramos de un ungüento uniforme con una concentración de latanoprost final de 0.1% (p/p). En análisis de laboratorio, el ungüento es estéril y libre de endotoxinas. Se preparó un ungüento comparable que comprende 0.3% (p/p), con el latanoprost adicional que reemplaza una cantidad similar de petrolato. La persona con experiencia apreciará que el procedimiento anterior requiere solubilidad de latanoprost en la solución de IM:CB de al menos 18 o 55 mg/g para 0.1% y 0.3% de productos, respectivamente.

EJEMPLO 5

Las composiciones se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2 y se almacenaron en un contenedor firmemente sellado a temperatura ambiente. La concentración de latanoprost, la uniformidad y la falta de impurezas se verificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). La composición se almacenó y se reanalizó y analizó en HPLC a intervalos regulares durante 2 meses. En cada intervalo, la inspección organoléptica mostró estabilidad física de la composición, y HPLC muestra una concentración estable de latanoprost y la falta de degradantes conocidos (por ejemplo, ácido libre del latanoprost, latanoprost 15-ceto). Por lo tanto, se concluyó que la composición demuestra excelente estabilidad física y química.

EJEMPLO 6

Se realizaron estudios de permeabilidad de la piel con varias formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en la piel humana fresca. La piel humana fresca se obtuvo de los donadores vivos sometidos a abdominoplastia y se montó en un aparato de celular de difusión estándar (tipo Franz). Todas las formulaciones contienen 0.8% de latanoprost, expresado en peso de latanoprost

por peso total de la composición. Cada artículo de prueba (8 mg) se aplicó uniformemente a una superficie de piel de 0.8 cm^2. Todas las formulaciones se analizaron en la piel de al menos dos diferentes donadores. La piel tratada se dejó abierta a la atmósfera para simular las condiciones clínicas. El fluido receptor fluye continuamente durante 24 horas y se recolectó en fracciones. La cantidad de fármaco (ácido libre de latanoprost) en estas fracciones se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección ultravioleta. Las siguientes cantidades de fármacos se recuperaron del fluido receptor más de 24 horas:

CUADRO 4

Formulación del vehículo	**Masa del fármaco (ng, media)**
PG 15%, IM 5%, WPJ 80%	10,808
PG 15%, PS 5%, WPJ 80%	3795
PG 7.5%, LL 7.5%, PS 5%, WPJ 80%	3635
PG 7.5%, PS 5%, WPJ 87.5%	2082
PG 15%, PS 15%, WPJ 70%,	1127
Etanol 70%, PG 30%	3930
Etanol 75%, DGME 25%	1260
Etanol 75%, LL 25%	890
Etanol 50%, LL 25%, DGME 25%	840
Gel DMSO 99%	5850

DGME = dietilenglicol monometil éter, DMSO = dimetilsulfóxido, IM = miristato de isopropilo, LL = lactato de laurilo, PG = propilenglicol, PS = polisorbato 80, WPJ = petrolato blanca.

Por lo tanto, una formulación del latanoprost que comprende miristato de isopropilo en una base de hidrocarburo proporciona substancialmente más penetración de fármaco dérmico en comparación con formulaciones similares que carecen de miristato de isopropilo. La formulación que comprende miristato de isopropilo también proporciona penetración de fármaco superior a un control positivo, que es el DMSO 99% de gel, y en comparación con un intervalo de otras formulaciones que comprenden intensificadores tal como lauril lactato, polisorbato 80, y dietilenglicol monoetil éter.

EJEMPLO 7

Se realizaron estudios de permeabilidad de la piel con varias formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en piel de cerdo fresca, de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo anterior. Todas las formulaciones contienen 0.25% de latanoprost, expresado en peso de latanoprost por peso total de la composición. Los siguientes valores de flujo para ALF se observaron durante 24 horas:

CUADRO 5

Formulación del vehículo	**flujo de LFA ($ng/cm^2/h$)**
MO 15%, IM 5%, WPJ 80%	8
IM 5%, WPJ 95%	18
MO 15%, WPJ 85%	6
IM 5%, MO 95%	2

Así, una formulación del latanoprost que comprende petrolato y miristato de isopropilo, pero carece de aceite mineral, proporcionó superior suministro de LFA a formulaciones de latanoprost que comprende aceite mineral con miristato de isopropilo, petrolato o ambos.

EJEMPLO 8

Las composiciones como se describe en el ejemplo 2, que comprende latanoprost a una concentración final de 0.1% o 0.5%, se analizaron en minicerdos de Gottingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez al día durante 10 días, más el 10% de área superficial corporal sobre la piel dorsal. Los animales se monitorearon para la condición de la piel, peso corporal, y seguridad. Se tomaron muestras de plasma seriales para evaluar los farmacocinéticos. Veinticuatro horas después de la última dosis, los animales se sacrificaron. Se diseccionaron la piel y la grasa del área de tratamiento. Los tejidos se examinaron histológicamente. El tejido también se utilizó para medir concentraciones de fármaco (LFA) en grasa subcutánea (profundidad media de tejido) por cromatografía líquida/ espectrometría de masas tándem (LC/EM/EM). El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en cualquier animal. Las concentraciones de LFA en grasa subcutánea y plasma en el día 10 se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6

Formulación	Duración	LFA en la grasa profunda media (·g / g) (nivel mínimo)
0.10% latanoprost 5% IM, 0.5% CB, 94.4% petrolato	10 días	0.2
0.50% latanoprost, 5% IM, 0.5% CB, 94% petrolato	10 días	1

CB = clorobutanol; IM = miristato de isopropilo

Así, las composiciones son bien toleradas y, después de la aplicación a un mamífero de piel gruesa, se suministra LFA localmente a grasa subcutánea.

EJEMPLO 9

Las composiciones como se describen en el ejemplo 2, que comprenden latanoprost a una concentración final de 0.1% o 0.5%, se analizaron en la piel periocular de minicerdos de Gottingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez diariamente por 10 días. Los animales se monitorearon para la condición de la piel, peso corporal, y seguridad. Veinticuatro horas después de la última dosis, los animales se sacrificaron. Se diseccionaron la piel y la grasa del área de tratamiento. Algo de este tejido se examinó histológicamente. El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en cualquier animal.

EJEMPLO 10

Las formulaciones que consisten de latanoprost (0.1% o 0.5%), clorobutanol 0.5%, miristato de isopropilo 5%, y petrolato blanco cantidad suficiente. (todo p/p) se probaron en una prueba de irritación ocular de conejo estándar. Las formulaciones no causaron efectos adversos.

EJEMPLO 11

Una composición que comprende miristato de isopropilo 5%, propilenglicol 15% y el petrolato blanco 80% (sin ingrediente activo) se aplicó a la piel en los antebrazos volares en hombres y mujeres adultos sanos (n = 4). El área de aplicación fue de 5 cm x 5 cm. La aplicación fue una vez al día durante 7 días consecutivos. La condición de la piel y la experiencia participante se observaron diariamente, con resultados como sigue:

CUADRO 7

Participante	Condición de la piel	Experiencia del participante
1	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
2	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
3	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable
4	Normal (100%)	Bien tolerado, estéticamente agradable

Así, las formulaciones anteriores son no-irritantes y estéticamente agradables cuando se aplican a la piel humana.

EJEMPLO 12

Las diferentes composiciones, que comprenden latanoprost, por ejemplo, 0.1% p/p, son probados en ratones obesos. Los ratones de aproximadamente seis semanas de edad, todos con masa corporal de línea de base similar, son aleatorios y tratados prospectivamente como sigue (n = 5 animales por grupo):

CUADRO 8

Grupo	Compuesto	Formulación (p/p)
A	solo vehículo	con petrolato blanca 100%
B	solo vehículo	IM 5%, CB 0.5%, con petrolato blanca c.s.
C	Latanoprost	con petrolato blanca c.s.
D	Latanoprost	IM 5%, CB 0.5%, petrolato blanca c.s.

La dosis es de 0.1 cc al flanco derecho, diariamente. Los ratones son alimentados ad libitum y pesados diariamente durante aproximadamente 28 días. En o en aproximadamente el día 28, se sacrificaron los ratones y se recogieron muestras de piel con grasa subcutánea para la examinación histológica. Se prevé que después de aproximadamente 28 días, los ratones en el grupo D mostrarán relativamente menos ganancia de peso (o más pérdida de peso) y relativamente menos adiposidad en comparación con ratones en cualquiera de los grupos A, B o C. Así, se prevé que en un modelo de ratón de la obesidad, los resultados anteriores muestran superior reducción de adiposidad con una formulación de latanoprost que comprende petrolato, clorobutanol y miristato de isopropilo, en comparación con una formulación de latanoprost equimolar con un vehículo que consiste esencialmente de petrolato.

EJEMPLO 13

Una composición que consiste esencialmente de latanoprost 0.5%, miristato de isopropilo 5%, clorobutanol 0.5% y petrolato blanco 94% (todos p/p) se administró a la piel dorsal (10% del área superficial corporal) de seis minicerdos de Gottingen, una vez al día durante 13 semanas. Un número igual de animales se trató con una composición de placebo, que consiste esencialmente de miristato de isopropilo 5%, clorobutanol 0.5% y petrolato blanco 94.5%. (todos p/p). Los animales se observaron para la seguridad y capcidad de tolerancia. Las composiciones son bien toleradas en todos los animales. Después de 13 semanas, los animales se sacrificaron y la piel dorsal, grasa y musculo se diseccionaron en bloque de una porción estandarizada del área de

tratamiento. En comparación con los animales tratados con la composición de placebo, había atrofia bruta, es decir, una reducción de grosor de 30 a 70%, de grasa subcutánea en animales tratados con el artículo de latanoprost 0.5%.

EJEMPLO 14

Del estudio que se describe en el ejemplo 11, una porción del tejido es fijada en formalina, teñida con hematoxilina y eosina, y examinada histopatológicamente. El grosor de grasa subcutánea se mide sistemáticamente, por ejemplo midiendo el grosor de la grasa de la dermis para el panniculus carnosus usando software de análisis de imagen tal como el ImageJ (Institutos Nacionales de Salud). De otra porción del tejido, la grasa subcutánea es diseccionada, lavada, pulverizada y homogeneizada, con el homogenado presentado para la cuantificación de la concentración de ácido libre de latanoprost usando cromatografía líquida con espectrometría de masa tándem (un método conocido en la técnica). Se prevé que la composición que contiene latanoprost se asociará con grosor de grasa subcutánea reducida, en comparación con el control. Además, se prevé que la composición de latanoprost estará asociada con cantidades de ácido libre de latanoprost en grasa subcutánea que se consideran terapéuticamente efectivas, con referencia a otros experimentos *in vivo* y ensayos *in vitro*. Se preverá además que la composición de latanoprost de este ejemplo será asociada con concentraciones de tejido más altas de ácido libre de latanoprost y/o mayores grados de reducción de grasa subcutánea en comparación con otras formulaciones descritas hasta ahora.

EJEMPLO 15

El siguiente experimento describe un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en sujetos humanos para analizar si la seguridad y eficacia de una composición de compuesto PFPRA para la reducción de grasa submentoniana. La composición puede ser, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, en donde el compuesto PFPRA es latanoprost. Por otra parte, el compuesto PFPRA puede ser, por ejemplo, tafluprost.

Los sujetos elegibles (por ejemplo, n=60) con exceso de grasa submentoniana se introducen en un estudio doble ciego aleatorio. Los son aleatorios en la manera 1:1 para recibir la composición activa (por ejemplo, que comprende latanoprost 0.3%), o el correspondiente vehículo inactivo. Los sujetos son instruidos para aplicar, una vez al día, una dosis de 0.5 ml en una película delgada del mentón. Las evaluaciones clínicas seriales, fotografías y las exploraciones de proyección de imagen de resonancia magnética (MRI) se realizan antes de la primera dosis y luego en 13 semanas.

El tratamiento se continúa por un total de 13 semanas. Se prevé que con el tiempo, por ejemplo después de 13 semanas de tratamiento, la composición que comprende latanoprost (o tafluprost) se asociará con más reducción en la profundidad y/o el volumen de grasa submentoniana, medido por la evaluación clínica y/o MRI, en comparación con el vehículo solo.

EJEMPLO 16

El siguiente experimento describe un ensayo aleatorio, controlado con placebo, doble ciego en sujetos humanos para analizar si la seguridad y eficacia de una composición del compuesto PFPRA para la reducción de la grasa periorbitaria. La composición puede ser, por ejemplo, una composición estéril como se describe en el ejemplo 4, en donde el compuesto PFPRA es latanoprost. Por otra parte, el compuesto PFPRA puede ser, por ejemplo, tafluprost.

Los sujetos elegibles (por ejemplo, n = 60) con exceso de grasa periorbitaria se introducen en un estudio doble ciego aleatorio. Los son aleatorios en la manera 1:1 para recibir la composición activa (por ejemplo, que comprende latanoprost 0.1%), o el correspondiente vehículo inactivo. Los sujetos han sido instruidos para aplicar, una vez al día, una dosis de 0.1 ml en una película delgada de la piel periorbitaria. Las evaluaciones clínicas seriales y fotografías se realizan antes de la primera dosis y luego en 6 y 12 semanas. El tratamiento se continúa por un total de 12 semanas. Se contempla que con el tiempo, por ejemplo después de 12 semanas de tratamiento, la composición que comprende latanoprost (u otro ingrediente activo) se asociará con más reducción en el volumen de la grasa periorbitaria, medido por la evaluación clínica, en comparación con el vehículo solo.

EJEMPLO 17

Un ungüento de latanoprost se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 y se sometió a varias dosis de radiación gamma, como comúnmente se utiliza para la esterilización. Un método de HPLC validado se utilizó para evaluar el ungüento para contenido de latanoprost y degradantes. Se observó la degradación significativa del latanoprost en todas las dosis de radiación gamma. Así, se encontró que la irradiación gamma no es adecuada para esterilizar las composiciones con latanoprost.

Otras modalidades

En las reivindicaciones los artículos tales como "un," "una," y "el/la" pueden significar uno o más que uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo son consideradas satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en,

empleados en, o relevantes de otra forma para un producto o procedimiento dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo presente en, empleado en, o relevante de otro modo a un producto o procedimiento dado. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o relevantes de otro modo a un producto o procedimiento dado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones listadas es introducida en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que es dependiente de otra reivindicación puede ser modificada para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que es dependiente de la misma reivindicación base. Donde los elementos son presentados como listas, *por ejemplo*, en el formato de grupo de Markush, cada subgrupo de los elementos es también descrito, y cualquier elemento puede ser removido del grupo. Debe entenderse que, en general, donde la invención, o aspectos de la invención, es/son referidos como comprendiendo elementos y/o características particulares, ciertas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente de, tales elementos y/o características. Para propósitos de simplicidad, esas modalidades no han sido establecidas específicamente *in haec verba* aquí. También se nota que los términos "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertos y permitir la inclusión de elementos o etapas adicionales. Donde se dan intervalos, se incluyen los puntos extremos. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto y comprensión de uno con experiencia ordinaria en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o sub–intervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la invención, a la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario.

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de periódicos, y otras publicaciones, todos los cuales se incorporan aquí mediante referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, la especificación lo controlará. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que cae dentro de la técnica previa puede ser explícitamente excluida de cualquiera una o más de las reivindicaciones. Debido a que tales modalidades se consideran conocidas por uno de experiencia ordinaria en la técnica, pueden ser excluidas incluso si la exclusión no se establece explícitamente aquí. Cualquier modalidad particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, ya sea que esté o no relacionada a la existencia de técnica previa.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán o podrán aseverar usando no más de experimentación rutinaria muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas aquí. El

alcance de las presentes modalidades descritas aquí no pretende ser limitada por la descripción anterior, sino más bien es como se establece en las reivindicaciones anexas. Aquellos de experiencia en la técnica podrán apreciar que diversos cambios y modificaciones a esta descripción pueden hacerse sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato.

2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición consiste esencialmente en latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato.

3.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p.

4.- La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.03% y aproximadamente 0.1% p/p.

5.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p.

6.- La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.03% y aproximadamente 0.1% p/p.

7.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% p/p.

8.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% p/p.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% p/p.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p.

12.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% p/p.

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

14.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

15.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición comprende además un conservador.

16.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la composición comprende además un conservador.

17.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición es estéril.

18.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la composición es estéril.

19.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p; y la concentración de el petrolato es de entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

20.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la concentración de latanoprost es de entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p; y la concentración de el petrolato está entre aproximadamente 70% y aproximadamente 99% p/p.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen composiciones que comprenden un compuesto de agonista de receptor de prostaglandina FP (PFPRA) y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), que comprende opcionalmente una base de ungüento tal como una base de hidrocarburo (por ejemplo, petrolato) y/o un alcohol orgánico (por ejemplo, propilen glicol), que, cuando se aplica por vía tópica sobre la piel, suministra localmente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PFPRA a la grasa subcutánea bajo la piel, y métodos de preparación; el efecto terapéutico es, por ejemplo, reducción de la grasa subcutánea bajo la piel; además se proporcionan métodos de reducción de grasa corporal en un sujeto que comprende la administración tópica de la composición al sujeto.

TRADUCCIÓN FIGURA 1

isopropyl myristate: miristato de isopropilo

13 linear carbons: 13 carbonos lineales

branched ester: éster ramificado.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 November 2014 (13.11.2014)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2014/183045 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 35/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2014/037512

(22) International Filing Date:
9 May 2014 (09.05.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/822,139 10 May 2013 (10.05.2013) US

(71) Applicant: **TOPOKINE THERAPEUTICS INC.** [US/US]; 241 Nahanton Street, Newton, MA 02459 (US).

(72) Inventors: **SINGER, Michael, S.**; 241 Nahanton Street, Newton, MA 02459 (US). **KALAYOGLU, Murat, V.**; 1108 Woodside Parkway, Silver Spring, MD 20910 (US).

(74) Agent: **BAKER, C., Hunter**; Wolf, Greenfield & Sacks, P.C., 600 Atlantic Avenue, Boston, MA 02210-2206 (US).

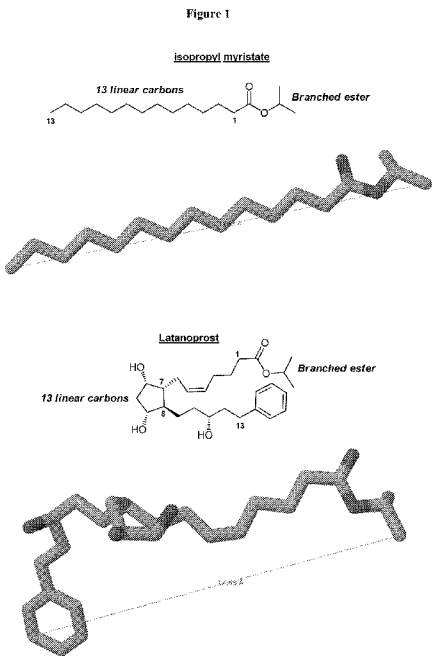
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) **Title**: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TOPICAL DELIVERY OF PROSTAGLANDINS TO SUBCUTANEOUS FAT



(57) **Abstract**: Described herein are compositions comprising a prostaglandin FP receptor agonist (PFPRA) compound and a fatty acid ester (e.g., isopropyl myristate), optionally comprising an ointment base such as a hydrocarbon base (e.g., petroleum jelly) and/or an organic alcohol (e.g., propylene glycol), that, when topically applied to the skin, locally delivers a therapeutically effective amount of the PFPRA compound to subcutaneous fat under the skin, and methods of preparation. The therapeutic effect is, for example, reduction of the subcutaneous fat under the skin. Further provided are methods of reducing body fat in a subject comprising topically administering the composition to the subject.

WO 2014/183045 A2

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TOPICAL DELIVERY OF PROSTAGLANDINS TO SUBCUTANEOUS FAT

Related Applications

[0001] This application claims priority under 35 U.S.C. § 119(e) to U.S. provisional patent application, U.S.S.N. 61/822,139, filed May 10, 2013, the entire contents of which is incorporated herein by reference.

Field of the Invention

[0002] The present invention relates to methods and compositions for topically delivering a therapeutically effective amount of a prostaglandin FP receptor agonist (a PFPRA compound) to adipose tissue under the skin. The therapeutic effect is, for example, reduction of excess fat under the skin, for example, the skin of the face, eyelids, neck, chin, submental region, limbs, breast, abdomen, hips, etc. More specifically, the invention relates to new compositions comprising a PFPRA compound and a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), optionally further comprising an ointment base such as a hydrocarbon base (*e.g.,* petroleum jelly), and/or optionally further comprising an organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol). The invention further relates to methods comprising applying the aforementioned composition(s) to the skin. The invention further relates to processes for manufacturing the aforementioned composition(s).

[0003] Experimentally, in comparison to a wide array of other compositions tested, the compositions disclosed herein demonstrate exceptional and surprising efficiency in delivering certain PFPRA compounds across skin *in vitro*, in delivering a therapeutically effective amount to fat below the skin *in vivo*, and/or in reducing subcutaneous fat *in vivo*. In theory, this surprising efficiency may owe to the similar structure and polarity between the PFPRA compound (*e.g.*, latanoprost) and the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), as described herein. The compositions are non-irritating, well-tolerated, and aesthetically pleasing. As a further advantage, they are considered suitable for application to the face, the eyelid, and/or periorbital skin. Furthermore, the compositions are stable and can be readily manufactured, where necessary in sterile form.

Background of the Invention

[0004] Excess body fat is an important cause of human disease, disability, and cosmetic disturbance. For many people excess body fat is also a source of psychosocial

distress and reduced self-esteem.

[0005] Excess body fat may be diffuse or concentrated on particular portion(s) of the body. Of particular importance is excess body fat of the face, for example, of the eyelids, chin, or jowls. Other important sites of excess body fat can include, for example, the arms, abdomen, buttocks, hips, chest, thighs, and neck. Excess body fat can also involve excessive breast tissue on a woman or on a man, *i.e.,* gynecomastia. Excess body fat can be located within or near the eyelids, and topical treatment of such fat requires a composition that is safe for application near the eyes, *i.e.* an ophthalmic and/or ophthalmically compatible formulation. Local accumulations of body fat may result from constitutional factors, disease, hormonal status, or as side effects of medication or other substances. Even in the absence of disease, cosmetic considerations apply to individuals who nevertheless perceive an excess of fat and wish to have it corrected. For example, excess submental fat, commonly known as "double chin," is not considered a disease; however, people with excess submental fat often appear less attractive and less youthful, and can have lower self-esteem as a result. Likewise, an individual may have excess subcutaneous fat on the anterior abdomen, excess subcutaneous fat on the oblique abdomen, *e.g.* above the iliac crests ("love handles"), excess chest fat, excess breast fat, excess buttocks fat, excess hip fat, excess thigh fat, excess leg fat, excess upper arm fat, excess check fat, excess neck fat, *etc.*

[0006] A number of medical conditions are considered to be causes of excess body fat. Examples include drug-induced obesity, hypothyroidism, pseudohypoparathyroidism, hypothalamic obesity, polycystic ovarian disease, depression, binge eating, Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome, Down syndrome, Turner syndrome, growth hormone deficiency, growth hormone resistance, and leptin deficiency or resistance. Disfiguring excess regional fat deposits, for example excess dorsocervical fat, may be found in conditions such as HIV lipodystrophy, Cushing syndrome and pseudo-Cushing syndrome (*i.e.,* characteristic syndrome of excess body fat and other findings due to excessive endogenous or exogenous corticosteroid levels), other acquired lipodystrophies, familial lipodystrophies, lipoma, lipomatosis, and Madelung disease.

[0007] Medications known to cause excess body fat include cortisol and analogs, other corticosteroids, megace, sulfonylureas, antiretrovirals, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, oral contraceptives, insulin, risperidone, clozapine, and thiazolidinediones.

[0008] Changes in hormonal status, including physiologic changes such as pregnancy or menopause, may result in excess body fat in a subject. Smoking cessation

commonly leads to weight gain and excess body fat. Trauma may favor the accumulation of excess body fat by virtue of immobility or disuse of an extremity. Similar problems may affect a subject who is immobilized, for example due to an injury. Some tumors, for example lipomas and liposarcomas, are characterized by local collections of fat cells. Lipomatosis is any condition characterized by the formation of multiple lipomas on the body, *e.g.,* familial multiple lipomatosis, adiposis dolorosis (Dercum's disease), pelvic lipomatosis, etc.

[0009] Even in the absence of underlying pathology, an individual may have cosmetic concerns about local or diffuse deposits of body fat. These can usually be attributed to constitutional or hereditary factors, developmental history, age, gender, diet, alcohol use, or other components of lifestyle. Individuals in such circumstances commonly wish to reduce the amount of fat on the face, eyelids, chin, arms, neck, abdomen, chest, breast, buttocks, hips, thighs, and/or legs. In some cases a local excess of fat can be due to fat prolapse, displacement, and/or migration, as in age-related orbital fat prolapse or descent of malar fat pads. Grave's ophthalmopathy (thyroid-releated eye disease) is a condition that can be treated by reducing the volume of orbital fat.

[0010] A number of methods have been developed to reduce or remove excess body fat. It is helpful to classify these methods as extractive, metabolic, or adipolytic. Extractive methods, such as lipoplasty (*e.g.*, liposuction) or local excision, are methods whereby fat is physically removed from areas of interest. Such methods are costly and may involve scars, postsurgical deformity or regression, discomfort, infection, and other adverse reactions.

[0011] In contrast to extractive methods, metabolic methods, which include systemic medications, nutritional supplements, devices, and exercise or other body treatment, seek to modify the subject's metabolism (*e.g.*, whether caloric consumption, expenditure, or both) such that the subject incurs a net loss of fat. A disadvantage is that these methods typically cannot be directed to a particular part of the body. Another drawback is potential concomitant loss of water, carbohydrates, protein, vitamins, minerals, and other nutrients. Furthermore, traditional diet medications may have undesired side effects, for example palpitations, tremor, insomnia, and/or irritability in a subject who uses stimulants as appetite suppressants. Despite salubrious value, the traditional metabolic methods of diet and exercise are not practical for everybody.

[0012] Adipolytic methods aim to cause breakdown of adipocytes and/or their lipid contents. For example, fat deposits can be reduced by exposure to cold temperature or to deoxycholate, a solubilizer that lyses cell membranes and results in local necrosis. Drawbacks of these methods can include poor discrimination between adipose and other

nearby tissues, barriers to delivery that require hypodermic needles or special equipment, and adverse effects such as necrosis, inflammation, and pain.

[0013] Compounds of the prostaglandin FP receptor agonist (PFPRA compound) class, *e.g.,* latanoprost and tafluprost, can be administered to the skin to locally reduce adipose tissue under the skin, *i.e.,* subcutaneous fat. See, *e.g.,* U.S. Patent 8,426,471 and U.S. Publication No. 2010/0234466, incorporated herein by reference. Developing topical delivery of the PFPRA compound poses significant challenges, since delivery to subcutaneous fat comprises delivery across the stratum corneum, epidermis, dermis, and dermal microcirculation, and into the fat below.

[0014] For example, the skin, in particular the stratum corneum, presents a formidable physical barrier to drug penetration. See, *e.g.,* Dayan N, Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview, in Rosen M, Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products, William Andrew, 2005, pp. 103-104. For any particular drug, the formulation must be selected empirically. The formulation must be physically and chemically compatible with the drug.

[0015] Furthermore, provided that a formulation enables a drug to cross the skin, to reach the subcutaneous fat it must also circumvent what is known as the "sink condition" of the dermal circulation. See, *e.g.,* Dayan N, Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview, in Rosen M, Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products, William Andrew, 2005, pp. 103-104; Kao J, In Vitro Assessment of Dermal Absorption, in Hobson DW, Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods, CRC Press, 1991, pp. 272-273. Because the dermis is invested by a network of capillaries with rapid blood flow, for any solute (*e.g.,* drug) that penetrates the dermis, a wide concentration gradient is created between the skin and bloodstream. Thus, there is a strong tendency for drugs that penetrate into the dermis to diffuse rapidly down this gradient into the bloodstream. This sink phenomenon favors systemic delivery (*e.g.,* to the bloodstream, as with a nicotine patch), but undermines attempts at local delivery (*e.g.,* to subcutaneous fat, as in the present invention). No method of reasoning or prediction is available in the art to suggest which formulations, if any, can circumvent the sink condition. Therefore, the artisan must search for such formulations empirically, and without prior knowledge that such formulation even exists.

[0016] The formulation must also have a favorable systemic drug exposure profile, *e.g.,* that avoids excessive levels of drug in the bloodstream. This requirement is rendered more difficult by the sink condition.

[0017] Additionally, the formulation should deliver the active ingredient with reasonable efficiency. One measure of efficiency is the ability to minimize the concentration of active ingredient in the finished product and still maintain the desired therapeutic effect. This has implications for manufacturability, cost of goods, and local safety and tolerability. Another measure of efficiency is the ability to minimize the dose frequency and still maintain the desired therapeutic effect, which has implications for patient convenience and product marketability.

[0018] As well, the formulation must cause little or no skin irritation. If applied to skin near the eye, *e.g.,* the eyelid, the formulation is considered an ophthalmic formulation. Generally, an ophthalmic formulation must be sterile, *e.g.,* according to Chapter <71> of the U.S. Pharmacopeia. Preferably, an ophthalmic formulation must also be free or essentially free of bacterial endotoxin, *e.g.* according to Chapter <85> of the U.S. Pharmacopeia, *e.g.,* an endotoxin level of <10 EU (endotoxin units) per gram of composition. If applied to skin near the eye, the formulation must be ophthalmically compatible, *i.e*, the formulation must not cause clinically significant eye irritation, and must not be toxic to the eye, *e.g.,* the ocular surface, *e.g.* the cornea. Irritation potential and ocular toxicity are studied empirically by standard preclinical models, or in human trials. Although the skin or eye irritation potential of individual inactive ingredients is generally known, combinations of inactive and active ingredients can cause unexpected irritation, which must be tested empirically.

[0019] Furthermore, the formulation must possess other qualities necessary to make a topical formulation and market it to consumers: ease of manufacture, physical and chemical stability, and commercially acceptable appearance, odor, and tactile qualities.

[0020] Therefore, there is a need for new compositions for topically delivering a PFPRA compound to adipose tissue under the skin.

Summary of the Invention

[0021] It has now been discovered experimentally that certain topical compositions comprising a PFPRA compound (*e.g.*, latanoprost or tafluprost) and certain fatty acid esters (*e.g.,* isopropyl myristate) provide exceptionally efficient delivery of the compound and its active metabolite into subcutaneous fat, and thus have particular uses and advantages, as described herein. In theory, this efficiency may owe to the similar structure and polarity between the PFPRA compound (*e.g.*, latanoprost or tafluprost) and the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), as described herein.

[0022] Thus, in one aspect, provided is a composition useful in the reduction of

subcutaneous fat comprising a PFPRA compound, *e.g.* latanoprost or tafluprost, and a fatty acid ester, *e.g.,* isopropyl myristate. In certain embodiments, the concentration of the PFPRA compound in the composition is between about 0.0001 percent to about 1 percent by weight, as a proportion of the total weight of the composition, *e.g.,* between about 0.05 percent and about 0.5 percent by weight, or between about 0.01 percent and about 0.1 percent by weight of the final composition. In some embodiments, the final concentration of the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 1 percent to about 20 percent by weight, *e.g.,* between about 1 percent and about 10 percent by weight of the composition. In certain embodiments, the composition further comprises an ointment base, *e.g.*, a hydrocarbon base such as petroleum jelly. In some embodiments, the final concentration of the ointment base is between about 50 percent and about 99 percent by weight, *e.g.,* between about 70 percent and about 99 percent by weight, of the total weight of the composition. In some embodiments, the composition further comprises an organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol). In some embodiments, the final concentration of the organic alcohol is between about 5 percent and about 50 percent by weight, *e.g.,* between about 5 percent and about 20 percent by weight, of the total weight of the composition. In some embodiments, the composition is not an emulsion. In some embodiments, the composition is immiscible in water. In some embodiments, the composition is an ophthalmic composition and is ophthalmically compatible. In some embodiments, the composition is sterile.

[0023] In another aspect, provided is a method of reducing body fat in a subject, comprising topically administering a composition as described herein to a subject in need thereof. In certain embodiments, the method is a therapeutic method. In other embodiments, the method is a cosmetic method.

[0024] In another aspect, provided is a composition as described herein for use in a method of reducing body fat in a subject. In another aspect, provided is use of a composition as described herein in the manufacture of a medicament for reducing body fat in a subject.

[0025] In another aspect, provided is a composition for use in for reducing fat in a subject suffering from steatoblepharon. In another aspect, provided is a method of treating steatoblepharon in a subject, comprising topically administering (*e.g.,* applying to an eyelid of the subject) a composition as described herein to a subject in need thereof. In another aspect, provided is a composition as described herein for use in a method of treating steatoblepharon in a subject. In another aspect, provided is use a composition as described herein in the manufacture of a medicament for treating steatoblepharon in a subject.

[0026] In yet another aspect, provided is a kit comprising a composition as described

herein and instructions for use.

[0027] In another aspect, provided is a process for manufacturing one or more of the inventive compositions in a sterile fashion, whereby the composition is sterile, endotoxin-free, and ophthalmically compatible, and therefore suitable for use on the eyelid or near the eye. For example, in one embodiment, provided is a process for manufacturing a sterile ointment, comprising the steps of dissolving a PFPRA compound (*e.g.* latanoprost or tafluprost) in a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) to make a solution; microfiltration of the solution to make a filtrate; and combining the filtrate with an ointment base (*e.g.*, a hydrocarbon base such as petroleum jelly). In certain embodiments, the method further comprises dissolving a preservative (e.g., chlorobutanol) in the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate).

[0028] Other objects and advantages will become apparent to those skilled in the art from consideration of the ensuing Detailed Description, Examples, and Claims.

Description of the Drawings

[0029] *Figure 1* depicts three-dimensional molecular models of isopropyl myristate and latanoprost in energy-minimized conformations (solved *in vacuo*). Carbon atoms are shown in gray and oxygen atoms in red; hydrogens are not shown. Measured end-to-end distances (between heavy atom centers) are 19.9 Å for isopropyl myristate and 17.7 Å for latanoprost.

Definitions

Chemical definitions

[0030] Definitions of specific functional groups and chemical terms are described in more detail below. The chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover, and specific functional groups are generally defined as described therein. Additionally, general principles of organic chemistry, as well as specific functional moieties and reactivity, are described in *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0031] Certain compounds as described herein can comprise one or more asymmetric centers, and thus can exist in various isomeric forms, *e.g.*, enantiomers and/or diastereomers. The compounds provided herein can be in the form of an individual enantiomer, diastereomer or geometric isomer, or can be in the form of a mixture of stereoisomers, including racemic mixtures and mixtures enriched in one or more stereoisomer. In certain embodiments, the compounds as described herein are enantiopure compounds. In certain other embodiments, mixtures of stereoisomers are provided.

[0032] Furthermore, certain compounds, as described herein may have one or more double bonds that can exist as either the *cis* or *trans*, or the E or Z isomer, unless otherwise indicated. The invention additionally encompasses the compounds as individual isomers substantially free of other isomers, and alternatively, as mixtures of various isomers, *e.g.*, racemic mixtures of E/Z isomers or mixtures enriched in one E/Z isomer.

[0033] The terms "enantiomerically enriched," "enantiomerically pure" and "non-racemic," as used interchangeably herein, refer to compositions in which the percent by weight of one enantiomer is greater than the amount of that one enantiomer in a control mixture of the racemic composition (*e.g.,* greater than 1:1 by weight). For example, an enantiomerically enriched preparation of the (S)-enantiomer, means a preparation of the compound having greater than 50% by weight of the (S)-enantiomer relative to the (R)-enantiomer, more preferably at least 75% by weight, and even more preferably at least 80% by weight. In some embodiments, the enrichment can be much greater than 80% by weight, providing a "substantially enantiomerically enriched," "substantially enantiomerically pure" or a "substantially non-racemic" preparation, which refers to preparations of compositions which have at least 85% by weight of one enantiomer relative to other enantiomer, more preferably at least 90% by weight, and even more preferably at least 95% by weight. In preferred embodiments, the enantiomerically enriched composition has a higher potency with respect to therapeutic utility per unit mass than does the racemic mixture of that composition. Enantiomers can be isolated from mixtures by methods known to those skilled in the art, including chiral high pressure liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts; or preferred enantiomers can be prepared by asymmetric syntheses. See, for example, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0034] When a range of values is listed, it is intended to encompass each value and sub–range within the range. For example "C_{1-6} alkyl" is intended to encompass, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, and C_{5-6} alkyl.

[0035] As used herein, "aliphatic" refers to an alkyl, alkenyl, alkynyl, or carbocyclyl group, as defined herein.

[0036] As used herein, alone or as part of another group, "alkyl" refers to a radical of a straight–chain or branched saturated hydrocarbon group having from 1 to 20 carbon atoms ("C_{1-20} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 10 carbon atoms ("C_{1-10} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 6 carbon atoms ("C_{1-6} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 5 carbon atoms ("C_{1-5} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 4 carbon atoms ("C_{1-4} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 3 carbon atoms ("C_{1-3} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 2 carbon atoms ("C_{1-2} alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 1 carbon atom ("C_1 alkyl"). In some embodiments, an alkyl group has 2 to 6 carbon atoms ("C_{2-6} alkyl"). Examples of C_{1-6} alkyl groups include methyl (C_1), ethyl (C_2), n–propyl (C_3), isopropyl (C_3), n–butyl (C_4), tert–butyl (C_4), sec–butyl (C_4), iso–butyl (C_4), n–pentyl (C_5), 3–pentanyl (C_5), amyl (C_5), neopentyl (C_5), 3–methyl–2–butanyl (C_5), tertiary amyl (C_5), and n–hexyl (C_6). Unless otherwise specified, each instance of an alkyl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted alkyl") or substituted (a "substituted alkyl") are substituted with one or more substituents. In certain embodiments, the alkyl group is an unsubstituted C_{1-6} alkyl (*e.g.*, $–CH_3$). In certain embodiments, the alkyl group is a substituted C_{1-6} alkyl.

[0037] As used herein "perhaloalkyl" or "halosubstituted alkyl" as defined herein refers to an alkyl group having from 1 to 10 carbon atoms wherein all of the hydrogen atoms are each independently replaced halogen, *e.g.,* selected from fluoro, bromo, chloro or iodo ("C_{1-10} perhaloalkyl"). In some embodiments, the alkyl moiety has 1 to 6 carbon atoms ("C_{1-6} perhaloalkyl"). In some embodiments, the alkyl moiety has 1 to 5 carbon atoms ("C_{1-5} perhaloalkyl l"). In some embodiments, the alkyl moiety has 1 to 4 carbon atoms ("C_{1-4} perhaloalkyl"). In some embodiments, the alkyl moiety has 1 to 3 carbon atoms ("C_{1-3} perhaloalkyl"). In some embodiments, the alkyl moiety has 1 to 2 carbon atoms ("C_{1-2} perhaloalkyl"). In some embodiments, all of the hydrogen atoms are each replaced with fluoro. In some embodiments, all of the hydrogen atoms are each replaced with chloro. Examples of perhaloalkyl groups include $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CCl_3$, $–CFCl_2$, $–CF_2Cl$ and the like.

[0038] As used herein, "alkyloxy" refers to an alkyl group, as defined herein, substituted with an oxygen atom, wherein the point of attachment is the oxygen atom. In certain embodiments, the alkyl group has 1 to 6 carbon atoms ("C_{1-6} alkyloxy"). In some embodiments, the alkyl group has 1 to 4 carbon atoms ("C_{1-4} alkyloxy"). Examples of C_{1-4} alkyloxy groups include methoxy (C_1), ethoxy (C_2), propoxy (C_3), isopropoxy (C_3), butoxy (C_4), *tert*–butoxy (C_5) and the like. Examples of C_{1-6} alkyloxy groups include the aforementioned C_{1-4} alkyloxy groups as well as pentyloxy (C_5), isopentyloxy (C_5), neopentyloxy (C_5), hexyloxy (C_6) and the like. Unless otherwise specified, each instance of the alkyl moiety of the alkyloxy group is independently unsubstituted (an "unsubstituted alkyloxy") or substituted (a "substituted alkyloxy") with one or more substituents. In certain embodiments, the alkyloxy group is an unsubstituted C_{1-6} alkyloxy. In certain embodiments, the alkyloxy group is a substituted C_{1-6} alkyloxy.

[0039] As used herein, "alkylcarboxy" refers to a group of the formula $-C(=O)OR^a$ wherein R^a is an alkyl group as defined herein. In certain embodiments, the alkyl of the alkylcarboxy group has 1 to 6 carbon atoms ("C_{1-6} alkylcarboxy"). In some embodiments, the alkyl of the alkylcarboxy group has 1 to 5 carbon atoms ("C_{1-5} alkylcarboxy"). In some embodiments, the alkyl of the alkylcarboxy group has 1 to 4 carbon atoms ("C_{1-4} alkylcarboxy"). In some embodiments, the alkyl of the alkylcarboxy group has 1 to 3 carbon atoms ("C_{1-3} alkylcarboxy"). In some embodiments, the alkyl of the alkylcarboxy group has 1 to 2 carbon atoms ("C_{1-2} alkylcarboxy"). Unless otherwise specified, each instance of the alkyl of the alkylcarboxy group is independently unsubstituted (an "unsubstituted alkylcarboxy") or substituted (a "substituted alkylcarboxy") with one or more substituents. In certain embodiments, the alkylcarboxy group is an unsubstituted C_{1-6} alkylcarboxy. In certain embodiments, the alkylcarboxy group is a substituted C_{1-6} alkylcarboxy.

[0040] As used herein, alone or as part of another group, "alkenyl" refers to a radical of a straight–chain or branched hydrocarbon group having from 2 to 20 carbon atoms and one or more carbon–carbon double bonds ("C_{2-20} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 10 carbon atoms ("C_{2-10} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 6 carbon atoms ("C_{2-6} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 5 carbon atoms ("C_{2-5} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 4 carbon atoms ("C_{2-4} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 3 carbon atoms ("C_{2-3} alkenyl"). In some embodiments, an alkenyl group has 2 carbon atoms ("C_2 alkenyl"). The one or more carbon–carbon double bonds can be internal (such as in 2–butenyl) or terminal (such as in 1–butenyl). Examples of C_{2-4} alkenyl groups include ethenyl

(C_2), 1–propenyl (C_3), 2–propenyl (C_3), 1–butenyl (C_4), 2–butenyl (C_4), butadienyl (C_4) and the like. Examples of C_{2-6} alkenyl groups include the aforementioned C_{2-4} alkenyl groups as well as pentenyl (C_5), pentadienyl (C_5), hexenyl (C_6) and the like. Unless otherwise specified, each instance of an alkenyl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted alkenyl") or substituted (a "substituted alkenyl") with one or more substituents. In certain embodiments, the alkenyl group is an unsubstituted C_{2-6} alkenyl. In certain embodiments, the alkenyl group is a substituted C_{2-6} alkenyl.

[0041] As used herein, alone or as part of another group, "alkynyl" refers to a radical of a straight–chain or branched hydrocarbon group having from 2 to 20 carbon atoms and one or more carbon–carbon triple bonds ("C_{2-20} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 10 carbon atoms ("C_{2-10} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 6 carbon atoms ("C_{2-6} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 5 carbon atoms ("C_{2-5} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 4 carbon atoms ("C_{2-4} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 3 carbon atoms ("C_{2-3} alkynyl"). In some embodiments, an alkynyl group has 2 carbon atom ("C_2 alkynyl"). The one or more carbon–carbon triple bonds can be internal (such as in 2–butynyl) or terminal (such as in 1–butynyl). Examples of C_{2-4} alkynyl groups include, without limitation, ethynyl (C_2), 1–propynyl (C_3), 2–propynyl (C_3), 1–butynyl (C_4), 2–butynyl (C_4) and the like. Examples of C_{2-6} alkenyl groups include the aforementioned C_{2-4} alkynyl groups as well as pentynyl (C_5), hexynyl (C_6) and the like. Unless otherwise specified, each instance of an alkynyl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted alkynyl") or substituted (a "substituted alkynyl") with one or more substituents. In certain embodiments, the alkynyl group is an unsubstituted C_{2-6} alkynyl. In certain embodiments, the alkynyl group is a substituted C_{2-6} alkynyl.

[0042] As used herein, a "saturated or unsaturated acyclic hydrocarbon" refers to radical of a saturated or unsaturated, straight–chain or branched, hydrocarbon group having from 1 to 20 carbon atoms and optionally one or more carbon–carbon double or triple bonds. In certain embodiments, the hydrocarbon group is saturated. In some embodiments, the hydrocarbon group is unsaturated, and contains one or more carbon–carbon double or triple bonds. In some embodiments, the hydrocarbon group contains 1-10 carbon atoms. In certain embodiments, the hydrocarbon group contains 1-5 carbon atoms. In some embodiments, the hydrocarbon group contains 1-4 carbon atoms. In some embodiments, the hydrocarbon group contains 1-3 carbon atoms. In some embodiments, the hydrocarbon group contains 1-2 carbon atoms.

[0043] As used herein, "carbocyclyl" refers to a radical of a non–aromatic cyclic hydrocarbon group having from 3 to 7 ring carbon atoms ("C_{3-7} carbocyclyl") and zero heteroatoms in the non–aromatic ring system. In some embodiments, a carbocyclyl group has 3 to 6 ring carbon atoms ("C_{3-6} carbocyclyl"). In some embodiments, a carbocyclyl group has 3 to 6 ring carbon atoms ("C_{3-6} carbocyclyl"). Exemplary C_{3-7} carbocyclyl groups include, without limitation, cyclopropyl (C_3), cyclopropenyl (C_3), cyclobutyl (C_4), cyclobutenyl (C_4), cyclopentyl (C_5), cyclopentenyl (C_5), cyclohexyl (C_6), cyclohexenyl (C_6), cyclohexadienyl (C_6), cycloheptyl (C_7), cycloheptenyl (C_7), cycloheptadienyl (C_7), cycloheptatrienyl (C_7), and the like. As the foregoing examples illustrate, in certain embodiments, the carbocyclyl group is either monocyclic ("monocyclic carbocyclyl") or polycyclic (*e.g.,* containing a fused, bridged or spiro ring system such as a bicyclic system ("bicyclic carbocyclyl")) and can be saturated or can contain one or more carbon–carbon double or triple bonds. "Carbocyclyl" also includes ring systems wherein the carbocyclyl ring, as defined above, is fused with one or more aryl or heteroaryl groups wherein the point of attachment is on the carbocyclyl ring, and in such instances, the number of carbons continue to designate the number of carbons in the carbocyclic ring system.. Unless otherwise specified, each instance of a carbocyclyl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted carbocyclyl") or substituted (a "substituted carbocyclyl") with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents as described herein. In certain embodiments, the carbocyclyl group is an unsubstituted C_{3-10} carbocyclyl. In certain embodiments, the carbocyclyl group is a substituted C_{3-10} carbocyclyl.

[0044] In some embodiments, "carbocyclyl" is a monocyclic, saturated carbocyclyl group having from 3 to 7 ring carbon atoms ("C_{3-7} cycloalkyl"). In some embodiments, a cycloalkyl group has 3 to 6 ring carbon atoms ("C_{3-6} cycloalkyl"). In some embodiments, a cycloalkyl group has 5 to 6 ring carbon atoms ("C_{5-6} cycloalkyl"). Examples of C_{5-6} cycloalkyl groups include cyclopentyl (C_5) and cyclohexyl (C_5). Examples of C_{3-6} cycloalkyl groups include the aforementioned C_{5-6} cycloalkyl groups as well as cyclopropyl (C_3) and cyclobutyl (C_4). Examples of C_{3-7} cycloalkyl groups include the aforementioned C_{3-6} cycloalkyl groups as well as cycloheptyl (C_7). Unless otherwise specified, each instance of a cycloalkyl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted cycloalkyl") or substituted (a "substituted cycloalkyl") with one or more substituents. In certain embodiments, the cycloalkyl group is an unsubstituted C_{3-7} cycloalkyl. In certain embodiments, the cycloalkyl group is a substituted C_{3-7} cycloalkyl.

[0045] As used herein, alone or as part of another group, "heterocyclyl" refers to a radical of a 3– to 8–membered non–aromatic ring system having ring carbon atoms and 1 to 4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("3–8-membered heterocyclyl"). In heterocyclyl groups that contain one or more nitrogen atoms, the point of attachment can be a carbon or nitrogen atom, as valency permits. A heterocyclyl group can either be monocyclic ("monocyclic heterocyclyl") or polycyclic (*e.g.,* a fused, bridged or spiro ring system such as a bicyclic system ("bicyclic heterocyclyl")), and can be saturated or can contain one or more carbon–carbon double or triple bonds. Heterocyclyl polycyclic ring systems can include one or more heteroatoms in one or both rings. "Heterocyclyl" also includes ring systems wherein the heterocycyl ring, as defined above, is fused with one or more carbocycyl groups wherein the point of attachment is either on the carbocycyl or heterocyclyl ring, or ring systems wherein the heterocyclyl ring, as defined above, is fused with one or more aryl or heteroaryl groups, wherein the point of attachment is on the heterocyclyl ring, and in such instances, the number of ring members continue to designate the number of ring members in the heterocyclyl ring system.

[0046] In some embodiments, a heterocyclyl group is a 5–8 membered non–aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–8-membered heterocyclyl"). In some embodiments, a heterocyclyl group is a 5–6-membered non–aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–6-membered heterocyclyl"). In some embodiments, the 5–6-membered heterocyclyl has 1–3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. In some embodiments, the 5–6-membered heterocyclyl has 1–2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. In some embodiments, the 5–6-membered heterocyclyl has 1 ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Exemplary 3–membered heterocyclyls containing 1 heteroatom include, without limitation, azirdinyl, oxiranyl, thiorenyl. Exemplary 4–membered heterocyclyls containing 1 heteroatom include, without limitation, azetidinyl, oxetanyl and thietanyl. Exemplary 5–membered heterocyclyls containing 1 heteroatom include, without limitation, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrrolidinyl, dihydropyrrolyl and pyrrolyl–2,5–dione. Exemplary 5–membered heterocyclyls containing 2 heteroatoms include, without limitation, dioxolanyl, oxathiolanyl and dithiolanyl. Exemplary 5–membered heterocyclyls containing 3 heteroatoms include, without limitation, triazolinyl, oxadiazolinyl, and thiadiazolinyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing 1

heteroatom include, without limitation, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, and thianyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing 2 heteroatoms include, without limitation, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing 2 heteroatoms include, without limitation, triazinanyl. Exemplary 7–membered heterocyclyl groups containing 1 heteroatom include, without limitation, azepanyl, oxepanyl and thiepanyl. Exemplary 8–membered heterocyclyl groups containing 1 heteroatom include, without limitation, azocanyl, oxecanyl and thiocanyl. Unless otherwise specified, each instance of heterocyclyl is independently unsubstituted (an "unsubstituted heterocyclyl") or substituted (a "substituted heterocyclyl") with one or more substituents. In certain embodiments, the heterocyclyl group is an unsubstituted 3–8-membered heterocyclyl. In certain embodiments, the heterocyclyl group is a substituted 3–8-membered heterocyclyl.

[0047] As used herein, alone or as part of another group, "aryl" refers to a radical of a monocyclic or polycyclic (*e.g.,* bicyclic or tricyclic) 4n+2 aromatic ring system having 6–10 ring carbon atoms and zero heteroatoms provided in the aromatic ring system ("C_{6-10} aryl"). In some embodiments, an aryl group has 6 ring carbon atoms ("C_6 aryl"; *e.g.,* phenyl). In some embodiments, an aryl group has 10 ring carbon atoms ("C_{10} aryl"; *e.g.,* naphthyl such as 1–naphthyl and 2–naphthyl). "Aryl" also includes ring systems wherein the aryl ring, as defined above, is fused with one or more cycloalkyl or heterocyclyl groups wherein the radical or point of attachment is on the aryl ring, and in such instances, the number of carbon atoms continue to designate the number of carbon atoms in the aryl ring system. Unless otherwise specified, each instance of an aryl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted aryl") or substituted (a "substituted aryl") with one or more substituents as described herein. In certain embodiments, the aryl group is an unsubstituted C_{6-10} aryl. In certain embodiments, the aryl group is a substituted C_{6-10} aryl.

[0048] As used herein, alone or as part of another group, "heteroaryl" refers to a radical of a 5–14-membered monocyclic or polycyclic (*e.g.,* bicyclic) 4n+2 aromatic ring system having 4-10 ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–10-membered heteroaryl"). In heteroaryl groups that contain one or more nitrogen atoms, the point of attachment can be a carbon or nitrogen atom, as valency permits. Heteroaryl polycyclic ring systems can include one or more heteroatoms in one or both rings. "Heteroaryl" includes ring systems wherein the heteroaryl ring, as defined above, is fused with one or more carbocycyl or heterocycyl groups wherein the point of attachment is on the

heteroaryl ring, and in such instances, the number of ring members continue to designate the number of ring members in the heteroaryl ring system. "Heteroaryl" also includes ring systems wherein the heteroaryl ring, as defined above, is fused with one or more aryl groups wherein the point of attachment is either on the aryl or on the heteroaryl ring, and in such instances, the number of ring members designates the number of ring members in the fused polycyclic (aryl/heteroaryl) ring system. Polycyclic heteroaryl groups wherein one ring does not contain a heteroatom (*e.g.,* indolyl, quinolinyl, carbazolyl and the like) the point of attachment can be on either ring, *i.e.,* either the ring bearing a heteroatom (*e.g.,* 2–indolyl) or the ring that does not contain a heteroatom (*e.g.,* 5–indolyl). In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–10-membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–10-membered heteroaryl"). In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–8-membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–8-membered heteroaryl"). In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–6-membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur ("5–6-membered heteroaryl"). In some embodiments, the 5–6-membered heteroaryl has 1–3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. In some embodiments, the 5–6-membered heteroaryl has 1–2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. In some embodiments, the 5–6-membered heteroaryl has 1 ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Exemplary 5–membered heteroaryls containing 1 heteroatom include, without limitation, pyrrolyl, furanyl and thiophenyl. Exemplary 5–membered heteroaryls containing 2 heteroatoms include, without limitation, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl. Exemplary 5–membered heteroaryls containing 3 heteroatoms include, without limitation, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl. Exemplary 5–membered heteroaryls containing 4 heteroatoms include, without limitation, tetrazolyl. Exemplary 6–membered heteroaryls containing 1 heteroatom include, without limitation, pyridinyl. Exemplary 6–membered heteroaryls containing 2 heteroatoms include, without limitation, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl. Exemplary 6–membered heteroaryls containing 3 or 4 heteroatoms include, without limitation, triazinyl and tetrazinyl, respectively. Exemplary 7 membered heteroaryls containing 1 heteroatom include, without limitation, azepinyl, oxepinyl and thiepinyl. Exemplary 5,6–bicyclic heteroaryls include,

without limitation, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, and purinyl. Exemplary 6,6–bicyclic heteroaryls include, without limitation, naphthyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl and quinazolinyl. Unless otherwise specified, each instance of a heteroaryl group is independently unsubstituted (an "unsubstituted heteroaryl") or substituted (a "substituted heteroaryl") with one or more substituents. In certain embodiments, the heteroaryl group is an unsubstituted 5–10-membered heteroaryl. In certain embodiments, the heteroaryl group is a substituted 5–10-membered heteroaryl.

[0049] Alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl, referred to without the suffix "-ene," describe a monoradical of alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, or heteroaryl, respectively, and as defined herein, wherein the monoradical is directly attached to a parent molecule or to another group by one bond (*e.g.*, one single or double bond). Monoradical groups, as defined herein, may also be optionally substituted. Groups referred to with the suffix "-ene", such as alkylene, alkenylene, alkynylene, carbocyclylene, heterocyclylene, arylene and heteroarylene groups, describe a diradical of alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, or heteroaryl, respectively, and as defined herein, wherein the diradical is between and directly attached to two groups (*e.g.*, between the parent molecule and another group) by two bonds (*e.g.*, single or double bonds). Diradical groups may also be optionally substituted.

[0050] Alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups, as defined herein, are optionally substituted (*e.g.*, "substituted" or "unsubstituted" alkyl, "substituted" or "unsubstituted" alkenyl, "substituted" or "unsubstituted" alkynyl, "substituted" or "unsubstituted" carbocyclyl, "substituted" or "unsubstituted" heterocyclyl, "substituted" or "unsubstituted" aryl or "substituted" or "unsubstituted" heteroaryl group). In general, the term "substituted", whether preceded by the term "optionally" or not, means that at least one hydrogen present on a group (*e.g.*, a carbon or nitrogen atom) is replaced with a permissible substituent, *e.g.*, a substituent which upon substitution results in a stable compound, *e.g.*, a compound which does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, elimination, or other reaction. Unless otherwise indicated, a "substituted" group has a substituent at one or more substitutable positions of the group, and when more than one position in any given structure is substituted, the substituent is either the same or different at each position.

[0051] Alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups, as defined herein, are optionally substituted (*e.g.,* "substituted" or "unsubstituted" alkyl, "substituted" or "unsubstituted" alkenyl, "substituted" or "unsubstituted" alkynyl, "substituted" or "unsubstituted" carbocyclyl, "substituted" or "unsubstituted" heterocyclyl, "substituted" or "unsubstituted" aryl or "substituted" or "unsubstituted" heteroaryl group). In general, the term "substituted", whether preceded by the term "optionally" or not, means that at least one hydrogen present on a group (*e.g.,* a carbon or nitrogen atom) is replaced with a permissible substituent, *e.g.,* a substituent which upon substitution results in a stable compound, *e.g.,* a compound which does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, elimination, or other reaction. Unless otherwise indicated, a "substituted" group has a substituent at one or more substitutable positions of the group (*e.g.*, 1, 2, 3, 4, or 5 positions), and when more than one position in any given structure is substituted, the substituent is either the same or different at each position. The term "substituted" is contemplated to include substitution with all permissible substituents of organic compounds, any of the substituents described herein that results in the formation of a stable compound. The present invention contemplates any and all such combinations in order to arrive at a stable compound. For purposes of this invention, heteroatoms such as nitrogen may have hydrogen substituents and/or any suitable substituent as described herein which satisfy the valencies of the heteroatoms and results in the formation of a stable moiety.

[0052] Exemplary carbon atom substituents include, but are not limited to, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups;

or two geminal hydrogens on a carbon atom are replaced with the group =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, or $=NOR^{cc}$;

each instance of R^{aa} is, independently, selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, or two R^{aa} groups are joined to form a 3–8-membered heterocyclyl or 5–10-membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups;

each instance of R^{bb} is, independently, selected from hydrogen, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, or two R^{bb} groups are joined to form a 3–8-membered heterocyclyl or 5–10-membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups;

each instance of R^{cc} is, independently, selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, or two R^{cc} groups are joined to form a 3–8-membered heterocyclyl or 5–10-membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups;

each instance of R^{dd} is, independently, selected from halogen, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{ee}$, $–ON(R^{ff})_2$, $–N(R^{ff})_2$, $–N(OR^{ee})R^{ff}$, –SH, $–SR^{ee}$, $–SSR^{ee}$, $–C(=O)R^{ee}$, $–CO_2H$, $–C(=O)OR^{ee}$, $–OC(=O)R^{ee}$, $–OC(=O)OR^{ee}$, $–C(=O)N(R^{ff})_2$, $–OC(=O)N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $–NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $–NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $–C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $–OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $–C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $–NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $–SO_2N(R^{ff})_2$, $–SO_2R^{ee}$, $–SO_2OR^{ee}$, $–OSO_2R^{ee}$, $–S(=O)R^{ee}$, $–Si(R^{ee})_3$, $–OSi(R^{ee})_3$, $–C(=S)N(R^{ff})_2$, $–C(=O)SR^{ee}$, $–C(=S)SR^{ee}$, $–SC(=S)SR^{ee}$, $–P(=O)_2R^{ee}$, $–P(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(R^{ee})_2$, $–OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{gg} groups, or two geminal R^{dd} substituents can be joined to form =O or =S;

each instance of R^{ee} is, independently, selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{gg} groups;

each instance of R^{ff} is, independently, selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, or two R^{ff} groups are joined to form a 3–8-membered heterocyclyl or 5–10-membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{gg} groups; and

each instance of R^{gg} is, independently, halogen, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OC_{1-6}$ alkyl, $–ON(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–N(OC_{1-6}$ alkyl$)(C_{1-6}$ alkyl), $–N(OH)(C_{1-6}$ alkyl), –NH(OH), –SH, $–SC_{1-6}$ alkyl, $–SS(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–CO_2H$, $–CO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–OCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–N(C_{1-6}$ alkyl$)C(=O)(C_{1-6}$ alkyl), $–NHCO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–NHC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–NHC(=O)NH_2$, $–C(=NH)O(C_{1-6}$ alkyl),$–OC(=NH)(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(=NH)OC_{1-6}$ alkyl, $–C(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–C(=NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=NH)NH_2$, $–OC(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OC(NH)NH(C_{1-6}$ alkyl), $–OC(NH)NH_2$, $–NHC(NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–NHC(=NH)NH_2$, $–NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl), $–SO_2N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl), $–SO_2NH_2$,$–SO_2C_{1-6}$ alkyl, $–SO_2OC_{1-6}$ alkyl, $–OSO_2C_{1-6}$ alkyl, $–SOC_{1-6}$ alkyl, $–Si(C_{1-6}$ alkyl$)_3$, $–OSi(C_{1-6}$ alkyl$)_3$ $–C(=S)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, C(=S)NH(C_{1-6} alkyl), $C(=S)NH_2$, $–C(=O)S(C_{1-6}$ alkyl), $–C(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $–SC(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $–P(=O)_2(C_{1-6}$ alkyl), $–P(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OP(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $–OP(=O)(OC_{1-6}$ alkyl$)_2$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered-heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl; or two geminal R^{gg} substituents can be joined to form =O or =S.

[0053] In certain embodiments, the carbon atom substituent is selected from the group consisting of halogen, –CN, $–NO_2$, $–N_3$, $–SO_2H$, $–SO_3H$, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{bb})_2$, –SH, $–SR^{aa}$, $–C(=O)R^{aa}$, $–CO_2H$, –CHO, $–CO_2R^{aa}$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–SO_2N(R^{bb})_2$, $–SO_2R^{aa}$, $–SO_2OR^{aa}$, $–S(=O)R^{aa}$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–Si(R^{aa})_3$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carbocyclyl, 3–8-membered heterocyclyl, C_{6-10} aryl, and 5–10-membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl,

heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups;

[0054] As used herein, the term "hydroxyl" or "hydroxy" refers to the group –OH. The term "substituted hydroxyl" or "substituted hydroxy," by extension, refers to a hydroxyl group wherein the oxygen atom is substituted with a group other than hydrogen, *e.g.*, selected from $–OR^{aa}$, $–ON(R^{bb})_2$, $–OC(=O)R^{aa}$, $–OC(=O)SR^{aa}$, $–OCO_2R^{aa}$, $–OC(=O)N(R^{bb})_2$, $–OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $–OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–OS(=O)R^{aa}$, $–OSO_2R^{aa}$, $–OSi(R^{aa})_3$, $–OP(R^{cc})_2$, $–OP(R^{cc})_3$, $–OP(=O)_2R^{aa}$, $–OP(=O)(R^{aa})_2$, $–OP(=O)(OR^{cc})_2$, $–OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, and $–OP(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa}, R^{bb}, and R^{cc} are as defined herein.

[0055] As used herein, the term "thiol" or "thio" refers to the group –SH. The term "substituted thiol" or "substituted thio," by extension, refers to a thiol group wherein the sulfur atom is substituted with a group other than hydrogen, and includes groups selected from $–SR^{aa}$, $–S=SR^{cc}$, $–SC(=S)SR^{aa}$, $–SC(=O)SR^{aa}$, $–SC(=O)OR^{aa}$, and $–SC(=O)R^{aa}$, wherein R^{aa} and R^{cc} are as defined herein.

[0056] As used herein, the term, "amino" refers to the group $–NH_2$.

[0057] As used herein, the term "substituted amino" refers to a monosubstituted, disubstituted, or trisubstituted amino group, as defined herein.

[0058] As used herein, the term "monosubstituted amino" refers to an amino group substituted with one hydrogen and one group other than hydrogen, and includes groups selected from $–NH(R^{bb})$, $–NHC(=O)R^{aa}$, $–NHCO_2R^{aa}$, $–NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $–NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NHSO_2R^{aa}$, $–NHP(=O)(OR^{cc})_2$, and $–NHP(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa}, R^{bb} and R^{cc} are as defined herein, and wherein R^{bb} of the group $–NH(R^{bb})$ is not hydrogen.

[0059] As used herein, the term "disubstituted amino" refers to an amino group substituted with two groups other than hydrogen, and includes groups selected from $–N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $–NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $–NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $–NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, and $–NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa}, R^{bb}, and R^{cc} are as defined herein, with the proviso that the nitrogen atom directly attached to the parent molecule is not substituted with hydrogen.

[0060] As used herein, the term "sulfonyl" refers to a group selected from $–S(=O)_2OH$, $–S(=O)_2N(R^{bb})_2$, $–S(=O)_2R^{aa}$, and $–S(=O)_2OR^{aa}$, wherein R^{aa} and R^{bb} are as defined herein.

[0061] As used herein, the term "sulfinyl" refers to –S(=O)OH and $–S(=O)R^{aa}$, wherein R^{aa} is as defined herein.

[0062] As used herein, the term "carbonyl" refers a group wherein the carbon directly attached to the parent molecule is sp^2 hybridized, and is substituted with an oxygen, nitrogen

or sulfur atom, *e.g.*, a group selected from ketones ($-C(=O)R^{aa}$), carboxylic acids ($-CO_2H$), aldehydes (–CHO), esters ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), amides ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$), and imines ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$), $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), wherein R^{aa} and R^{bb} are as defined herein.

[0063] As used herein, the term "silyl" refers to the group $-Si(R^{aa})_3$, wherein R^{aa} is as defined herein.

[0064] As used herein, the term "boronyl" refers to boranes, boronic acids, boronic esters, borinic acids, and borinic esters, *e.g.*, boronyl groups of the formula $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, and $-BR^{aa}(OR^{cc})$, wherein R^{aa} and R^{cc} are as defined herein.

[0065] As used herein, the term "phosphino" refers to the group $-P(R^{cc})_3$, wherein R^{cc} is as defined herein. An exemplary phosphino group is triphenylphosphine.

[0066] As used herein, the term "halo" or "halogen" refers to fluorine (fluoro, –F), chlorine (chloro, –Cl), bromine (bromo, –Br), or iodine (iodo, –I).

[0067] As used herein, "nitro" refers to the group $-NO_2$.

[0068] As used herein, "cyano" refers to the group –CN.

[0069] As used herein, "azido" refers to the group $-N_3$.

[0070] As used herein, "oxo" refers to the group =O.

[0071] Nitrogen atoms can be substituted or unsubstituted as valency permits, and include primary, secondary, tertiary, and quarternary nitrogen atoms. Exemplary nitrogen atom substitutents include, but are not limited to, hydrogen, –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, –CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carbocyclyl, 3–14 membered heterocyclyl, C_{6-14} aryl, and 5–14 membered heteroaryl, or two R^{cc} groups attached to an N atom are joined to form a 3–14 membered heterocyclyl or 5–14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups, and wherein R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} and R^{dd} are as defined above.

[0072] In certain embodiments, the substituent present on the nitrogen atom is an "amino protecting group". Amino protecting groups include, but are not limited to, –OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} alkyl (*e.g.*, aralkyl, heteroaralkyl), C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10}

carbocyclyl, 3–14 membered heterocyclyl, C_{6-14} aryl, and 5–14 membered heteroaryl groups, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aralkyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups, and wherein R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} and R^{dd} are as defined herein. Amino protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporated herein by reference.

[0073] For example, amino protecting groups such as amide groups *(e.g.,* –C(=O)R^{aa}) include, but are not limited to, formamide, acetamide, chloroacetamide, trichloroacetamide, trifluoroacetamide, phenylacetamide, 3–phenylpropanamide, picolinamide, 3–pyridylcarboxamide, *N*–benzoylphenylalanyl derivative, benzamide, *p*–phenylbenzamide, *o*–nitophenylacetamide, *o*–nitrophenoxyacetamide, acetoacetamide, (*N'*–dithiobenzyloxycarbonylamino)acetamide, 3–(*p*–hydroxyphenyl)propanamide, 3–(*o*–nitrophenyl)propanamide, 2–methyl–2–(*o*–nitrophenoxy)propanamide, 2–methyl–2–(*o*–phenylazophenoxy)propanamide, 4–chlorobutanamide, 3–methyl–3–nitrobutanamide, *o*–nitrocinnamide, *N*–acetylmethionine derivative, *o*–nitrobenzamide and *o*–(benzoyloxymethyl)benzamide.

[0074] Amino protecting groups such as carbamate groups (*e.g.,* –C(=O)OR^{aa}) include, but are not limited to, methyl carbamate, ethyl carbamante, 9–fluorenylmethyl carbamate (Fmoc), 9–(2–sulfo)fluorenylmethyl carbamate, 9–(2,7–dibromo)fluoroenylmethyl carbamate, 2,7–di–*t*–butyl–[9–(10,10–dioxo–10,10,10,10–tetrahydrothioxanthyl)]methyl carbamate (DBD–Tmoc), 4–methoxyphenacyl carbamate (Phenoc), 2,2,2–trichloroethyl carbamate (Troc), 2–trimethylsilylethyl carbamate (Teoc), 2–phenylethyl carbamate (hZ), 1–(1–adamantyl)–1–methylethyl carbamate (Adpoc), 1,1–dimethyl–2–haloethyl carbamate, 1,1–dimethyl–2,2–dibromoethyl carbamate (DB–*t*–BOC), 1,1–dimethyl–2,2,2–trichloroethyl carbamate (TCBOC), 1–methyl–1–(4–biphenylyl)ethyl carbamate (Bpoc), 1–(3,5–di–*t*–butylphenyl)–1–methylethyl carbamate (*t*–Bumeoc), 2–(2'– and 4'–pyridyl)ethyl carbamate (Pyoc), 2–(*N,N*–dicyclohexylcarboxamido)ethyl carbamate, *t*–butyl carbamate (BOC), 1–adamantyl carbamate (Adoc), vinyl carbamate (Voc), allyl carbamate (Alloc), 1–isopropylallyl carbamate (Ipaoc), cinnamyl carbamate (Coc), 4–nitrocinnamyl carbamate (Noc), 8–quinolyl carbamate, *N*–hydroxypiperidinyl carbamate, alkyldithio carbamate, benzyl carbamate (Cbz), *p*–methoxybenzyl carbamate (Moz), *p*–nitobenzyl carbamate, *p*–bromobenzyl carbamate, *p*–chlorobenzyl carbamate, 2,4–dichlorobenzyl carbamate, 4–methylsulfinylbenzyl carbamate (Msz), 9–anthrylmethyl carbamate, diphenylmethyl carbamate, 2–methylthioethyl carbamate, 2–methylsulfonylethyl carbamate, 2–(*p*–

toluenesulfonyl)ethyl carbamate, [2–(1,3–dithianyl)]methyl carbamate (Dmoc), 4–methylthiophenyl carbamate (Mtpc), 2,4–dimethylthiophenyl carbamate (Bmpc), 2–phosphonioethyl carbamate (Peoc), 2–triphenylphosphonioisopropyl carbamate (Ppoc), 1,1–dimethyl–2–cyanoethyl carbamate, *m*–chloro–*p*–acyloxybenzyl carbamate, *p*–(dihydroxyboryl)benzyl carbamate, 5–benzisoxazolylmethyl carbamate, 2–(trifluoromethyl)–6–chromonylmethyl carbamate (Tcroc), *m*–nitrophenyl carbamate, 3,5–dimethoxybenzyl carbamate, *o*–nitrobenzyl carbamate, 3,4–dimethoxy–6–nitrobenzyl carbamate, phenyl(*o*–nitrophenyl)methyl carbamate, *t*–amyl carbamate, *S*–benzyl thiocarbamate, *p*–cyanobenzyl carbamate, cyclobutyl carbamate, cyclohexyl carbamate, cyclopentyl carbamate, cyclopropylmethyl carbamate, *p*–decyloxybenzyl carbamate, 2,2–dimethoxycarbonylvinyl carbamate, *o*–(*N,N*–dimethylcarboxamido)benzyl carbamate, 1,1–dimethyl–3–(*N,N*–dimethylcarboxamido)propyl carbamate, 1,1–dimethylpropynyl carbamate, di(2–pyridyl)methyl carbamate, 2–furanylmethyl carbamate, 2–iodoethyl carbamate, isoborynl carbamate, isobutyl carbamate, isonicotinyl carbamate, *p*–(*p'*–methoxyphenylazo)benzyl carbamate, 1–methylcyclobutyl carbamate, 1–methylcyclohexyl carbamate, 1–methyl–1–cyclopropylmethyl carbamate, 1–methyl–1–(3,5–dimethoxyphenyl)ethyl carbamate, 1–methyl–1–(*p*–phenylazophenyl)ethyl carbamate, 1–methyl–1–phenylethyl carbamate, 1–methyl–1–(4–pyridyl)ethyl carbamate, phenyl carbamate, *p*–(phenylazo)benzyl carbamate, 2,4,6–tri–*t*–butylphenyl carbamate, 4–(trimethylammonium)benzyl carbamate, and 2,4,6–trimethylbenzyl carbamate.

[0075] Amino protecting groups such as sulfonamide groups (*e.g.*, $–S(=O)_2R^{aa}$) include, but are not limited to, *p*–toluenesulfonamide (Ts), benzenesulfonamide, 2,3,6,–trimethyl–4–methoxybenzenesulfonamide (Mtr), 2,4,6–trimethoxybenzenesulfonamide (Mtb), 2,6–dimethyl–4–methoxybenzenesulfonamide (Pme), 2,3,5,6–tetramethyl–4–methoxybenzenesulfonamide (Mte), 4–methoxybenzenesulfonamide (Mbs), 2,4,6–trimethylbenzenesulfonamide (Mts), 2,6–dimethoxy–4–methylbenzenesulfonamide (iMds), 2,2,5,7,8–pentamethylchroman–6–sulfonamide (Pmc), methanesulfonamide (Ms), β–trimethylsilylethanesulfonamide (SES), 9–anthracenesulfonamide, 4–(4',8'–dimethoxynaphthylmethyl)benzenesulfonamide (DNMBS), benzylsulfonamide, trifluoromethylsulfonamide, and phenacylsulfonamide.

[0076] Other amino protecting groups include, but are not limited to, phenothiazinyl–(10)–carbonyl derivative, *N'*–*p*–toluenesulfonylaminocarbonyl derivative, *N'*–phenylaminothiocarbonyl derivative, *N*–benzoylphenylalanyl derivative, *N*–acetylmethionine derivative, 4,5–diphenyl–3–oxazolin–2–one, *N*–phthalimide, *N*–dithiasuccinimide (Dts), *N*–

2,3–diphenylmaleimide, *N*–2,5–dimethylpyrrole, *N*–1,1,4,4–tetramethyldisilylazacyclopentane adduct (STABASE), 5–substituted 1,3–dimethyl–1,3,5–triazacyclohexan–2–one, 5–substituted 1,3–dibenzyl–1,3,5–triazacyclohexan–2–one, 1–substituted 3,5–dinitro–4–pyridone, *N*–methylamine, *N*–allylamine, *N*–[2–(trimethylsilyl)ethoxy]methylamine (SEM), *N*–3–acetoxypropylamine, *N*–(1–isopropyl–4–nitro–2–oxo–3–pyroolin–3–yl)amine, quaternary ammonium salts, *N*–benzylamine, *N*–di(4–methoxyphenyl)methylamine, *N*–5–dibenzosuberylamine, *N*–triphenylmethylamine (Tr), *N*–[(4–methoxyphenyl)diphenylmethyl]amine (MMTr), *N*–9–phenylfluorenylamine (PhF), *N*–2,7–dichloro–9–fluorenylmethyleneamine, *N*–ferrocenylmethylamino (Fcm), *N*–2–picolylamino *N'*–oxide, *N*–1,1–dimethylthiomethyleneamine, *N*–benzylideneamine, *N*–*p*–methoxybenzylideneamine, *N*–diphenylmethyleneamine, *N*–[(2–pyridyl)mesityl]methyleneamine, *N*–(*N',N'*–dimethylaminomethylene)amine, *N,N'*–isopropylidenediamine, *N*–*p*–nitrobenzylideneamine, *N*–salicylideneamine, *N*–5–chlorosalicylideneamine, *N*–(5–chloro–2–hydroxyphenyl)phenylmethyleneamine, *N*–cyclohexylideneamine, *N*–(5,5–dimethyl–3–oxo–1–cyclohexenyl)amine, *N*–borane derivative, *N*–diphenylborinic acid derivative, *N*–[phenyl(pentacarbonylchromium– or tungsten)carbonyl]amine, *N*–copper chelate, *N*–zinc chelate, *N*–nitroamine, *N*–nitrosoamine, amine *N*–oxide, diphenylphosphinamide (Dpp), dimethylthiophosphinamide (Mpt), diphenylthiophosphinamide (Ppt), dialkyl phosphoramidates, dibenzyl phosphoramidate, diphenyl phosphoramidate, benzenesulfenamide, *o*–nitrobenzenesulfenamide (Nps), 2,4–dinitrobenzenesulfenamide, pentachlorobenzenesulfenamide, 2–nitro–4–methoxybenzenesulfenamide, triphenylmethylsulfenamide, and 3–nitropyridinesulfenamide (Npys).

[0077] In certain embodiments, the substituent present on the oxygen atom is an "oxygen protecting group". Oxygen protecting groups include, but are not limited to $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, and $-P(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa}, R^{bb}, and R^{cc} are as defined herein. Oxygen protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, the entirety of which is incorporated herein by reference.

[0078] Exemplary oxygen protecting groups include, but are not limited to, methyl, methoxylmethyl (MOM), methylthiomethyl (MTM), *t*–butylthiomethyl,

(phenyldimethylsilyl)methoxymethyl (SMOM), benzyloxymethyl (BOM), *p*–methoxybenzyloxymethyl (PMBM), (4–methoxyphenoxy)methyl (*p*–AOM), guaiacolmethyl (GUM), *t*–butoxymethyl, 4–pentenyloxymethyl (POM), siloxymethyl, 2–methoxyethoxymethyl (MEM), 2,2,2–trichloroethoxymethyl, bis(2–chloroethoxy)methyl, 2–(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEMOR), tetrahydropyranyl (THP), 3–bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1–methoxycyclohexyl, 4–methoxytetrahydropyranyl (MTHP), 4–methoxytetrahydrothiopyranyl, 4–methoxytetrahydrothiopyranyl S,S–dioxide, 1–[(2–chloro–4–methyl)phenyl]–4–methoxypiperidin–4–yl (CTMP), 1,4–dioxan–2–yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a–octahydro–7,8,8–trimethyl–4,7–methanobenzofuran–2–yl, 1–ethoxyethyl, 1–(2–chloroethoxy)ethyl, 1–methyl–1–methoxyethyl, 1–methyl–1–benzyloxyethyl, 1–methyl–1–benzyloxy–2–fluoroethyl, 2,2,2–trichloroethyl, 2–trimethylsilylethyl, 2–(phenylselenyl)ethyl, *t*–butyl, allyl, *p*–chlorophenyl, *p*–methoxyphenyl, 2,4–dinitrophenyl, benzyl, *p*–methoxybenzyl, 3,4–dimethoxybenzyl, *o*–nitrobenzyl, *p*–nitrobenzyl, *p*–halobenzyl, 2,6–dichlorobenzyl, *p*–cyanobenzyl, *p*–phenylbenzyl, 2–picolyl, 4–picolyl, 3–methyl–2–picolyl *N*–oxido, diphenylmethyl, *p,p'*–dinitrobenzhydryl, 5–dibenzosuberyl, triphenylmethyl, α–naphthyldiphenylmethyl, *p*–methoxyphenyldiphenylmethyl, di(*p*–methoxyphenyl)phenylmethyl, tri(*p*–methoxyphenyl)methyl, 4–(4'–bromophenacyloxyphenyl)diphenylmethyl, 4,4',4''–tris(4,5–dichlorophthalimidophenyl)methyl, 4,4',4''–tris(levulinoyloxyphenyl)methyl, 4,4',4''–tris(benzoyloxyphenyl)methyl, 3–(imidazol–1–yl)bis(4',4''–dimethoxyphenyl)methyl, 1,1–bis(4–methoxyphenyl)–1'–pyrenylmethyl, 9–anthryl, 9–(9–phenyl)xanthenyl, 9–(9–phenyl–10–oxo)anthryl, 1,3–benzodithiolan–2–yl, benzisothiazolyl S,S–dioxido, trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), dimethylisopropylsilyl (IPDMS), diethylisopropylsilyl (DEIPS), dimethylthexylsilyl, *t*–butyldimethylsilyl (TBDMS), *t*–butyldiphenylsilyl (TBDPS), tribenzylsilyl, tri–*p*–xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl (DPMS), *t*–butylmethoxyphenylsilyl (TBMPS), formate, benzoylformate, acetate, chloroacetate, dichloroacetate, trichloroacetate, trifluoroacetate, methoxyacetate, triphenylmethoxyacetate, phenoxyacetate, *p*–chlorophenoxyacetate, 3–phenylpropionate, 4–oxopentanoate (levulinate), 4,4–(ethylenedithio)pentanoate (levulinoyldithioacetal), pivaloate, adamantoate, crotonate, 4–methoxycrotonate, benzoate, *p*–phenylbenzoate, 2,4,6–trimethylbenzoate (mesitoate), methyl carbonate, 9–fluorenylmethyl carbonate (Fmoc), ethyl carbonate, 2,2,2–trichloroethyl carbonate (Troc), 2–(trimethylsilyl)ethyl carbonate (TMSEC), 2–(phenylsulfonyl) ethyl carbonate (Psec), 2–

(triphenylphosphonio) ethyl carbonate (Peoc), isobutyl carbonate, vinyl carbonate, allyl carbonate, *p*–nitrophenyl carbonate, benzyl carbonate, *p*–methoxybenzyl carbonate, 3,4–dimethoxybenzyl carbonate, *o*–nitrobenzyl carbonate, *p*–nitrobenzyl carbonate, *S*–benzyl thiocarbonate, 4–ethoxy–1–napththyl carbonate, methyl dithiocarbonate, 2–iodobenzoate, 4–azidobutyrate, 4–nitro–4–methylpentanoate, *o*–(dibromomethyl)benzoate, 2–formylbenzenesulfonate, 2–(methylthiomethoxy)ethyl, 4–(methylthiomethoxy)butyrate, 2–(methylthiomethoxymethyl)benzoate, 2,6–dichloro–4–methylphenoxyacetate, 2,6–dichloro–4–(1,1,3,3–tetramethylbutyl)phenoxyacetate, 2,4–bis(1,1–dimethylpropyl)phenoxyacetate, chlorodiphenylacetate, isobutyrate, monosuccinoate, (*E*)–2–methyl–2–butenoate, *o*–(methoxycarbonyl)benzoate, α–naphthoate, *N,N,N',N'*–tetramethylphosphorodiamidate, *N*–phenylcarbamate, dimethylphosphinothioyl, 2,4–dinitrophenylsulfenate, sulfate, methanesulfonate (mesylate), benzylsulfonate, and tosylate (Ts). For protecting 1,2– or 1,3–diols, the protecting groups include methylene acetal, ethylidene acetal, 1–*t*–butylethylidene ketal, 1–phenylethylidene ketal, (4–methoxyphenyl)ethylidene acetal, 2,2,2–trichloroethylidene acetal, acetonide, cyclopentylidene ketal, cyclohexylidene ketal, cycloheptylidene ketal, benzylidene acetal, *p*–methoxybenzylidene acetal, 2,4–dimethoxybenzylidene ketal, 3,4–dimethoxybenzylidene acetal, 2–nitrobenzylidene acetal, methoxymethylene acetal, ethoxymethylene acetal, dimethoxymethylene ortho ester, 1–methoxyethylidene ortho ester, 1–ethoxyethylidine ortho ester, 1,2–dimethoxyethylidene ortho ester, α–methoxybenzylidene ortho ester, 1–(*N,N*–dimethylamino)ethylidene derivative, α–(*N,N'*–dimethylamino)benzylidene derivative, 2–oxacyclopentylidene ortho ester, di–*t*–butylsilylene group (DTBS), 1,3–(1,1,3,3–tetraisopropyldisiloxanylidene) derivative (TIPDS), tetra–*t*–butoxydisiloxane–1,3–diylidene derivative (TBDS), cyclic carbonates, cyclic boronates, ethyl boronate, and phenyl boronate.

[0079] In certain embodiments, the substituent present on an sulfur atom is an sulfur protecting group (also referred to as a thiol protecting group). Sulfur protecting groups include, but are not limited to, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, and $-P(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa}, R^{bb}, and R^{cc} are as defined herein. Sulfur protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporated herein by reference.

[0080] These and other exemplary substituents are described in more detail in the Detailed Description, the Examples and in the Claims. The invention is not intended to be limited in any manner by the above exemplary listing of substituents.

[0081] As used herein, the terms "salt", "acceptable salt", or "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, Berge *et al.*, describes pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from suitable inorganic and organic acids and bases. Examples of pharmaceutically acceptable, nontoxic acid addition salts are salts of an amino group formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid and perchloric acid or with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid or by using other methods used in the art such as ion exchange. Other pharmaceutically acceptable salts include adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulfonate, benzoate, bisulfate, borate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptonate, glycerophosphate, gluconate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydroiodide, 2–hydroxy–ethanesulfonate, lactobionate, lactate, laurate, lauryl sulfate, malate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2–naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, pectinate, persulfate, 3–phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, stearate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, *p*–toluenesulfonate, undecanoate, valerate salts, and the like. Salts derived from appropriate bases include alkali metal, alkaline earth metal, ammonium and $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$ salts. Representative alkali or alkaline earth metal salts include sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like. Further pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations formed using counterions such as halide, hydroxide, carboxylate, sulfate, phosphate, nitrate, lower alkyl sulfonate and aryl sulfonate.

[0082] As used herein, the term "prodrug" means a compound that can hydrolyze, oxidize, or otherwise react under biological conditions (*e.g.*, *in vitro* or *in vivo* enzymatic conditions) to provide a pharmacologically active compound. In certain cases, a prodrug has improved physical and/or delivery properties over the parent compound. Prodrugs are

typically designed to enhance pharmacologically, pharmaceutically and/or pharmacokinetically based properties associated with the parent compound. The advantage of a prodrug can lie in its physical properties, such as enhanced water solubility for parenteral administration at physiological pH compared to the parent compound, or it enhances absorption from the digestive tract, or it may enhance drug stability for long–term storage.

Other definitions

[0083] "Disease", "disorder," and "condition" are used interchangeably herein.

[0084] As used herein, an "individual" or "subject" to which administration is contemplated includes, but is not limited to, humans (*i.e.*, a male or female of any age group, *e.g.*, a pediatric subject (*e.g.*, child, adolescent) or adult subject (*e.g.,* young adult, middle–aged adult or senior adult)), other primates (*e.g.,* cynomolgus monkeys, rhesus monkeys) and commercially relevant mammals such as cattle, pigs, horses, sheep, goats, cats, and/or dogs. In any aspect and/or embodiment of the invention, the mammal is a human.

[0085] As used herein, "local administration" or "administering locally" or "local effect" means administration/application of the active ingredient or active metabolite thereof directly, or in proximity to, a part of the body, tissue, or lesion where said active substance is intended to exert its action. This may include, for example, topical administration to a part of the skin.

[0086] As used herein, unless otherwise specified, "topical administration" or "topically" means application to the surface of the skin, *e.g.,* in a non-invasive manner.

[0087] As used herein, and unless otherwise specified, a "therapeutically effective amount" "an amount sufficient" or "sufficient amount" of a compound means the level, amount or concentration of the compound needed to treat a disease, disorder or condition, or to reduce or lower a particular parameter (*e.g.*, body fat) in the body of a subject, without causing significant negative or adverse side effects to body or the treated tissue. The term "therapeutically effective amount" can encompass an amount that improves overall therapy, reduces or avoids symptoms or causes of disease or condition, or enhances the therapeutic efficacy of another therapeutically active agent.

[0088] As used herein, the terms "reduce", "reduction", "reducing", "lower", or "lowering" means to diminish or lessen the volume, size, mass, bulk, density, amount, and/or quantity of a substance (*e.g.*, body fat, adipose tissue) in the body of a subject.

[0089] As used herein, the term "eliminate" means to completely remove any unwanted or undesired volume, size, mass, bulk, density, amount, and/or quantity of a substance (*e.g.*, excess body fat, excess adipose tissue) in the body of a subject.

[0090] As used herein, "suffer", "suffers" or "suffering from" refers to a subject diagnosed with a particular disease or condition. As used herein, "likely to suffer" refers to a subject who has not been diagnosed with a particular disease or condition by a medical practitioner, but has a predisposition (*e.g.*, genetic and/or physiologic predisposition), or exhibits signs or symptoms of the disease or condition.

[0091] As used herein, and unless otherwise specified, the terms "treat," "treating" and "treatment" contemplate an action that occurs while a subject is suffering from the specified disease or condition, which reduces the severity of the disease or condition, or retards or slows the progression of the disease or condition.

[0092] As used herein, unless otherwise specified, the terms "prevent," "preventing" and "prevention" contemplate an action that occurs before a subject begins to suffer from the specified disease or condition, which inhibits or reduces the severity of the disease or condition.

[0093] Conditions for which treatment and prevention are contemplated may be further classified as a medical condition or a cosmetic condition. A "medical condition," as used herein, refers to an abnormal condition that affects the body. A "cosmetic condition," as used herein, refers to a condition other than a medical condition that affects the physical appearance of the body. A cosmetic condition can occur, for example, due to normal processes in a body, such as aging, pregnancy, puberty, and exposure to the sun or the elements, or due to normal features of a body, such as inherited facial features or body shapes that are found in healthy individuals. Various medical and cosmetic conditions are described herein. A "cosmetic method" refers to a method or procedure intended to ameliorate a cosmetic condition in the subject, *e.g.,* for the beautification of the subject's body or a part thereof, and a "cosmetic composition" is contemplated useful for such purpose. A "therapeutic method" refers to a method or procedure intended to treat or prevent a medical condition, and a "pharmaceutical composition" is contemplated useful for such purpose. However, while pharmaceutical compositions are contemplated useful for therapeutic and prophylactic purposes, and cosmetic compositions are contemplated useful for cosmetic purposes, there is overlap between the two compositions in terms of use of the composition. For example, a pharmaceutical composition is also contemplated useful for beautification purposes.

[0094] As used herein, unless otherwise specified, "excess submental fat" means excess fat on the body region including the mentum, the underside of the jaw, and the anterior neck, for example to the level of the inferior border of the cricoid.

[0095] As used herein, unless otherwise specified, "steatoblepharon" refers to a condition characterized by excess fat of the eyelids and/or periorbital tissue. The excess fat can be due to prolapse of orbital or periorbital fat. Steatoblepharon can occur in the lower or upper eyelid, or both. Steatoblepharon can be considered a cause of "eye bags."

[0096] The presence, amount, or severity of excess fat can be assessed objectively, *e.g.,* by magnetic resonance imaging, computed tomography, biopsy, or skin calipers, or subjectively, *e.g.,* by a clinician, a patient, or other observer, optionally with reference to a photonumeric, verbal, or descriptive scale or classification system, *e.g.,* a five-step severity scale.

Detailed Description of Certain Embodiments of the Invention

[0097] The present invention relates to new, stable, manufacturable, well-tolerated, aesthetically pleasing compositions that, when topically applied to the skin, delivers a therapeutically effective amount of a prostaglandin FP receptor agonist (PFPRA compound), *e.g.,* a prostaglandin F2α analog, *e.g.,* latanoprost or tafluprost, to subcutaneous fat. More specifically, the invention relates to compositions for delivery of a PFPRA compound to subcutaneous fat comprising a PFPRA compound and a fatty acid ester, *e.g.,* isopropyl myristate. The formulations are useful for local reduction of subcutaneous fat, and for other therapeutic uses as described herein. The invention also relates to methods for locally reducing body fat, comprising administering the inventive compositions to the skin. The invention also related to a process for manufacturing one or more of the inventive compositions, *e.g.,* in a sterile fashion, whereby the composition is sterile, endotoxin-free, and ophthalmically compatible, and therefore suitable for use on the eyelid or near the eye. A particular advantage of the inventive formulations is suitability for application on the face and/or periorbital skin.

[0098] As described herein, no theoretical framework was available to the inventors to select or improve a composition for delivering a PFPRA compound to subcutaneous fat. Rather, the inventors found it necessary to test a wide range of conditions both *in vitro* and *in vivo*, with different formulation components at different concentrations and in different combinations. This testing led to the discovery that inclusion of a fatty acid ester (*e.g.,*

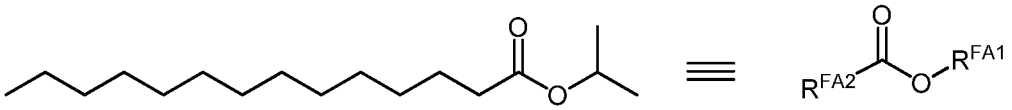
isopropyl myristate) in the composition conferred exceptionally better performance for delivery of a PFPRA compound and reduction of subcutaneous fat compared to, for example, use of 1,3-butanediol, diethylene glycol monoethyl ether, dimethylsulfoxide, ethanol, glycerol monooleate, hydroxypropyl cellulose, lauryl lactate, methyl laurate, oleyl alcohol, polysorbate 80, propylene glycol, and combinations thereof.

[0099] Without wishing to be bound by any particular theory, the special properties conferred by combining a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) and a PFPRA may owe to certain similarities between the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) and PFPRA compounds, *i.e.,* similar structure and similar polarity. For example, latanoprost (*cf.* Examples 1-3) and isopropyl myristate are both isopropyl esters with parent acids comprising aliphatic tails of similar chain length (isopropyl myristate, 13 aliphatic carbons in the lipid tail; latanoprost, 13 aliphatic carbons if the cyclizing carbons 9 through 11 of the cyclopentyl ring are not counted). As shown in *Figure 1*, in their energy-minimized 3-dimensional conformations, both compounds are roughly linear and of similar length. Furthermore, according to this structural hypothesis, latanoprost *per se* could serve as a penetration enhancer in this context, in that the 5-*cis* double bond of latanoprost (likewise present in most other PFPRA compounds) may lend particular improvement to the penetration characteristics of isopropyl myristate, as the structural kink of unsaturated molecules is known to interfere with close packing of the phospholipid bilayer and can thereby improve penetration.

[00100] In some embodiments, the composition comprises a PFPRA compound with a 5-*cis* double bond. In some embodiments, the composition comprises a PRPRA compound ester and a fatty acid ester, wherein both esters comprise the same ether ($-OR^{FA1}$) moiety. In some embodiments, the composition comprises a PRPRA compound ester and a fatty acid ester, wherein both esters comprise aliphatic tails (R^{FA2}) of similar chain length.

[00101] In some embodiments, the composition comprises isopropyl myristate. In some embodiments, the composition comprises isopropyl myristate and one or more additional different fatty acid esters, *e.g.,* of the below formula, wherein the ether moiety of the ester (R^{FA1}) is optionally substituted C_1-C_6 alkyl, and the aliphatic moiety of the ester (R^{FA2}) is optionally substituted C_{10}-C_{20} alkyl or optionally substituted C_{10}-C_{20} alkenyl, and wherein the additional different fatty acid ester is not isopropyl myristate. It is understood that, according to the above theory, a different fatty acid ester may be used in the composition other than isopropyl myristate, *e.g.,* such that the composition comprises a fatty acid ester of the below formula, wherein the ether moiety of the ester (R^{FA1}) is optionally substituted C_1-C_6 alkyl, and the aliphatic moiety of the ester (R^{FA2}) is optionally substituted C_{10}-C_{20} alkyl or

optionally substituted C_{10}-C_{20} alkenyl, provided the composition does not comprise isopropyl myristate. Alternatively, in some embodiments, isopropyl myristate cannot be replaced with a different fatty acid ester. In some embodiments, the composition comprises isopropyl myristate and does not comprise one or more additional different fatty acid esters.



isopropyl myristate

[00102] In certain embodiments, R^{FA1} is an optionally substituted C_{1-5}alkyl, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-2}alkyl, C_{2-6}alkyl, C_{2-5}alkyl, C_{2-4}alkyl, C_{2-3}alkyl, C_{3-6}alkyl, C_{3-5}alkyl, C_{3-4}alkyl, C_{4-6}alkyl, C_{4-5}alkyl, or C_{5-6}alkyl. In certain embodiments, R^{FA1} is a branched alkyl group, *e.g.*, for example, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, or neopentyl. In certain embodiments, R^{FA1} is an unbranched alkyl group, *e.g.,* for example, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, or n-hexyl. In certain embodiments, R^{FA1} is an unsubstituted alkyl group, *i.e.,* comprising only carbon and hydrogen atoms. In certain embodiments, R^{FA1} is a substituted alkyl group, *e.g.,* substituted by halogen atoms.

[00103] In certain embodiments, R^{FA2} is an optionally substituted C_{10}-C_{19} alkyl, C_{10}-C_{18} alkyl, C_{10}-C_{17} alkyl, C_{10}-C_{16} alkyl, C_{10}-C_{15} alkyl, C_{10}-C_{14} alkyl, C_{10}-C_{13} alkyl, C_{11}-C_{20} alkyl, C_{11}-C_{19} alkyl, C_{11}-C_{18} alkyl, C_{11}-C_{17} alkyl, C_{11}-C_{16} alkyl, C_{11}-C_{15} alkyl, C_{11}-C_{14} alkyl, C_{11}-C_{13} alkyl, C_{12}-C_{19} alkyl, C_{12}-C_{18} alkyl, C_{12}-C_{17} alkyl, C_{12}-C_{16} alkyl, C_{12}-C_{15} alkyl, C_{12}-C_{14} alkyl, C_{12}-C_{13} alkyl, C_{13}-C_{20} alkyl, C_{13}-C_{19} alkyl, C_{13}-C_{18} alkyl, C_{13}-C_{17} alkyl, C_{13}-C_{16} alkyl, C_{13}-C_{15} alkyl, C_{13}-C_{14} alkyl, C_{14}-C_{20} alkyl, C_{14}-C_{19} alkyl, C_{14}-C_{18} alkyl, C_{14}-C_{17} alkyl, C_{14}-C_{16} alkyl, C_{14}-C_{15} alkyl, C_{15}-C_{20} alkyl, C_{15}-C_{19} alkyl, C_{15}-C_{18} alkyl, C_{15}-C_{17} alkyl, or C_{15}-C_{16} alkyl. In certain embodiments, R^{FA2} is a straight chain (unbranched) alkyl group. In certain embodiments, R^{FA2} is an unsubstituted alkyl group, *i.e.,* comprising only carbon and hydrogen atoms. In certain embodiments, R^{FA2} is a substituted alkyl group, *e.g.,* substituted by halogen atoms.

[00104] In certain embodiments, R^{FA2} is an optionally substituted C_{10}-C_{19} alkenyl, C_{10}-C_{18} alkenyl, C_{10}-C_{17} alkenyl, C_{10}-C_{16} alkenyl, C_{10}-C_{15} alkenyl, C_{10}-C_{14} alkenyl, C_{10}-C_{13} alkenyl, C_{11}-C_{20} alkenyl, C_{11}-C_{19} alkenyl, C_{11}-C_{18} alkenyl, C_{11}-C_{17} alkenyl, C_{11}-C_{16} alkenyl, C_{11}-C_{15} alkenyl, C_{11}-C_{14} alkenyl, C_{11}-C_{13} alkenyl, C_{12}-C_{19} alkenyl, C_{12}-C_{18} alkenyl, C_{12}-C_{17} alkenyl, C_{12}-C_{16} alkenyl, C_{12}-C_{15} alkenyl, C_{12}-C_{14} alkenyl, C_{12}-C_{13} alkenyl, C_{13}-C_{20} alkenyl, C_{13}-C_{19} alkenyl, C_{13}-C_{18} alkenyl, C_{13}-C_{17} alkenyl, C_{13}-C_{16} alkenyl, C_{13}-C_{15} alkenyl, C_{13}-C_{14} alkenyl, C_{14}-C_{20} alkenyl, C_{14}-C_{19} alkenyl, C_{14}-C_{18} alkenyl, C_{14}-C_{17} alkenyl, C_{14}-C_{16} alkenyl,

C_{14}-C_{15} alkenyl, C_{15}-C_{20} alkenyl, C_{15}-C_{19} alkenyl, C_{15}-C_{18} alkenyl, C_{15}-C_{17} alkenyl, C_{15}-C_{16} alkenyl. In certain embodiments, R^{FA2} is an unbranched alkenyl group. In certain embodiments, R^{FA2} is an unsubstituted alkenyl group, *i.e.,* comprising only carbon and hydrogen atoms. In certain embodiments, R^{FA2} is a substituted alkenyl group, *e.g.,* substituted by halogen atoms. In certain embodiments, R^{FA2} is an alkenyl group comprising 1, 2, 3, or 4 double bonds, each independently *cis* or *trans*.

[00105] In certain embodiments, R^{FA2} is selected from any one of the following saturated or unsaturated fatty acyl moieties:

Lauric	$-(CH_2)_{10}CH_3$,
Myristic	$-(CH_2)_{12}CH_3$,
Palmitic	$-(CH_2)_{14}CH_3$,
Stearic	$-(CH_2)_{16}CH_3$,
Myristoleic	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,
Palmitoliec	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,
Sapienic	$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,
Oleic	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,
Linoleic	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,
α–Linolenic	$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

[00106] In certain embodiments, the total number of carbons atoms in the fatty acid ester, which include the number of carbons of R^{FA1} and R^{FA2} is between 15 and 19, inclusive, *i.e.,* 15, 16, 17, 18, or 19 carbon atoms total.

[00107] In some embodiments, the total number of carbons in the fatty acid ester is selected to approximate the aliphatic chain length of the PFPRA compound. For example, in certain embodiments, the PRPRA compound has the same number of total carbon atoms in the sum of the aliphatic chain and ester moiety of the PFPRA compound, *i.e.,* 15, 16, 17, 18, or 19 carbon atoms total.

[00108] In some embodiments, fatty acid ester is selected such that its predicted length (*e.g.* by molecular modeling) is similar (*e.g.,* within ±3 Å) to the predicted length of the PFPRA compound. For example, isopropyl myristate has a predicted length (between the two most distant heavy atoms) of about 20 Å, which compares favorably with a length of about 18 Å for latanoprost and tafluprost, about 19 Å for bimatoprost, and about 20 Å for travoprost. In some embodiments, the predicted length is in an energy-minimized conformation. In some embodiments, the predicted length is of a conformation whereby

freely rotating bonds are rotated as to provide a maximal length.

[00109] In certain embodiments, the composition further comprises an ointment base. As used herein, an ointment is a homogeneous, viscous, semi-solid preparation, which comprises a greasy, ointment base having a medium-to-high viscosity, that is intended for topical application to the skin. Exemplary ointment bases include, but are not limited to, hydrocarbon bases/waxes (*e.g.,* plant and animal waxes (*e.g.,* beeswax, lanolin, carnauba wax), petroleum derived waxes (*e.g.,* hard paraffin wax or soft paraffin wax, *i.e.*, petroleum jelly), microcyrstalline wax, ceresine wax, white wax, yellow wax, and cetyl esters wax). In certain embodiments, the ointment base is a hydrocarbon base, *e.g.,* soft paraffin wax, *e.g.*, petroleum jelly. Petroleum jelly (also known as petrolatum, white petrolatum, soft paraffin or multi-hydrocarbon) is a semi-solid preparation typically comprising (or consisting of) one or more saturated hydrocarbons with carbon numbers mainly higher than 25 (typically 25 to 50, such as 25 to 40, such as 25 to 35). It typically has a boiling point of from about 250°C to about 350°C, such as about 280°C to about 320°C, preferably about about 300°C, and a melting point typically from about 36°C to about 60°C. In certain embodiments, the petroleum jelly is obtained in sterile form or is sterilized prior to manufacturing the composition. In certain embodiments, the petroleum jelly is pure ultra white petroleum jelly.

[00110] In some embodiments, the composition further comprises an organic alcohol, *e.g.,* methanol, ethanol, propanol, isopropanol, 1,3-butanediol, ethylene glycol, or propylene glycol. In certain embodiments, the organic alcohol is propylene glycol. However, in certain embodiments, 1,3-butanediol is excluded.

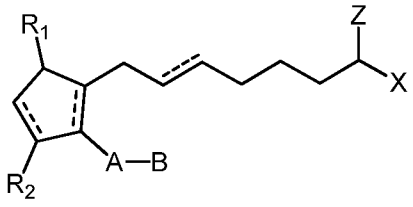
[00111] In clinical practice, topical delivery of compounds across the skin usually relies on the principle of passive diffusion. This principle dictates that a compound can only flow from an area of higher thermodynamic potential to one of lower thermodynamic potential. A solute held firmly by a vehicle will demonstrate little or no diffusion. Thus, the skilled artisan expects that a PFPRA compound (which is an oil-soluble compound) will penetrate better from an aqueous vehicle than from an oily vehicle (See, *e.g.,* Barrett CW, Skin penetration. *J. Soc. Cosmetic Chemists* 1969;20:487-499). Thus far, this theory has been borne out in practice, as PFPRA compound formulations for topical use have repeatedly selected water or ethanol as the preferred carrier for clinical use. See, *e.g.*, prescribing inserts for Xalatan®, Travatan®, Lumigan®, and Zioptan®. See also Blume-Peytavi U et al, A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol* 2012;66:794-800. Thus, another surprising

aspect of the invention is that compositions comprising PFPRA compound formulated with a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) and an ointment base, *e.g.,* a hydrocarbon base such as petroleum jelly, delivers the PFPRA compound more effectively than an array of other vehicles, as disclosed herein. In certain embodiments, the composition does not include an aqueous or water-soluble component such as an organic alcohol. However, in certain embodiments, the composition does comprise an organic alcohol, *e.g.,* propylene glycol, and, in certain embodiments, the composition comprises the organic alcohol in no greater than 50% by weight. In certain embodiments, the composition is hydrophobic, *e.g.*, the composition is not miscible in water. In certain embodiments, the composition is not an emulsion. In certain embodiments, the composition does not contain mineral oil.

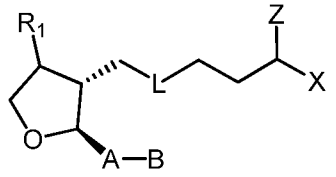
PFPRA compounds

[00112] As used herein, a "PFPRA compound" can be any therapeutically relevant, naturally occurring or synthetic prostaglandin or prostaglandin analog, provided that it or its active metabolite (*e.g.,* if an ester, the parent acid) suitably agonizes a prostaglandin FP receptor in a suitable functional assay. As used herein, a suitable degree of agonism can be defined, for example, as a half maximal effective concentration (EC_{50}) of 1 micromolar or less, preferably 100 nanomolar or less. A suitable functional assay can be, for example, assessment of phosphoinositide turnover in HEK293 cells expressing a cloned FP prostaglandin receptor. See, *e.g.,* Sharif *et al., J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2002;18:313-324. Many PFPRA compounds can be classified as prostaglandins, prostanoids, or prostamides. Naturally occurring prostaglandins are a class of structurally related eicosanoid hormones that are derived enzymatically from arachidonic acid. An example of a naturally occurring prostaglandin PFPRA compound is prostaglandin F2α. Exemplary synthetic prostaglandins, which are prostaglandin F2α analogs, include, but are not limited to, latanoprost, latanoprost free acid, bimatoprost, bimatoprost free acid, tafluprost, tafluprost free acid, travoprost, travoprost free acid (*a.k.a.* fluprostenol), and prodrugs (*e.g.,* 9-, 11-, and/or 15-ester derivatives) thereof.

[00113] In certain embodiments, the PFPRA compound is a compound of Formula (**I**) or (**II**):



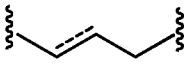
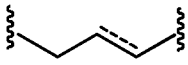
(**I**)



(**II**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof;

wherein:

L is of the formula:  or  ;

each instance of ------ independently represents a single bond or a double bond, which can be in the *cis* or *trans* configuration;

A is optionally substituted C_{1-10}alkylene, optionally substituted C_{2-10}alkenylene, or optionally substituted C_{2-10} alkynylene, wherein the alkylene, alkenylene, or alkynylene group is optionally interrupted by one or more –O– or –S– groups;

B is hydrogen, optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, optionally substituted C_{6-10}aryl, optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, or optionally substituted C_{2-30}alkynyl;

X is $–OR_4$, $–SR_4$, or $–N(R_4)_2$, wherein each instance of R_4 is independently hydrogen, optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, optionally substituted C_{2-30}alkynyl, $–C(=O)R_5$, or $–C(=O)OR_5$, wherein R_5 is optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, or optionally substituted C_{2-30}alkynyl, or two R_4 groups are joined to form an optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl ring;

Z is =O, =S, or $=NR_Z$, wherein R_Z is selected from hydrogen, an amino protecting group, –OH, substituted hydroxyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or

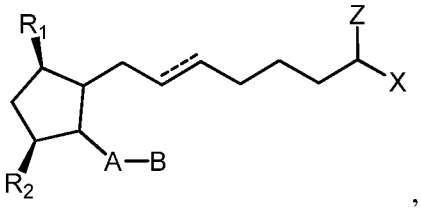
optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, or Z represents two hydrogen atoms;

with regard to the compound of Formula (**I**), one of R_1 and R_2 is =O, –OH, or a $-O(CO)R_6$ group and the other one is –OH or $-O(CO)R_6$, or R_1 is =O and R_2 is H, wherein R_6 is an optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20} alkynyl, or $-(CH_2)_mR_7$ wherein m is 0 or an integer of between 1–10, inclusive, and R_7 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl; and

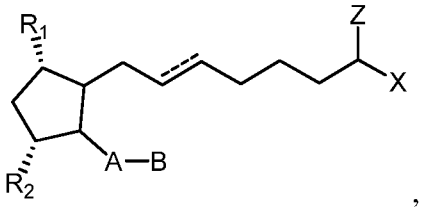
with regard to the compound of Formula (**II**), R_1 is =O, –OH, or $-O(CO)R_6$, wherein R_6 is a an optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20} alkynyl, or $-(CH_2)_mR_7$ wherein m is 0 or an integer of between 1–10, inclusive, and R_7 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl.

[00114] In certain embodiments, the endocyclic dotted lines of Formula (**I**) (*i.e.*, depicted in the 5–membered ring) each represent a single bond.

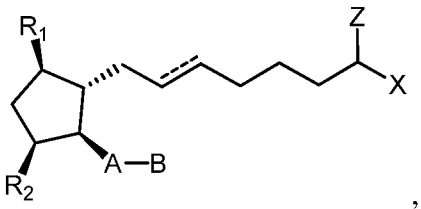
[00115] For example, in certain embodiments, wherein the endocyclic dotted lines of Formula (**I**) each represent a single bond, provided is a compound having any one of the following stereochemistry:



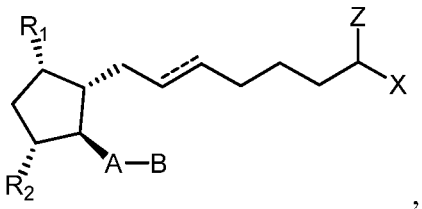
,



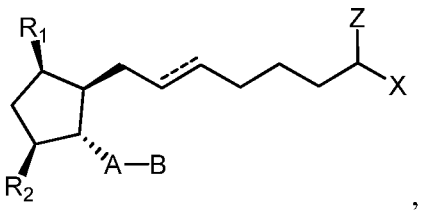
,



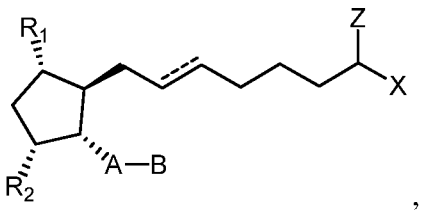
,



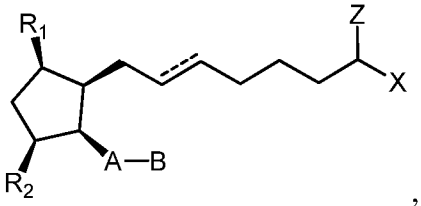
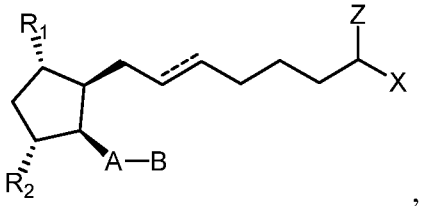
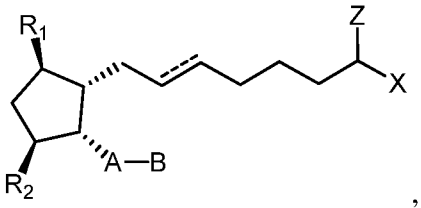
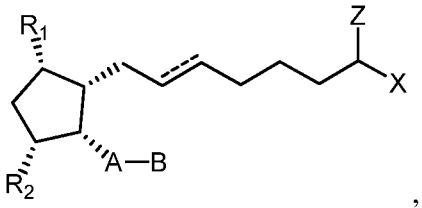
,



,



,

pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof, wherein ------, R_1, R_2, A, B, Z and X are as defined herein.

[00116] In certain embodiments, the exocyclic dotted line ------ (*i.e.*, depicted outside of the 5–membered ring) of Formula (**I**) or (**II**) or a subset thereof represents a double bond in the *cis* or *trans* configuration. In certain embodiments, the exocyclic dotted line ------ represents a double bond in the *cis* configuration.

[00117] In certain embodiments, each instance of ------ independently represents a single bond or a double bond, which can be in the *cis* or *trans* configuration.

[00118] As generally defined above, one of R_1 and R_2 is =O, –OH, or a $-O(CO)R_6$ group, and the other is –OH or $-O(CO)R_6$, or R_1 is =O, and R_2 is H, wherein R_6 is an optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20} alkynyl, or $-(CH_2)_mR_7$, wherein m is 0 or an integer of between 1–10, inclusive, and R_7 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl.

[00119] In certain embodiments, R_1 is =O, and R_2 is H.

[00120] In certain embodiments, one of R_1 and R_2 is –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_6$, and the other is –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_6$.

[00121] In certain embodiments, both R_1 and R_2 are –OH.

[00122] In certain embodiments, one of R_1 and R_2 is –OH, and the other is $-O(CO)R_6$. In certain embodiments, R_1 is –OH, and R_2 is $-O(CO)R_6$. In certain embodiments, R_2 is –OH, and R_1 is $-O(CO)R_6$. In certain embodiments, R_6 is an optionally substituted C_{1-20}alkyl, *e.g.,* optionally substituted C_{1-15}alkyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{1-8}alkyl, optionally substituted C_{1-6}alkyl, optionally substituted C_{1-5}alkyl, optionally substituted C_{1-4}alkyl, optionally substituted C_{1-3}alkyl, or optionally

substituted C_{1-2}alkyl. In certain embodiments, R_6 is $-(CH_2)_rCH_3$, wherein r is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, or $-C(CH_3)_3$.

[00123] As generally defined above, A is optionally substituted C_{1-10}alkylene, optionally substituted C_{2-10}alkenylene, or optionally substituted C_{2-10}alkynylene, wherein the alkylene, alkenylene, or alkynylene group is optionally interrupted by one or more –O– or –S– groups.

[00124] In certain embodiments, A is optionally substituted C_{1-10}alkylene, optionally substituted C_{2-10}alkenylene or optionally substituted C_{2-10}alkynylene, wherein the alkylene, alkenylene, or alkynylene group is optionally interrupted by one –O– group.

[00125] In certain embodiments, A is optionally substituted C_{4-6}alkylene, optionally substituted C_{4-6}alkenylene or optionally substituted C_{4-6}alkynylene, wherein the alkylene, alkenylene, or alkynylene group is optionally interrupted by one –O– group.

[00126] In certain embodiments, A is optionally substituted C_{4-6}alkylene optionally interrupted by one –O– group. In certain embodiments, A is optionally substituted C_{4-6}alkenylene optionally interrupted by one –O– group. In certain embodiments, A is optionally substituted C_{4-6}alkynylene optionally interrupted by one –O– group.

[00127] In certain embodiments, A is substituted with one or more groups selected from the group consisting ofhalogen, –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, and optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl.

[00128] In certain embodiments, A is substituted with =O.

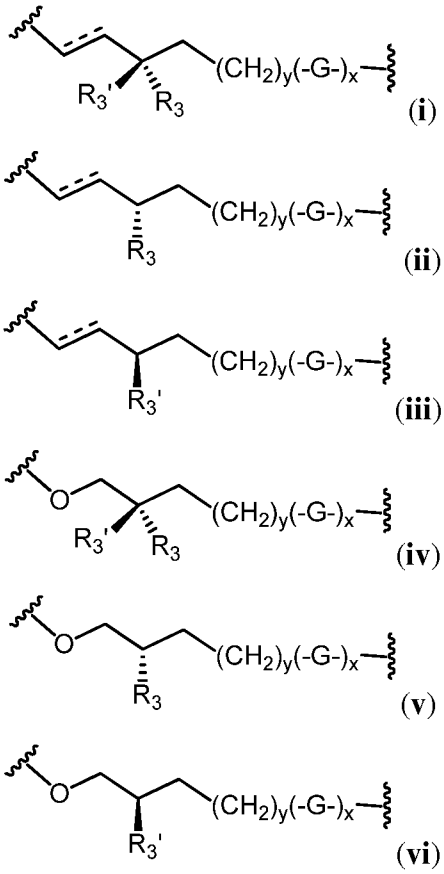
[00129] In certain embodiments, A is substituted with $-OC(=O)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$, wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl.

[00130] In certain embodiments, A is substituted with –OH or substituted hydroxyl.

[00131] In certain embodiments, A is substituted with substituted hydroxyl.

[00132] In certain embodiments, A is substituted with –OH.

[00133] In certain embodiments, A is of the Formula (**i**), (**ii**), (**iii**), (**iv**), (**v**), or (**vi**):



wherein each instance of ------ independently represents a single bond or a double bond, which can be in the *cis* or *trans* configuration;

each instance of R_3 and R_3' is hydrogen, halogen, –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$, wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, or R_3 and R_3' are joined to form =O;

G is –O– or –S–;

y is 0, 1, or 2; and

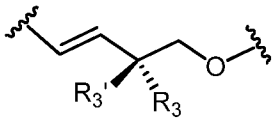
x is 0 or 1.

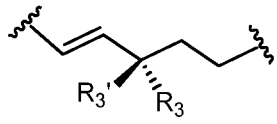
[00134] In certain embodiments, G is –O–. In certain embodiments, G is –S–.

[00135] In certain embodiments, ------of Formula (**i**), (**ii**), or (**iii**) represents a double bond in the *cis* configuration.

[00136] In certain embodiments, ------of Formula (**i**), (**ii**), or (**iii**) represents a double bond in the *trans* configuration.

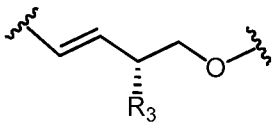
[00137] In certain embodiments, the group of the Formula (**i**) is of the formula:

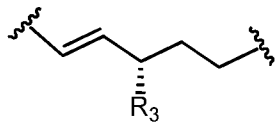


or


.

[00138] In certain embodiments, the group of the Formula (**ii**) is of the formula:

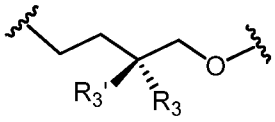


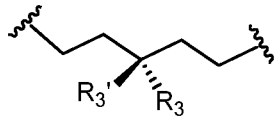
or


.

[00139] In certain embodiments, ------ of Formula (**i**), (**ii**), or (**iii**) represents a single bond.

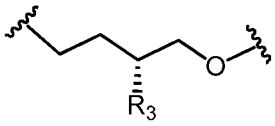
[00140] In certain embodiments, the group of the Formula (**i**) is of the formula:

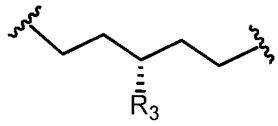


or


.

[00141] In certain embodiments, the group of the Formula (**ii**) is of the formula:



or


.

[00142] As generally defined above, each instance of R_3 and R_3' is independently hydrogen, halogen, –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl; or R_3 and R_3' are joined to form =O.

[00143] In certain embodiments, R_3 is hydrogen. In certain embodiments, R_3' is hydrogen. In certain embodiments, R_3 is hydrogen and R_3' is a non–hydrogen group. In certain embodiments, R_3' is hydrogen and R_3 is a non–hydrogen group. In certain embodiments, however, neither R_3 nor R_3' is hydrogen.

[00144] In certain embodiments, R_3 and R_3' are joined to form =O.

[00145] In certain embodiments, R_3 and R_3' are the same group. In certain embodiments, R_3 and R_3' are different groups.

[00146] In certain embodiments, R_3 is –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or

optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl. In certain embodiments, R_3 is $-O(CO)R_8$. In certain embodiments, R_3 is $-O(CO)R_8$, and R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, *e.g.*, optionally substituted C_{1-15}alkyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{1-8}alkyl, optionally substituted C_{1-6}alkyl, optionally substituted C_{1-5}alkyl, optionally substituted C_{1-4}alkyl, optionally substituted C_{1-3}alkyl, or optionally substituted C_{1-2}alkyl. In certain embodiments, R_3 is $-O(CO)R_8$, and R_8 is $-(CH_2)_qCH_3$ wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, or $-C(CH_3)_3$. In certain embodiments, R_3 is $-OH$ or substituted hydroxyl. In certain embodiments, R_3 is substituted hydroxyl. In certain embodiments, R_3 is $-OH$.

[00147] In certain embodiments, R_3' is $-OH$, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl. In certain embodiments, R_3' is $-O(CO)R_8$. In certain embodiments, R_3' is $-O(CO)R_8$, and R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, *e.g.*, optionally substituted C_{1-15}alkyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{1-8}alkyl, optionally substituted C_{1-6}alkyl, optionally substituted C_{1-5}alkyl, optionally substituted C_{1-4}alkyl, optionally substituted C_{1-3}alkyl, or optionally substituted C_{1-2}alkyl. In certain embodiments, R_3' is $-O(CO)R_8$, and R_8 is $-(CH_2)_qCH_3$, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, or $-C(CH_3)_3$. In certain embodiments, R_3' is $-OH$ or substituted hydroxyl. In certain embodiments, R_3' is substituted hydroxyl. In certain embodiments, R_3' is $-OH$.

[00148] In certain embodiments, R_3 is halogen, *e.g.*, selected from fluoro, chloro, bromo, and iodo. In certain embodiments, R_3' is halogen, *e.g.*, selected from fluoro, chloro, bromo, and iodo. In certain embodiments, R_3 is halogen and R_3' is halogen, *e.g.*, each independently selected from fluoro, chloro, bromo, and iodo. In certain embodiments, both R_3 and R_3' are fluoro.

[00149] In certain embodiments, y is 0; and x is 1. In certain embodiments, y is 0; and x is 0. In certain embodiments, y is 1; and x is 1. In certain embodiments, y is 1; and x is 0. In certain embodiments, y is 2; and x is 0. In certain embodiments, y is 2; and x is 1.

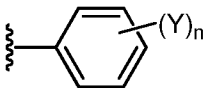
[00150] As defined generally above, B is hydrogen, optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, optionally substituted C_{6-10}aryl, optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, or optionally substituted C_{2-30}alkynyl.

[00151] In certain embodiments, B is hydrogen.

[00152] In certain embodiments, B is optionally substituted C_{1-30}alkyl. In certain embodiments, B is optionally substituted C_{2-30}alkenyl. In certain embodiments, B is optionally substituted C_{2-30}alkynyl.

[00153] In certain embodiments, B is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, *e.g.*, optionally substituted cyclohexyl. In certain embodiments, B is optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl. In certain embodiments, B is optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl. In certain embodiments, B is optionally substituted C_{6-10}aryl. In certain embodiments, B is optionally substituted C_6aryl (*i.e.*, phenyl). In certain embodiments, B is optionally substituted C_{10}aryl (*i.e.*, napthyl).

[00154] For example, in certain embodiments, B is an optionally substituted phenyl of the Formula (**viii**):



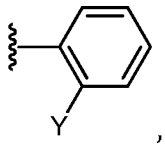
(**viii**)

wherein:

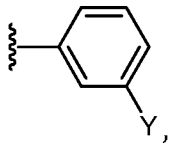
Y is selected from the group consisting of optionally substituted C_{1-10}alkyl, C_{1-10}perhaloalkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, halo, nitro, cyano, thiol, substituted thiol, hydroxyl, substituted hydroxyl, amino, monosubstituted amino, and disubstituted amino; and n is 0 or an integer of from 1 to 5, inclusive.

[00155] In certain embodiments, n is 0 or an integer from 1 to 3, inclusive.
In certain embodiments, n is 0 or an integer from 1 to 2, inclusive.
In certain embodiments, n is 0. In certain embodiments, n is 1. In certain embodiments, n is 2. In certain embodiments, n is 3.

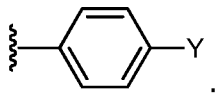
[00156] For example, in certain embodiments, wherein n is 1, the group of the Formula (**viii**) is of the formula:



,

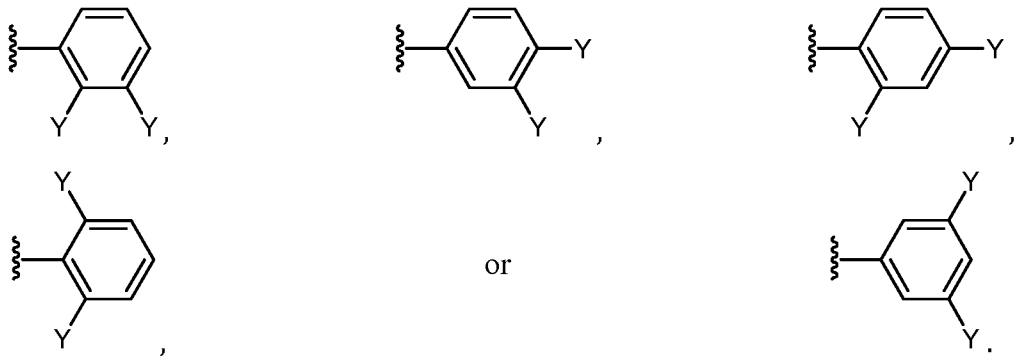


, or



.

[00157] In certain embodiments, wherein n is 2, the group of the Formula (**viii**) is of the formula:



[00158] In certain embodiments, Y is halo, *i.e.* selected from fluoro, iodo, bromo, or chloro. In certain embodiments Y is chloro. In certain embodiments Y is fluoro.

[00159] In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-10}alkyl or C_{1-10}perhaloalkyl.

[00160] In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-10}alkyl. In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-6}alkyl. In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-4}alkyl. In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-3}alkyl. In certain embodiments, Y is optionally substituted C_{1-2}alkyl. In certain embodiments, Y is $–CH_3$, $–CH_2F$, or $–CHF_2$.

[00161] In certain embodiments, Y is C_{1-10}perhaloalkyl. In certain embodiments, Y is C_{1-6}perhaloalkyl. In certain embodiments, Y is C_{1-4}perhaloalkyl. In certain embodiments, Y is C_{1-3}perhaloalkyl. In certain embodiments, Y is C_{1-2}perhaloalkyl. In certain embodiments, Y is $–CF_3$, $–CF_2Cl$, or $–CFCl_2$.

[00162] As generally defined above, Z is =O, =S, or $=NR_Z$, wherein R_Z is selected from hydrogen, an amino protecting group, –OH, substituted hydroxyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, or Z represents two hydrogen atoms.

[00163] In certain embodiments, Z is =O.

[00164] In certain embodiments, Z is =S.

[00165] In certain embodiments, Z is $=NR_Z$, wherein R_Z is selected from hydrogen, an amino protecting group, –OH, substituted hydroxyl, optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl, optionally substituted

C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl. In certain embodiments, Z is $=NR_Z$ and R_Z is hydrogen.

[00166] In certain embodiments, Z represents two hydrogen atoms.

[00167] As generally defined above, X is $-OR_4$, $-SR_4$, or $-N(R_4)_2$, wherein each instance of R_4 is independently hydrogen, optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, optionally substituted C_{2-30}alkynyl, $-C(=O)R_5$, or $-C(=O)OR_5$, wherein R_5 is optionally substituted C_{1-30}alkyl, optionally substituted C_{2-30}alkenyl, or optionally substituted C_{2-30}alkynyl, or two R_4 groups are joined to form an optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl ring.

[00168] In certain embodiments, X is $-OR_4$. In certain embodiments, X is $-OR_4$, and R_4 is hydrogen. In certain embodiments, X is $-OR_4$, and R_4 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00169] In certain embodiments, X is $-OR_4$, wherein R_4 is $-C(=O)R_5$, or $-C(=O)OR_5$.

[00170] In certain embodiments, X is $-OR_4$, and R_4 is $-C(=O)R_5$, and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00171] In certain embodiments, X is $-OR_4$, and R_4 is $-C(=O)OR_5$ and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-}

$_{6}$alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00172] In certain embodiments, X is $-SR_4$. In certain embodiments, X is $-SR_4$, and R_4 is hydrogen. In certain embodiments, X is $-SR_4$, and R_4 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00173] In certain embodiments, X is $-SR_4$, wherein R_4 is $-C(=O)R_5$, or $-C(=O)OR_5$.

[00174] In certain embodiments, X is $-SR_4$, and R_4 is $-C(=O)R_5$, and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00175] In certain embodiments, X is $-SR_4$, and R_4 is $-C(=O)OR_5$ and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00176] In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 group is hydrogen. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and neither of the two R_4 groups are hydrogen. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-}

$_{10}$alkynyl. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl. However, in certain embodiments, X is not –NH(iPr).

[00177] In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is $-C(=O)R_5$, or $-C(=O)OR_5$.

[00178] In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is $-C(=O)R_5$, and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00179] In certain embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and at least one R_4 is $-C(=O)OR_5$ and R_5 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, or optionally substituted C_{2-20}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-10}alkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, or optionally substituted C_{2-10}alkynyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, *e.g.*, C_{1-3}alkyl, C_{3-4}alkyl, or C_{4-6}alkyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkenyl, *e.g.*, C_{2-3}alkenyl, C_{3-4}alkenyl, or C_{4-6}alkenyl. In certain embodiments, R_5 is optionally substituted C_{2-6}alkynyl, *e.g.*, C_{2-3}alkynyl, C_{3-4}alkynyl, or C_{4-6}alkynyl.

[00180] In other embodiments, X is $-N(R_4)_2$ and the two R_4 groups are joined to form an optionally substituted 3–8–membered–heterocyclyl or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl ring.

[00181] In certain embodiments, wherein X is $-OR_4$, $-SR_4$, or $-N(R_4)_2$, any one of R_4 or R_5 is optionally substituted C_{1-30}alkyl (*e.g.*, C_{1-10}alkyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-3}alkyl, C_{7-30}alkyl, C_{10-30}alkyl, C_{7-25}alkyl, C_{10-25}alkyl, C_{15-25}alkyl). In certain embodiments, any one of R_4 or R_5 is optionally substituted C_{2-30}alkenyl (*e.g.*, C_{2-10}alkenyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-3}alkenyl, C_{7-30}alkenyl, C_{10-30}alkenyl, C_{7-25}alkenyl, C_{10-25}alkenyl, C_{15-25}alkenyl). In certain embodiments, any one of R_4 or R_5 is optionally substituted C_{2-30}alkynyl (*e.g.*, C_{2-10}alkynyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-3}alkynyl, C_{7-30}alkynyl, C_{10-30}alkynyl, C_{7-25}alkynyl, C_{10-25}alkynyl, C_{15-25}alkynyl).

[00182] In any of the above embodiments, when R_4 or R_5 are defined as a C_{7-30}alkyl or C_{7-30}alkenyl groups, such groups may also be referred to as "lipid tails." Lipid tails present in these lipid groups can be saturated and unsaturated, depending on whether or not the lipid tail comprises double bonds. The lipid tail can also comprise different lengths, often categorized as medium (*i.e.*, with tails between 7–12 carbons, *e.g.*, C_{7-12} alkyl or C_{7-12} alkenyl), long (*i.e.*, with tails greater than 12 carbons and up to 22 carbons, *e.g.*, C_{13-22} alkyl or C_{13-22} alkenyl), or very long (*i.e.*, with tails greater than 22 carbons, *e.g.*, C_{23-30} alkyl or C_{23-30} alkenyl).

[00183] Exemplary unsaturated lipid tails include, but are not limited to:

Myristoleic $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$,

Palmitoliec $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$,

Sapienic $-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$,

Oleic $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$,

Linoleic $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,

α–Linolenic $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,

Arachinodonic $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$,

Eicosapentaenoic $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$,

Erucic $-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, and

Docosahexaenoic $-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH–CH_2CH_3$.

[00184] Exemplary saturated lipid tails include, but are not limited to:

Lauric $-(CH_2)_{10}CH_3$,

Myristic $-(CH_2)_{12}CH_3$,

Palmitic $-(CH_2)_{14}CH_3$,

Stearic $-(CH_2)_{16}CH_3$,

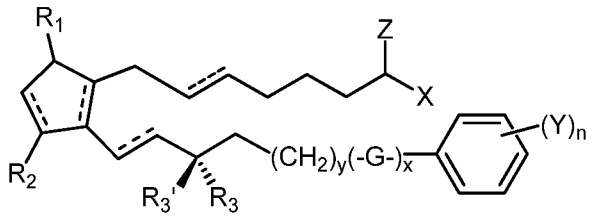
Arachidic $-(CH_2)_{18}CH_3$,

Behenic $-(CH_2)_{20}CH_3$,

Lignoceric $-(CH_2)_{22}CH_3$, and

Cerotic $-(CH_2)_{24}CH_3$.

[00185] In certain embodiments of Formula (**I**), the compound is of Formula (**I–a**):



(**I–a**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein;

each instance of ------ independently represents a single bond or a double bond which can be in the *cis* or *trans* configuration;

each instance of R_3 and R_3' is independently hydrogen, halogen, –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl,or R_3 and R_3' are joined to form =O;

Y is selected from the group consisting of optionally substituted C_{1-10}alkyl, C_{1-10}perhaloalkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, halo, nitro, cyano, thiol, substituted thiol, hydroxyl, substituted hydroxyl, amino, monosubstituted amino, and disubstituted amino;

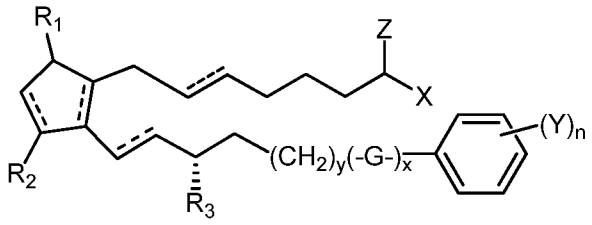
G is –O– or –S–;

y is 0, 1, or 2;

x is 0 or 1; and

n is 0 or an integer of from 1 to 5, inclusive.

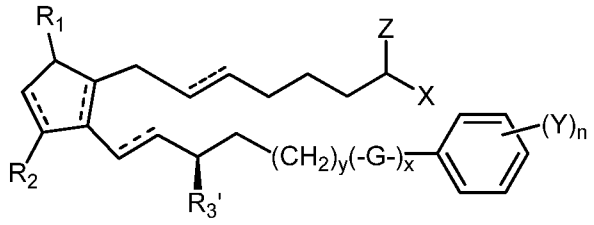
[00186] In certain embodiments of Formula (**I–a**), wherein R_3' is hydrogen, the compound is of Formula (**I–b**):



(**I–b**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00187] In certain embodiments of Formula (**I–a**), wherein R_3 is hydrogen, the compound is of Formula (**I–c**):

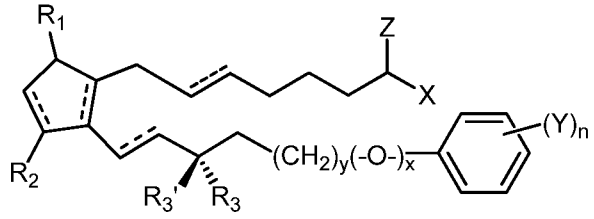


(**I–c**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00188] In certain embodiments, G is –O–. In certain embodiments, G is –S–.

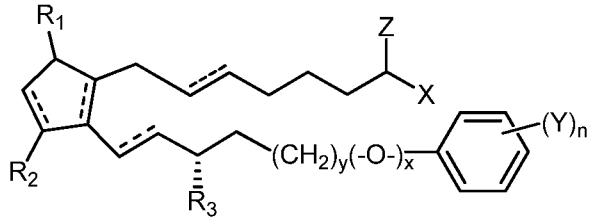
[00189] In certain embodiments of Formula (**I–a**), wherein G is –O–, provided is a compound of Formula (**I–a1**):



(**I–a1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

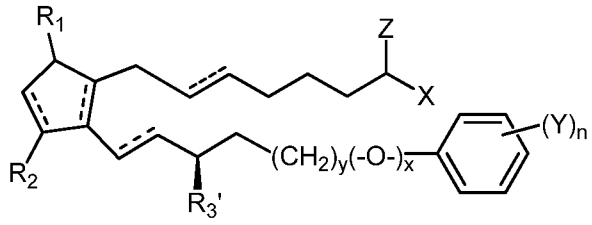
[00190] In certain embodiments of Formula (**I–b**), wherein G is –O–, the compound is of Formula (**I–b1**):



(**I–b1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

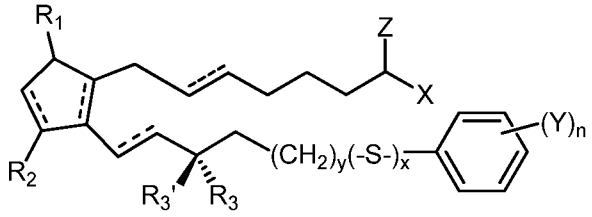
[00191] In certain embodiments of Formula (**I–c**), wherein G is –O–, the compound is of Formula (**I–c1**):



(**I–c1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

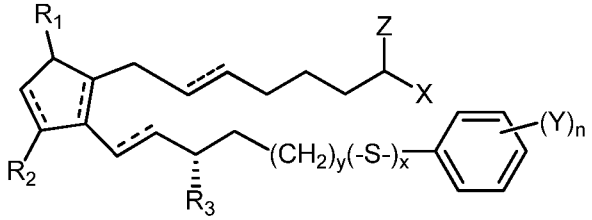
[00192] In certain embodiments of Formula (**I–a**), wherein G is –S–, provided is a compound of Formula (**I–a2**):



(**I–a2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein; wherein ======, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

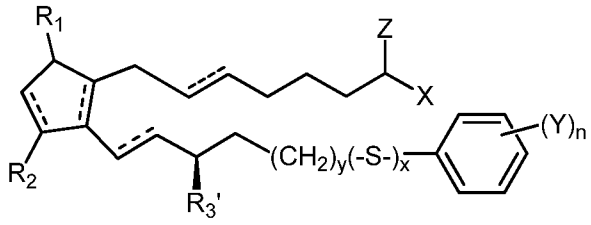
[00193] In certain embodiments of Formula (**I–b**), wherein G is –S–, the compound is of Formula (**I–b2**):



(**I–b2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

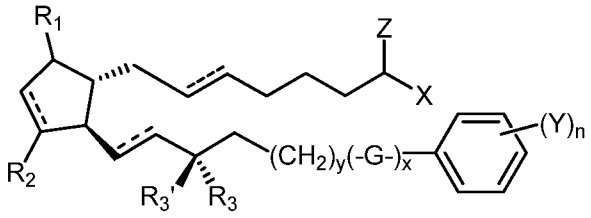
[00194] In certain embodiments of Formula (**I–c**), wherein G is –S–, the compound is of Formula (**I–c2**):



(**I–c2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

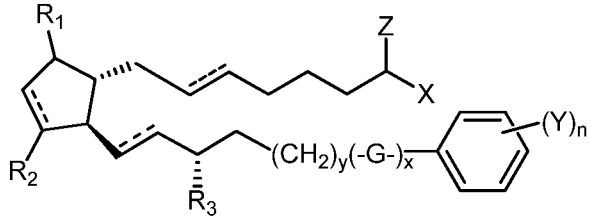
[00195] In certain embodiments, the compound of Formula (**I–a**) has the following stereochemistry, also referred to herein as a compound of Formula (**I–d**):



(**I–d**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, G, X, y, x, and n are as defined herein.

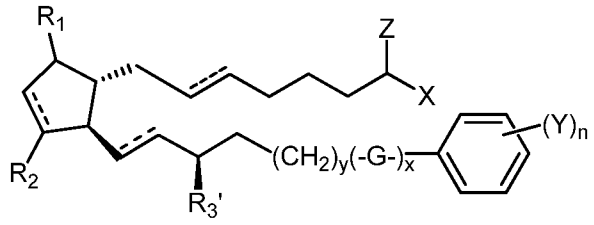
[00196] In certain embodiments of Formula (**I–d**), wherein R_3' is hydrogen, the compound is of Formula (**I–e**):



(**I–e**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00197] In certain embodiments of Formula (**I–d**), wherein R_3 is hydrogen, the compound is of Formula (**I–f**):

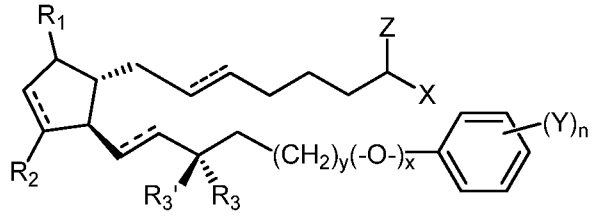


(**I–f**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3' Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00198] In certain embodiments, G is –O–. In certain embodiments, G is –S–.

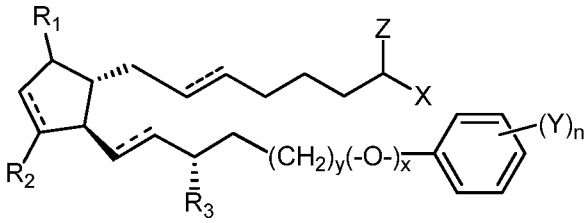
[00199] In certain embodiments of Formula (**I–d**), wherein G is –O–, the compound is of Formula (**I–d1**):



(**I–d1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

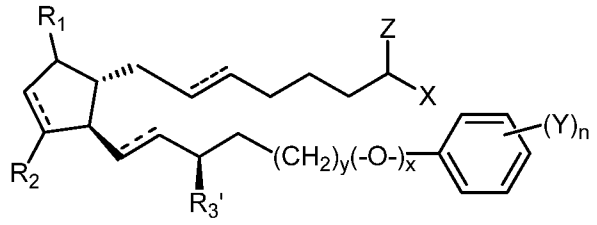
[00200] In certain embodiments of Formula (**I–e**), wherein G is –O–, the compound is of Formula (**I–e1**):



(**I–e1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

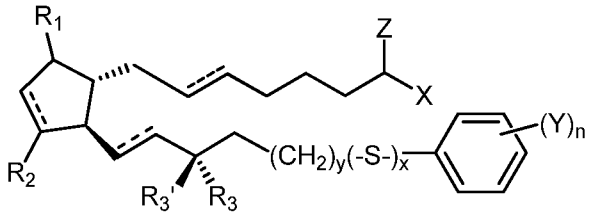
[00201] In certain embodiments of Formula (**I–f**), wherein G is –O–, the compound is of Formula (**I–f1**):



(**I–f1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

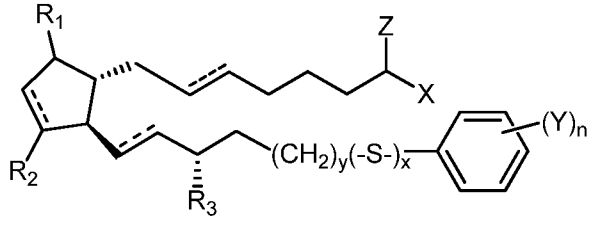
[00202] In certain embodiments of Formula (**I–d**), wherein G is –S–, the compound is of Formula (**I–d2**):



(**I–d2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, R_3', Z, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

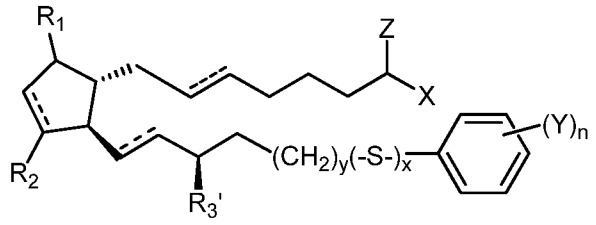
[00203] In certain embodiments of Formula (**I–e**), wherein G is –S–, the compound is of Formula (**I–e2**):



(**I–e2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3, Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

[00204] In certain embodiments of Formula (**I–f**), wherein G is –S–, the compound is of Formula (**I–f2**):

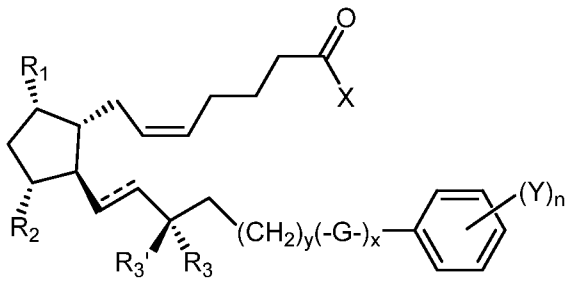


(**I–f2**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ======, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

[00205] In certain embodiments, Z is =O. In certain embodiments, each ====== represents a single bond. In certain embodiments, each endocyclic ======represents a single bond. In certain embodiments at least one exocyclic ====== represents a *cis*-double bond. In certain embodiments, each instance of R_1 and R_2 is –OH. In certain embodiments, each instance of R_1 and R_2 is $-O(CO)R_6$. In certain embodiments, one of R_1 and R_2 is –OH, and the other one is $-O(CO)R_6$. In certain embodiments, one of R_3 and R_3' is $-O(CO)R_8$, and the other is hydrogen. In certain embodiments, R_1 is –OH, R_2 is $-O(CO)R_6$, one of R_3 and R_3' is –OH, and the other is hydrogen. In certain embodiments, R_2 is –OH, R_1 is $-O(CO)R_6$, one of R_3 and R_3' is –OH, and the other is hydrogen. In certain embodiments, each of R_1 and R_2 is –OH, and one of R_3 and R_3' is $-O(CO)R_8$, and the other is hydrogen. In certain embodiments, each instance of R_1 and R_2 is $-O(CO)R_6$, and one of R_3 and R_3' is $-O(CO)R_8$, and the other is hydrogen. In certain embodiments, $-O(CO)R_6$ and $-O(CO)R_8$ attached to the compound are the same group. In certain embodiments, $-O(CO)R_6$ and $-O(CO)R_8$ attached to the compound are different groups.

[00206] In certain embodiments of Formula (**I-d**), wherein Z is =O, each endocyclic ======represents a single bond, and at least one exocyclic ====== represents a *cis*-double bond, provided is a compound of Formula (**I–d3**) having the following stereochemistry:

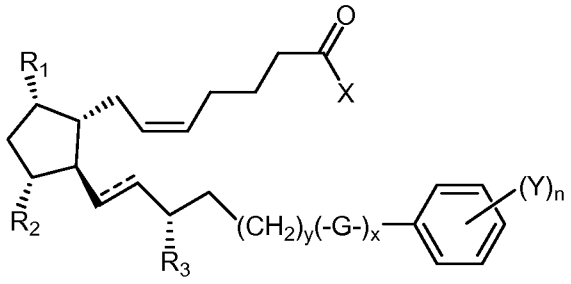


(**I–d3**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer,

isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

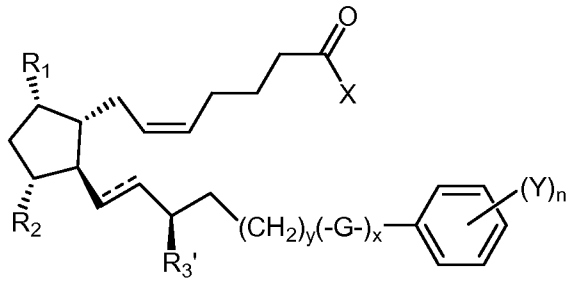
[00207] In certain embodiments of Formula (**I-e**), wherein Z is =O, each endocyclic ------represents a single bond, and at least one exocyclic ------ represents a *cis*-double bond, provided is a compound of Formula (**I–e3**) having the following stereochemistry:



(**I–e3**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3, G, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

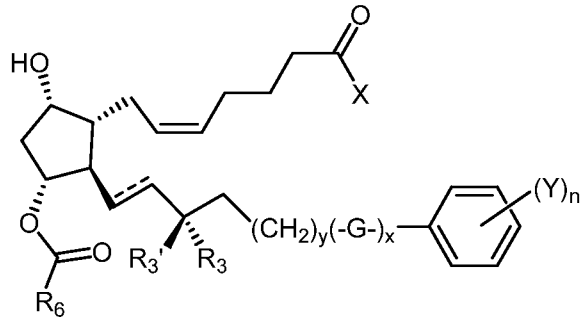
[00208] In certain embodiments of Formula (**I-f**), wherein Z is =O, each endocyclic ------represents a single bond, and at least one exocyclic ------ represents a *cis*-double bond, provided is a compound of Formula (**I–f3**) having the following stereochemistry:



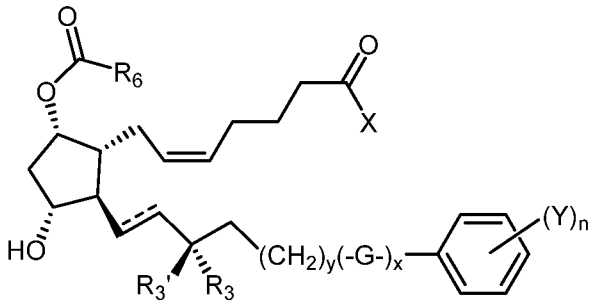
(**I–f3**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3', G, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

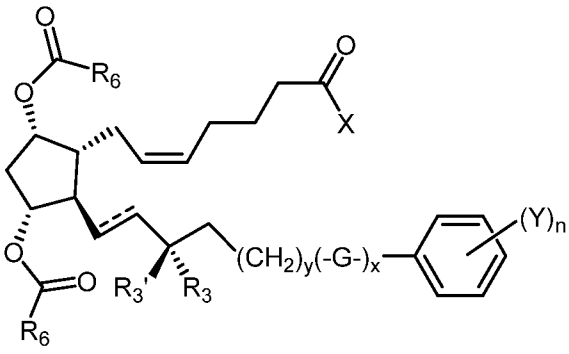
[00209] In certain embodiments of Formula (**I-d3**), wherein R_1 is –OH and R_2 is $-O(CO)R_6$, or wherein R_2 is –OH and R_1 is $-O(CO)R_6$, or wherein both R_1 and R_2 are $-O(CO)R_6$, provided is a compound of Formula (**I–d4**), (**I–d5**), and (**I-d6**) having the following stereochemistry:



(**I–d4**),



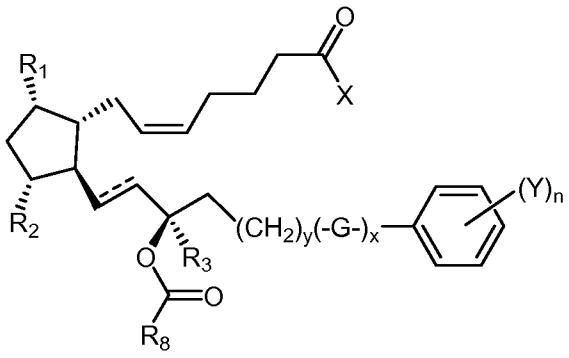
(**I–d5**),



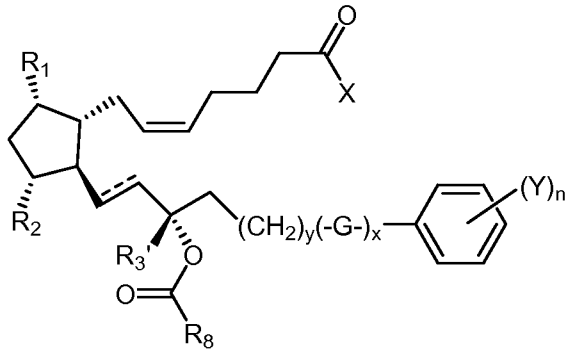
(**I–d6**),

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00210] In certain embodiments of Formula (**I-d3**), wherein R_3 is $-O(CO)R_8$ or R_3' is $-O(CO)R_8$, provided is a compound of Formula (**I–d7**) and (**I-d8**) having the following stereochemistry:



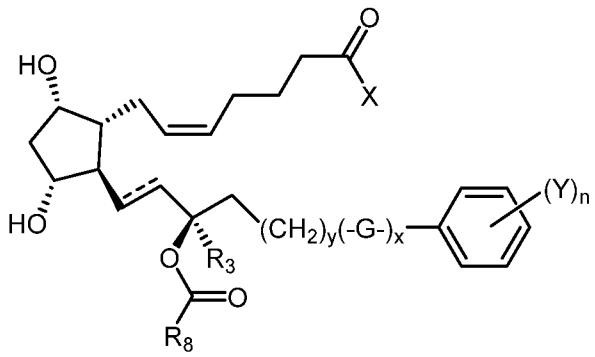
(**I–d7**),



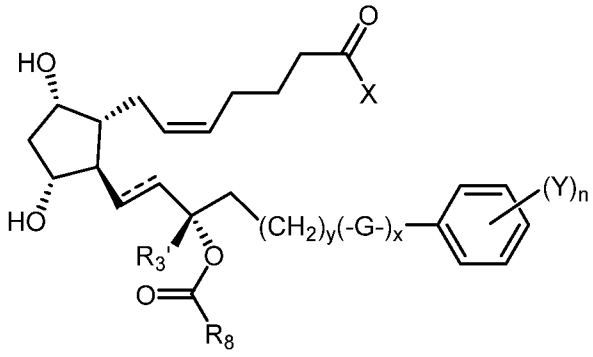
(**I–d8**),

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00211] In certain embodiments of Formula (**I-d3**), wherein R_1 and R_2 are each -OH and R_3 is $-O(CO)R_8$, or wherein R_1 and R_2 are each -OH and R_3' is $-O(CO)R_8$, provided is a compound of Formula (**I–d9**) and (**I-d10**) having the following stereochemistry:



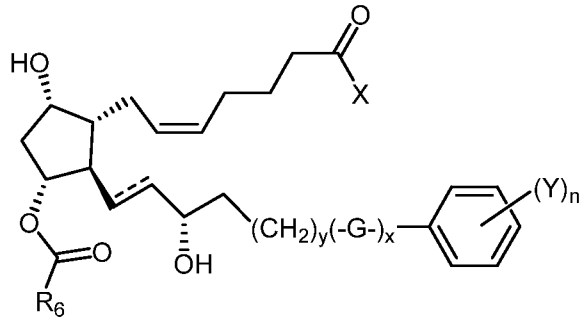
(**I–d9**),



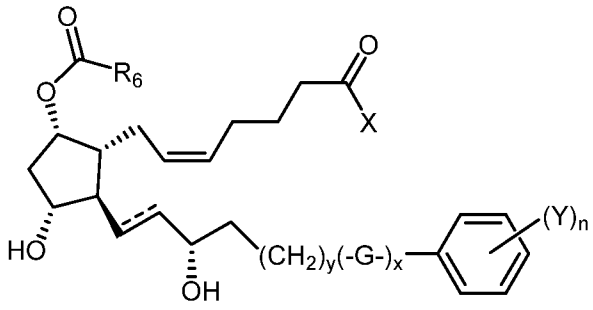
(**I–d10**),

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_3, R_3', R_8, G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

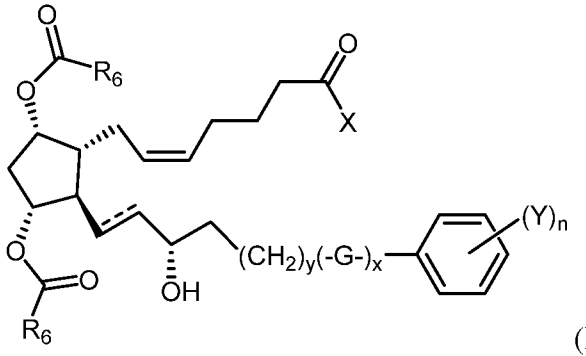
[00212] In certain embodiments of Formula (**I–e3**), wherein R_1 is –OH and R_2 is $-O(CO)R_6$, or wherein R_2 is –OH and R_1 is $-O(CO)R_6$, or wherein both R_1 and R_2 are $-O(CO)R_6$, and R_3' is hydrogen and R_3 is –OH, provided is a compound of Formula (**I–d11**), (**I–d12**), and (**I-d13**) having the following stereochemistry:



(**I–d11**),



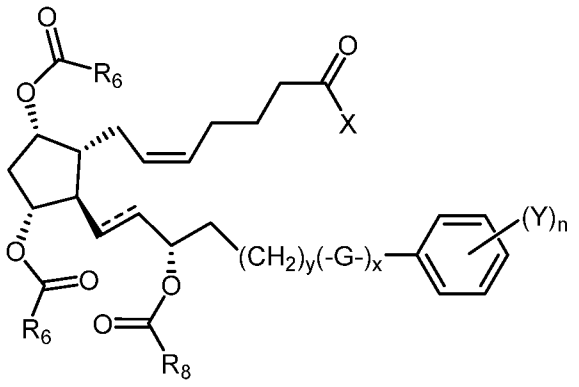
(**I–d12**),



(**I–d13**),

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_6, R_3, R_3', G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00213] In certain embodiments of Formula (**I-d8**), wherein each of R_1 and R_2 are $-O(CO)R_6$ and R_3' is hydrogen, provided is a compound of Formula (**I–d14**) having the following stereochemistry:

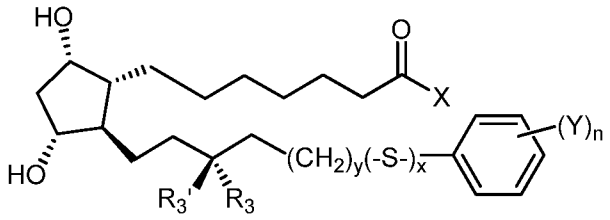


(**I–d14**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer,

isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_6, R_8, G, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

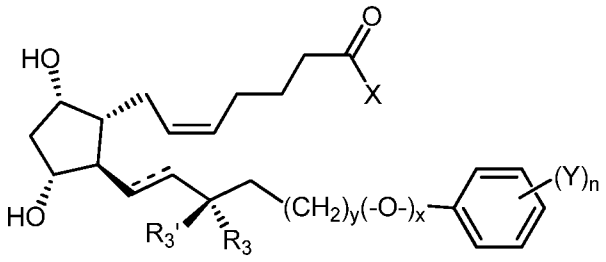
[00214] In certain embodiments of Formula (**I-d2**), wherein Z is =O, each instance of R_1 and R_2 is –OH, and each ------ represents a single bond, provided is a compound of Formula (**I-g**):



(**I-g**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein X, Y, R_3, R_3', y, x, and n are as defined herein.

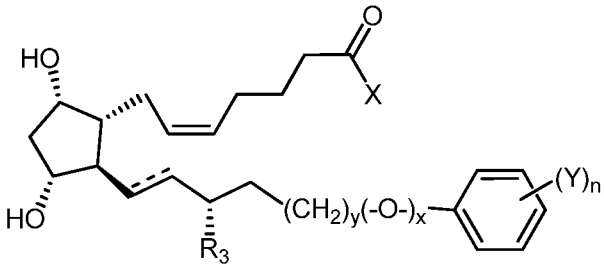
[00215] In certain embodiments of Formula (**I-d1**), wherein each instance of R_1 and R_2 is –OH, and Z is =O, provided is a compound of Formula (**I–h**):



(**I–h**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_3, R_3', Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00216] In certain embodiments of Formula (**I-h**), wherein R_3' is hydrogen, provided is a compound of Formula (**I-i**):

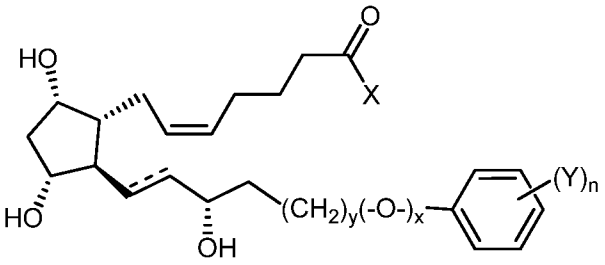


(**I-i**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_3,Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00217] In certain embodiments of Formula (**I–i**), wherein R_3 is –OH, provided is a

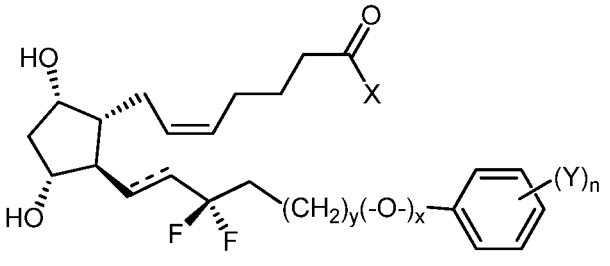
compound of Formula (**I–j**):



(**I–j**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein Y, X, y, x, and n are as defined herein.

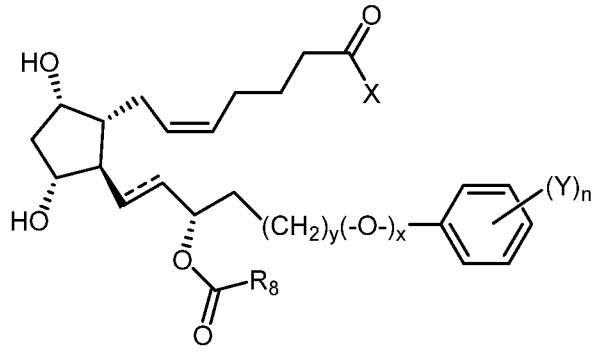
[00218] In certain embodiments of Formula (**I–h**), wherein R_3 is F and R_3' is F, provided is a compound of Formula (**I–k**):



(**I–k**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

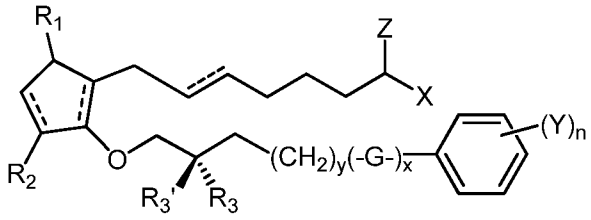
[00219] In certain embodiments of Formula (**I–i**), wherein R_3 is $-O(CO)R_8$, provided is a compound of Formula (**I–j**):



(**I–j**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_8, Y, X, y, x, and n are as defined herein.

[00220] In certain embodiments of Formula (**I**), the compound of Formula (**I–l**):



(**I–l**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein;

each instance of ------ independently represents a single bond or a double bond which can be in the *cis* or *trans* configuration;

each instance of R_3 and R_3' is independently hydrogen, halogen, –OH, substituted hydroxyl, or $-O(CO)R_8$, wherein R_8 is optionally substituted C_{1-20}alkyl, optionally substituted C_{2-20}alkenyl, optionally substituted C_{2-20}alkynyl, or $-(CH_2)_mR_9$ wherein m is 0 or an integer between 1–10, inclusive, and R_9 is optionally substituted C_{3-7}carbocyclyl, optionally substituted C_{6-10}aryl, or optionally substituted 5–14–membered–heteroaryl, or R_3 and R_3' are joined to form =O;

Y is selected from the group consisting of optionally substituted C_{1-10}alkyl, C_{1-10}perhaloalkyl, optionally substituted C_{2-10}alkenyl, optionally substituted C_{2-10}alkynyl, halo, nitro, cyano, thiol, substituted thiol, hydroxyl, substituted hydroxyl, amino, monosubstituted amino, and disubstituted amino;

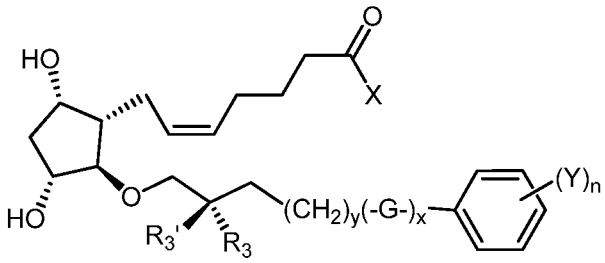
G is –O– or –S–;

y is 0, 1, or 2;

x is 0 or 1; and

n is 0 or an integer of from 1 to 5, inclusive.

[00221] In certain embodiments of Formula (**I-l**), wherein Z is =O, and R_1 and R_2 are each –OH, provided is a compound of Formula (**I-m**):

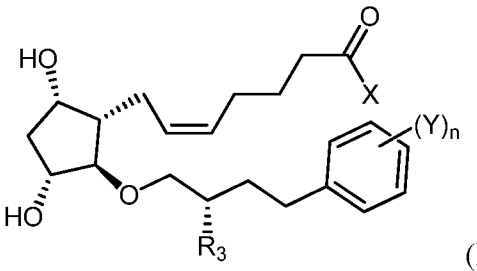


(**I-m**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined

herein.

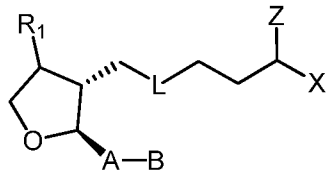
[00222] In certain embodiments of Formula (**I-m**), wherein R_3' is hydrogen, y is 2 and x is 0, provided is a compound of Formula (**I-n**):



(**I-n**)

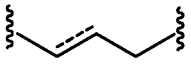
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein.

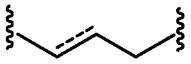
[00223] As generally defined above, in certain embodiments, provided is a compound of Formula (**II**):

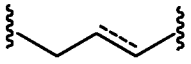


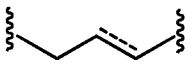
(**II**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof, wherein A, B, X, Z, L, and R_1 are as defined herein are as defined herein.

[00224] In certain embodiments, L is a group of the formula  wherein ------ represents a single bond.

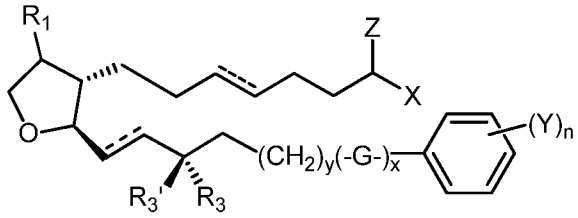
[00225] In certain embodiments, L is a group of the formula  wherein ------ represents a double bond which can be in the *cis* or *trans* configuration. In certain embodiments, the double bond is in the *cis* configuration. In certain embodiments, the double bond is in the *trans* configuration

[00226] In certain embodiments, L is a group of the formula  wherein ------ represents a single bond.

[00227] In certain embodiments, L is a group of the formula  wherein ------ represents a double bond which can be in the *cis* or *trans* configuration. In certain embodiments, the double bond is in the *cis* configuration. In certain embodiments, the double

bond is in the *trans* configuration

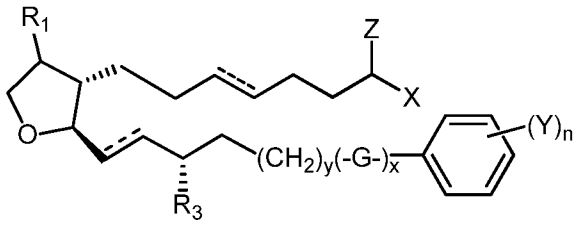
[00228] In certain embodiments of Formula (**II**), the compound of Formula (**II–a**):



(**II–a**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof, wherein ------, R_1, Z, X, Y, G, R_3, R_3', y, x, and n are as defined herein.

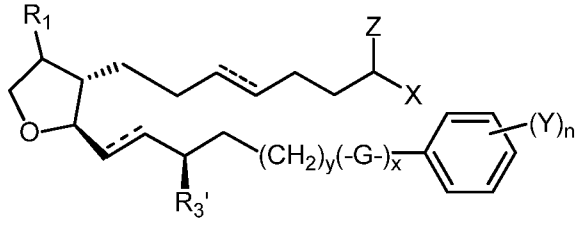
[00229] In certain embodiments of Formula (**II–a**), wherein R_3' is hydrogen, the compound is of Formula (**II–b**):



(**II–b**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_3, Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00230] In certain embodiments of Formula (**II–a**), wherein R_3 is hydrogen, the compound is of Formula (**II–c**):

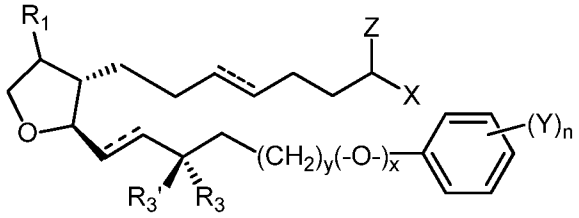


(**II–c**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, G, y, x, and n are as defined herein.

[00231] In certain embodiments, G is –O–. In certain embodiments, G is –S–.

[00232] In certain embodiments of Formula (**II–a**), wherein G is –O–, provided is a compound of Formula (**II–a1**):



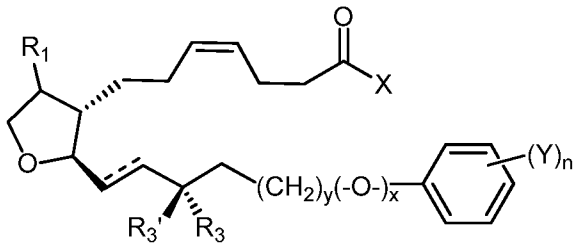
(**II–a1**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein R_1, R_2, Z, and X are as defined herein; wherein ------, R_1, R_2, R_3', Z, X, Y, y, x, and n are as defined herein.

[00233] In certain embodiments, Z is =O.

[00234] In certain embodiments at least one exocyclic ------ represents a *cis*-double bond.

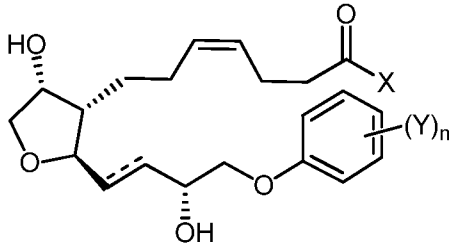
[00235] For example, in certain embodiments of Formula (**II-a1**), wherein Z is =O, provided is a compound of Formula (**II–d**):



(**II–d**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, R_1, R_3, R_3', Y, X, y, x, and n are as defined herein.

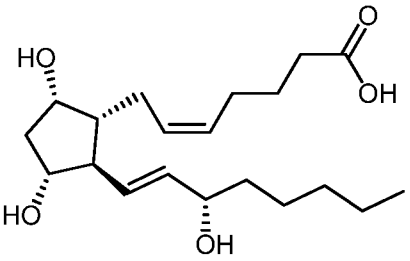
[00236] In certain embodiments of Formula (**II-d**), wherein R_1 is OH, R_3' is hydrogen, R_3 is –OH, y is 0, and x is 1, provided is a compound of Formula (**II-e**):



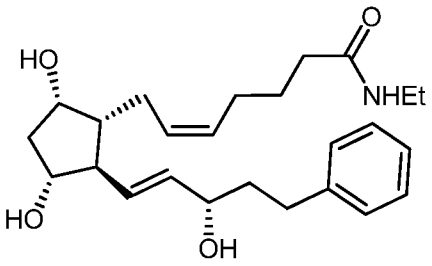
(**II-e**)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof; wherein ------, Y, X, and n are as defined herein.

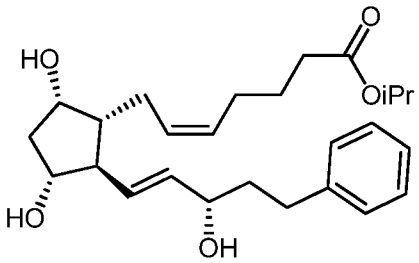
[00237] Exemplary compounds of Formula (**I**) include, but are not limited to:



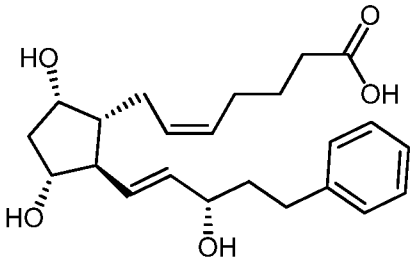
referred to herein as Prostaglandin F2α;



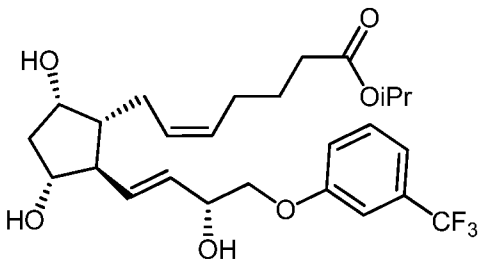
also referred to herein as bimatoprost;



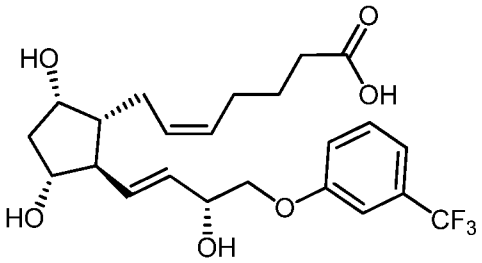
also referred to herein as bimatoprost isopropyl ester;



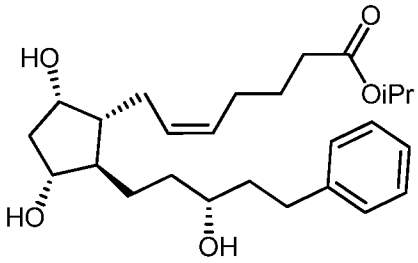
also referred to herein as bimatoprost free acid;



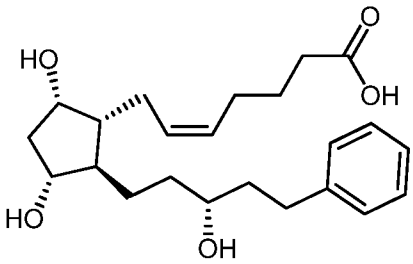
also referred to herein as travoprost;



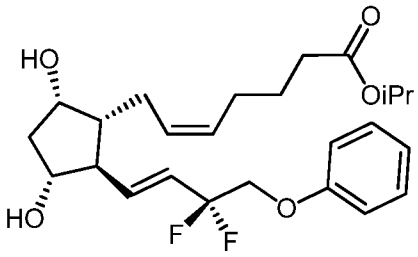
also referred to herein as travoprost free acid or fluprostenol;



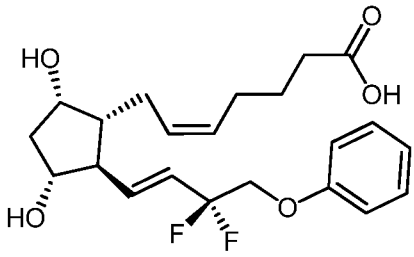
also referred to herein as latanoprost;



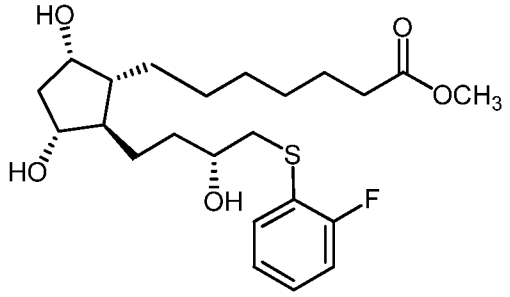
also referred to herein as latanoprost free acid;



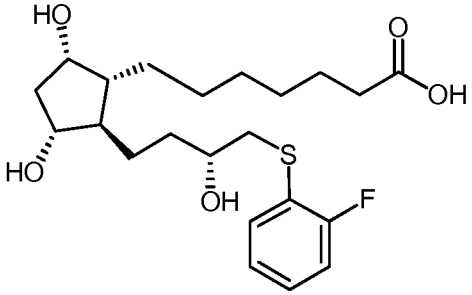
also referred to herein as tafluprost;



also referred to herein as tafluprost free acid or AFP-172;

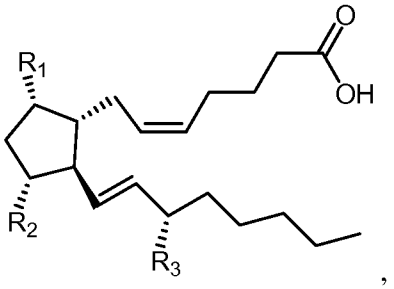


also referred to herein as CAY10509;

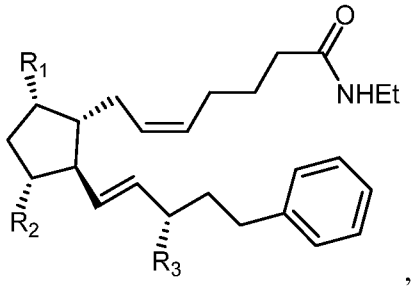


also referred to herein as CAY10509 free acid;

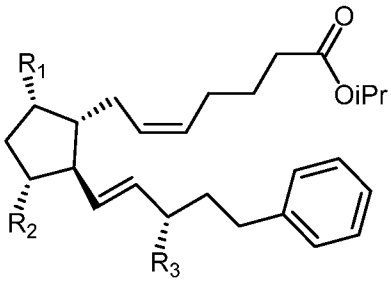
and 9-, 11-, and/or 15-ester derivatives (*e.g.*, prodrugs) of the above, *e.g.*, of formula:



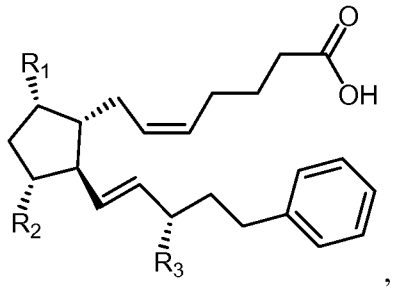
,



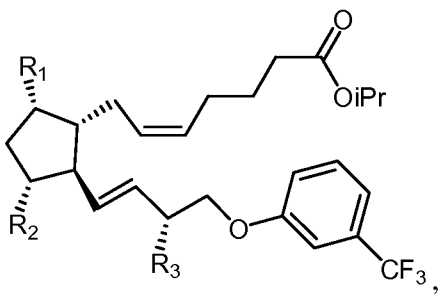
,



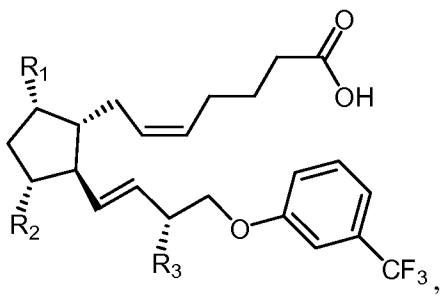
,



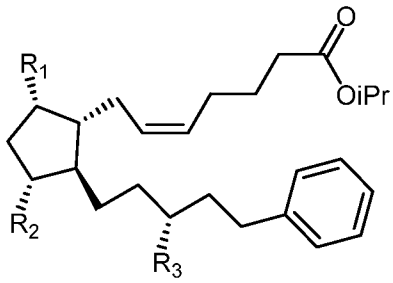
,

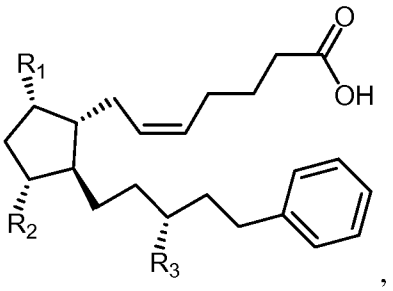


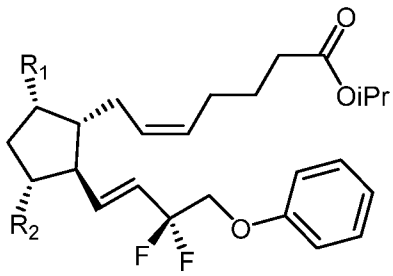
,

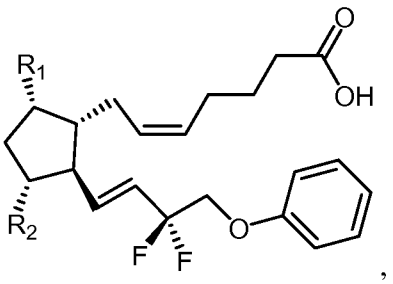


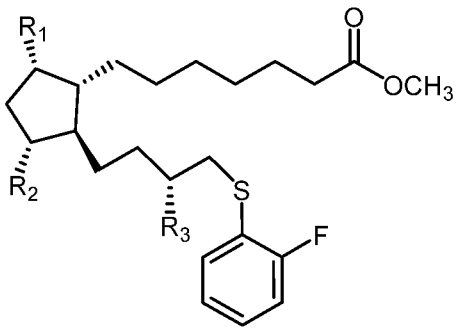
,

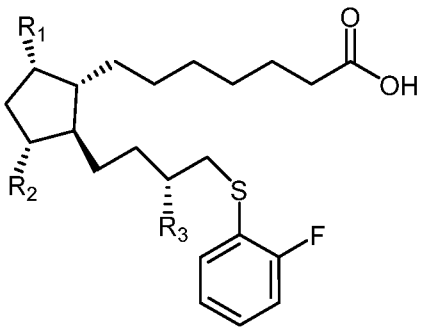


,


,


,


,


, and


,

wherein:

R_1 is –O(CO)R_6 and R_2 is –OH, or

R_1 is –OH, R_2 is –O(CO)R_6, or

R_1 is –OH, R_2 is –OH, and R_3 is –O(CO)R_8, or

R_1 is –OH, R_2 is –O(CO)R_6, and R_3 is –OH, or

R_1 is –O(CO)R_6, R_2 is –O(CO)R_6, and R_3 is –OH, or

R_1 is –O(CO)R_6, R_2 is -OH, and R_3 is –O(CO)R_8, or

R_1 is –OH, R_2 is –O(CO)R_6, and R_3 is –O(CO)R_8, or

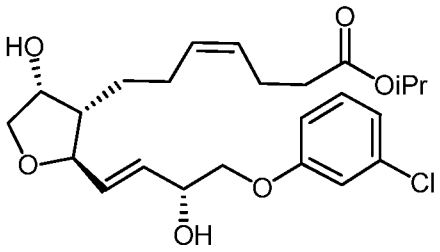
R_1 is –O(CO)R_6, R_2 is –O(CO)R_6, and R_3 is –O(CO)R_8,

wherein R_6 and R_8 are as defined herein, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, R_8 is $–(CH_2)_qCH_3$ wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, or $–C(CH_3)_3$. In certain embodiments, R_6 is –

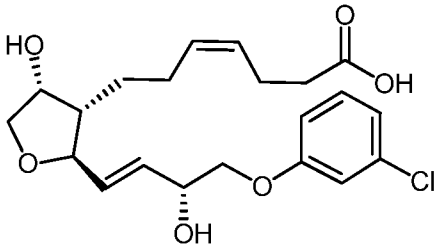
$(CH_2)_rCH_3$, wherein r is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2C(CH_3)_3$, or $–C(CH_3)_3$.

[00238] In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of latanoprost, latanoprost free acid, tafluprost, tafluprost free acid, travoprost, fluprostenol, bimatoprost, bimatoprost free acid, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of latanoprost, latanoprost free acid, tafluprost, tafluprost free acid, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of latanoprost and pharmaceutically acceptable hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of latanoprost free acid and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is latanoprost. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of tafluprost and pharmaceutically acceptable hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is selected from the group consisting of tafluprost free acid and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) is tafluprost.

[00239] Exemplary compounds of Formula (**II**) include, but are not limited to,

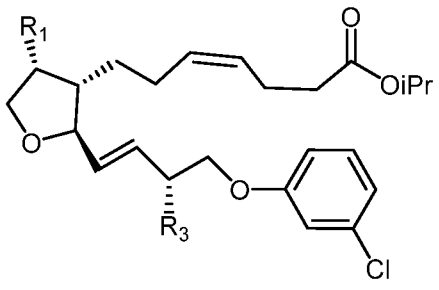


also referred to as AL-12182;

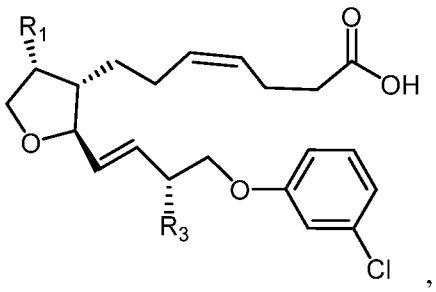


also referred to as AL-12182 free acid;

and ester derivatives (*e.g.,* prodrugs) of the above, *e.g.,* of formula:



and



,

wherein:

R_1 is –OH and R_3 is $-O(CO)R_8$, or

R_1 is $-O(CO)R_6$, and R_3 is –OH, or

R_1 is $-O(CO)R_6$, and R_3 is $-O(CO)R_8$,

wherein R_6 and R_8 are as defined herein, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, R_8 is $-(CH_2)_qCH_3$, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, or $-C(CH_3)_3$. In certain embodiments, R_6 is $-(CH_2)_rCH_3$, wherein r is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, or $-C(CH_3)_3$.

[00240] In certain embodiments, the compound of Formula (**I**) or (**II**) is a prodrug of any one of the compounds described herein. Exemplary prodrugs include esters, amides, and/or thioamides of the parent free acid, and compounds wherein a hydroxyl group on the parent compound (*e.g.,* a pentacyclic hydroxyl group R_1 and/or R_2 or the hydroxyl group at the R_3 and/or R_3' position) is esterified, *e.g.,* 9-, 11-, and/or 15-ester derivatives as described herein, *e.g.,* wherein the ester at said position is a C_{1-6} ester, *e.g.,* 9-propionyl bimatoprost, 11-propionyl bimatoprost, 15-propionyl bimatoprost, 9-butyryl bimatoprost, 11-butyryl bimatoprost, 15-butyryl bimatoprost, and the like.

Compositions and Formulations

[00241] In certain embodiments, the present invention provides compositions for

topical admininstration of a composition comprising a PFPRA compound, as described herein, and a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate). Compositions, as used herein, encompass pharmaceutical compositions as well as cosmetic compositions.

[00242] In certain embodiments, the composition comprises a PFPRA compound, fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), and an ointment base. In some embodiments, the composition further comprises an organic alcohol, *e.g.,* methanol, ethanol, propanol, isopropanol, 1,3-butanediol, ethylene glycol, or propylene glycol. In certain embodiments, the organic alcohol is propylene glycol. In certain embodiments, the composition comprises latanoprost, isopropyl myristate, and an ointment base. In certain embodiments, the composition comprises tafluoprost, isopropyl myristate, and an ointment base. In certain embodiments, the composition consists essentially of the above-recited components. In certain embodiments, the composition is not irritating to the skin. In certain embodiments, the composition is sterile, endotoxin-free or essentially endotoxin-free, ophthalmic, and/or ophthalmically compatible.

[00243] Kalayoglu (PCT/US2012/021692; WO2012/099942) teaches certain formulations for systemic (transdermal) delivery of a PFPRA to the bloodstream. These include two emulsions (Lipoderm or pluronic lecithin organogel). Emulsions are challenging to manufacture and susceptible to phase separation; *e.g.,* for example, pluronic lecithin organogel is prone to phase separation at temperatures of about 5°C or below. Thus, in some embodiments, the composition is a non-emulsion, *i.e.,* is not an emulsion. In some embodiments, the composition in a non-emulsion comprising a PFPRA compound, fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), and an ointment base. In some embodiments, the composition is a non-emulsion comprising a PFPRA compound, fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate), an organic alcohol, and an ointment base.

[00244] In some embodiments, the PFPRA compound is a compound of Formula (**I**) or (**II**), or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof. In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost, tafluprost, travoprost, or bimatoprost, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, polymorph, tautomer, isotopically enriched derivative, or prodrug thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is selected from the group consisting of latanoprost, latanoprost free acid, tafluprost, tafluprost free acid, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is selected from the group consisting of latanoprost and

pharmaceutically acceptable hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is selected from the group consisting of latanoprost free acid and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is selected from the group consisting of tafluprost and pharmaceutically acceptable hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is selected from the group consisting of tafluprost free acid and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, stereoisomers, polymorphs, tautomers, isotopically enriched derivatives, and prodrugs thereof. In certain embodiments, the PFPRA compound is latanoprost. In certain embodiments, the PFPRA compound is tafluprost. In certain embodiments, the PFPRA compound hydrolyzes to an active metabolite (*e.g.*, the free acid of latanoprost, tafluprost, travoprost, or bimatoprost) upon administration to the skin.

[00245] In some embodiments, the final concentration of the PFPRA compound provided in the composition is between about 0.0001 percent and about 1 percent (by weight). In some embodiments, the final concentration is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00246] In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost and the final concentration of latanoprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, about 0.05 and about 5 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive.

[00247] In some embodiments, the PFPRA compound is tafluprost and the final concentration of tafluprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5

percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, about 0.05 and about 5 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00248] In some embodiments, the final concentration of the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 1 percent to about 20 percent by weight, inclusive. In some embodiments, the final concentration is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, inclusive. In certain embodiments, the final concentration of the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20 percent by weight. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00249] In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost; the final concentration of latanoprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, about 0.05 and about 5 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00250] In some embodiments, the PFPRA compound is tafluprost; the final concentration of tafluprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight) , inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15

percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00251] In some embodiments, the composition comprises an ointment base, *e.g.,* a hydrocarbon base. In some embodiments, the hydrocarbon base is selected from the group consisting of white wax, yellow wax, hard paraffin wax, petroleum jelly, and cetyl esters wax. In some embodiments, the final concentration of ointment base is between about 50 percent and about 99 percent by weight. In some embodiments, the final concentration of ointment base is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99 percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive. In some embodiments, the ointment base is petroleum jelly, and the final concentration of petroleum jelly is between about 50 percent and about 99 percent by weight, inclusive. In some embodiments, the final concentration of petroleum jelly is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99 percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive.

[00252] In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost; the final concentration of latanoprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7

percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; and the final concentration of the ointment base (*e.g.,* petroleum jelly) is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99 percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00253] In some embodiments, the PFPRA compound is tafluprost; the final concentration of tafluprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, about 0.05 and about 5 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; and the final concentration of the ointment base (*e.g.,* petroleum jelly) is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99 percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00254] In some embodiments, the composition further comprises an organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol). In some embodiments, the final concentration of propylene glycol is between about 5 percent and about 50 percent by weight, inclusive. In some embodiments, the final concentration of the organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol) is between about 5 percent and 10 percent, about 5 percent and about 15 percent, about 5 percent and about 20

percent, about 10 percent and about 15 percent, about 10 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 25 percent, about 20 percent and about 25 percent, about 20 percent and 30 percent about 25 percent and about 30 percent, about 25 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 45 percent, about 40 percent and about 50 percent, about 40 percent and about 45 percent, or about 45 percent and about 50 percent, inclusive.

[00255] In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost; the final concentration of latanoprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; and the final concentration of the organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol) is between about 5 percent and 10 percent, about 5 percent and about 15 percent, about 5 percent and about 20 percent, about 10 percent and about 15 percent, about 10 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 25 percent, about 20 percent and about 25 percent, about 20 percent and 30 percent about 25 percent and about 30 percent, about 25 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 45 percent, about 40 percent and about 50 percent, about 40 percent and about 45 percent, or about 45 percent and about 50 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00256] In some embodiments, the PFPRA compound is tafluprost; the final concentration of tafluprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, about 0.05 and about

5 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; and the final concentration of the organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol) is between about 5 percent and 10 percent, about 5 percent and about 15 percent, about 5 percent and about 20 percent, about 10 percent and about 15 percent, about 10 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 25 percent, about 20 percent and about 25 percent, about 20 percent and 30 percent about 25 percent and about 30 percent, about 25 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 45 percent, about 40 percent and about 50 percent, about 40 percent and about 45 percent, or about 45 percent and about 50 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00257] In some embodiments, the PFPRA compound is latanoprost; the final concentration of latanoprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; the final concentration of the organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol) is between about 5 percent and 10 percent, about 5 percent and about 15 percent, about 5 percent and about 20 percent, about 10 percent and about 15 percent, about 10 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 25 percent, about 20 percent and about 25 percent, about 20 percent and 30 percent about 25 percent and about 30 percent, about 25 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 40 percent,

about 35 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 45 percent, about 40 percent and about 50 percent, about 40 percent and about 45 percent, or about 45 percent and about 50 percent, inclusive; and the final concentration of the ointment base (*e.g.,* petroleum jelly) is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99 percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00258] In some embodiments, the PFPRA compound is tafluprost; the final concentration of tafluprost is between about 0.001 percent and about 1 percent, 0.001 and about 0.003 percent, about 0.001 and about 0.01 percent, about 0.003 and about 0.01 percent, about 0.01 and about 0.03 percent, about 0.01 and about 0.1 percent, about 0.05 and about 5 percent, about 0.03 and about 0.1 percent, about 0.1 and about 0.3 percent, about 0.1 and about 1 percent, or about 0.3 and about 1 percent (by weight), inclusive; and the final concentration of fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) is between about 5 and about 15 percent, about 1 and about 10 percent, about 1 and about 2 percent, about 1 and about 3 percent, about 2 and about 4 percent, about 3 and about 5 percent, about 3 and about 7 percent, about 4 and about 6 percent, about 5 and about 7 percent, about 6 and about 8 percent, about 7 and about 10 percent, about 10 and about 20 percent, about 10 and about 15 percent, or about 15 and about 20 percent, by weight, inclusive; the final concentration of the organic alcohol (*e.g.,* propylene glycol) is between about 5 percent and 10 percent, about 5 percent and about 15 percent, about 5 percent and about 20 percent, about 10 percent and about 15 percent, about 10 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 20 percent, about 15 percent and about 25 percent, about 20 percent and about 25 percent, about 20 percent and 30 percent about 25 percent and about 30 percent, about 25 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 35 percent, about 30 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 40 percent, about 35 percent and about 45 percent, about 40 percent and about 50 percent, about 40 percent and about 45 percent, or about 45 percent and about 50 percent, inclusive; and the final concentration of the ointment base (*e.g.,* petroleum jelly) is between about 50 percent and 60 percent, 50 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 70 percent, about 60 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 80 percent, about 70 percent and about 90 percent, about 70 percent and about 99

percent, about 80 percent and about 90 percent, about 85 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 95 percent, about 90 percent and about 99 percent, and about 95 percent and about 99 percent, inclusive. These percentages are expressed by weight of the total weight of the composition.

[00259] In certain embodiments, the composition may further comprise other pharmaceutically acceptable excipients including, but not limited to, solvents, diluents or other liquid vehicles, dispersion or suspension aids, surface active agents, isotonic agents, thickening or emulsifying agents, preservatives, lubricants and the like. General considerations in the formulation and/or manufacture of topical compositions can be found, for example, i*n Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), an*d Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[00260] In some embodiments, the composition is sterile. Generally, methods of manufacturing a sterile composition include gamma irradiation, heat (*e.g.,* autoclave or dry heat), and microfiltration (*e.g.,* with a 0.2 micron filter); however, some of these methods can be unsuitable for certain compositions. For example, gamma irradiation or heat can cause degradation of the PFPRA compound; oleaginous bases such as petroleum jelly are not amenable to autoclave sterilization; and some excipients may be incompatible or poorly compatible with a 0.2 micron filter.

[00261] Compositions can be prepared, packaged, and/or sold in bulk, as a single unit dose, and/or as a plurality of single unit doses. As used herein, a "unit dose" is discrete amount of the composition comprising a predetermined amount of the PFPRA compound. The amount of the PFPRA compound is generally equal to the dosage of the PFPRA compound which would be administered to a subject and/or a convenient fraction of such a dosage such as, for example, one–half or one–third of such a dosage.

[00262] Relative amounts of the PFPRA compound, the pharmaceutically acceptable excipient, and/or any additional ingredients in a composition will vary, depending upon the identity, size, and/or condition of the subject treated and further depending upon the route by which the composition is to be administered.

Other Features of Compositions

[00263] Pharmaceutically acceptable excipients used in the manufacture of provided compositions include inert diluents, dispersing and/or granulating agents, surface active agents and/or emulsifiers, disintegrating agents, binding agents, preservatives, buffering

agents, lubricating agents, and/or oils. Excipients such as coloring agents, coating agents, perfuming agents, and sunscreens may also be present in the composition.

[00264] Exemplary granulating and/or dispersing agents include potato starch, corn starch, tapioca starch, sodium starch glycolate, clays, alginic acid, guar gum, citrus pulp, agar, bentonite, cellulose and wood products, natural sponge, cation–exchange resins, calcium carbonate, silicates, sodium carbonate, cross–linked poly(vinyl–pyrrolidone) (crospovidone), sodium carboxymethyl starch (sodium starch glycolate), carboxymethyl cellulose, cross–linked sodium carboxymethyl cellulose (croscarmellose), methylcellulose, pregelatinized starch (starch 1500), microcrystalline starch, water insoluble starch, calcium carboxymethyl cellulose, magnesium aluminum silicate (Veegum), sodium lauryl sulfate, quaternary ammonium compounds, *etc.*, and combinations thereof.

[00265] Exemplary surface active agents and/or emulsifiers include lipids/natural emulsifiers (*e.g.* acacia, agar, alginic acid, sodium alginate, tragacanth, chondrux, cholesterol, xanthan, pectin, gelatin, egg yolk, casein, wool fat, cholesterol, wax, and lecithin), colloidal clays (*e.g.* bentonite [aluminum silicate] and Veegum [magnesium aluminum silicate]), long chain amino acid derivatives, high molecular weight alcohols (*e.g.* stearyl alcohol, cetyl alcohol, oleyl alcohol, triacetin monostearate, ethylene glycol distearate, glyceryl monostearate, and propylene glycol monostearate, polyvinyl alcohol), carbomers (*e.g.* carboxy polymethylene, polyacrylic acid, acrylic acid polymer, and carboxyvinyl polymer), carrageenan, cellulosic derivatives (*e.g.* carboxymethylcellulose sodium, powdered cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose), sorbitan fatty acid esters (*e.g.* polyoxyethylene sorbitan monolaurate [Tween 20], polyoxyethylene sorbitan [Tween 60], polyoxyethylene sorbitan monooleate [Tween 80], sorbitan monopalmitate [Span 40], sorbitan monostearate [Span 60], sorbitan tristearate [Span 65], glyceryl monooleate, sorbitan monooleate [Span 80]), polyoxyethylene esters (*e.g.* polyoxyethylene monostearate [Myrj 45], polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyethoxylated castor oil, polyoxymethylene stearate, and Solutol), sucrose fatty acid esters, polyethylene glycol fatty acid esters (*e.g.* Cremophor), polyoxyethylene ethers, (*e.g.* polyoxyethylene lauryl ether [Brij 30]), poly(vinyl–pyrrolidone), diethylene glycol monolaurate, triethanolamine oleate, sodium oleate, potassium oleate, ethyl oleate, oleic acid, ethyl laurate, sodium lauryl sulfate, Pluronic F 68, Poloxamer 188, cetrimonium bromide, cetylpyridinium chloride, benzalkonium chloride, docusate sodium, *etc.* and/or combinations thereof.

[00266] Exemplary binding agents include starch (*e.g.* cornstarch and starch paste),

gelatin, sugars (*e.g.* sucrose, glucose, dextrose, dextrin, molasses, lactose, lactitol, mannitol, *etc.*), natural and synthetic gums (*e.g.* acacia, sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol husks, carboxymethylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, cellulose acetate, poly(vinyl–pyrrolidone), magnesium aluminum silicate (Veegum), and larch arabogalactan), alginates, polyethylene oxide, polyethylene glycol, inorganic calcium salts, silicic acid, polymethacrylates, waxes, water, alcohol, *etc.*, and/or combinations thereof.

[00267] Exemplary preservatives include antioxidants, chelating agents, antimicrobial preservatives, antifungal preservatives, alcohol preservatives, acidic preservatives, and other preservatives.

[00268] Exemplary antioxidants include alpha tocopherol, ascorbic acid, acorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, monothioglycerol, potassium metabisulfite, propionic acid, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium metabisulfite, and sodium sulfite.

[00269] Exemplary chelating agents include ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and salts and hydrates thereof (*e.g.*, sodium edetate, disodium edetate, trisodium edetate, calcium disodium edetate, dipotassium edetate, and the like), citric acid and salts and hydrates thereof (*e.g.*, citric acid monohydrate), fumaric acid and salts and hydrates thereof, malic acid and salts and hydrates thereof, phosphoric acid and salts and hydrates thereof, and tartaric acid and salts and hydrates thereof. Exemplary antimicrobial preservatives include benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, bronopol, cetrimide, cetylpyridinium chloride, chlorhexidine, chlorobutanol, chlorocresol, chloroxylenol, cresol, ethyl alcohol, glycerin, hexetidine, imidurea, phenol, phenoxyethanol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate, propylene glycol, and thimerosal. Chlorobutanol, for example, can be used as a preservative in an ointment formulation at a concentration of 0.001% to 1% by weight (such as 0.5% per weight) of the total weight of the final composition.

[00270] Exemplary antifungal preservatives include butyl paraben, methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, benzoic acid, hydroxybenzoic acid, potassium benzoate, potassium sorbate, sodium benzoate, sodium propionate, and sorbic acid.

[00271] Exemplary alcohol preservatives include ethanol, polyethylene glycol, phenol, phenolic compounds, bisphenol, chlorobutanol, hydroxybenzoate, and phenylethyl alcohol.

[00272] Exemplary acidic preservatives include vitamin A, vitamin C, vitamin E, beta–carotene, citric acid, acetic acid, dehydroacetic acid, ascorbic acid, sorbic acid, and phytic

acid.

[00273] Other preservatives include tocopherol, tocopherol acetate, deteroxime mesylate, cetrimide, butylated hydroxyanisol (BHA), butylated hydroxytoluened (BHT), ethylenediamine, sodium lauryl sulfate (SLS), sodium lauryl ether sulfate (SLES), sodium bisulfite, sodium metabisulfite, potassium sulfite, potassium metabisulfite, Glydant Plus, Phenonip, methylparaben, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, and Euxyl. In certain embodiments, the preservative is an anti–oxidant. In other embodiments, the preservative is a chelating agent.

[00274] Exemplary buffering agents include citrate buffer solutions, acetate buffer solutions, phosphate buffer solutions, ammonium chloride, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium glubionate, calcium gluceptate, calcium gluconate, D–gluconic acid, calcium glycerophosphate, calcium lactate, propanoic acid, calcium levulinate, pentanoic acid, dibasic calcium phosphate, phosphoric acid, tribasic calcium phosphate, calcium hydroxide phosphate, potassium acetate, potassium chloride, potassium gluconate, potassium mixtures, dibasic potassium phosphate, monobasic potassium phosphate, potassium phosphate mixtures, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium chloride, sodium citrate, sodium lactate, dibasic sodium phosphate, monobasic sodium phosphate, sodium phosphate mixtures, tromethamine, magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, alginic acid, pyrogen–free water, isotonic saline, Ringer's solution, ethyl alcohol, *etc.*, and combinations thereof.

[00275] Exemplary lubricating agents include magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, silica, talc, malt, glyceryl behanate, hydrogenated vegetable oils, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, leucine, magnesium lauryl sulfate, sodium lauryl sulfate, *etc.*, and combinations thereof.

[00276] Exemplary oils include almond, apricot kernel, avocado, babassu, bergamot, black current seed, borage, cade, camomile, canola, caraway, carnauba, castor, cinnamon, cocoa butter, coconut, cod liver, coffee, corn, cotton seed, emu, eucalyptus, evening primrose, fish, flaxseed, geraniol, gourd, grape seed, hazel nut, hyssop, isopropyl myristate, jojoba, kukui nut, lavandin, lavender, lemon, litsea cubeba, macademia nut, mallow, mango seed, meadowfoam seed, mink, nutmeg, olive, orange, orange roughy, palm, palm kernel, peach kernel, peanut, poppy seed, pumpkin seed, rapeseed, rice bran, rosemary, safflower, sandalwood, sasquana, savoury, sea buckthorn, sesame, shea butter, silicone, soybean, sunflower, tea tree, thistle, tsubaki, vetiver, walnut, and wheat germ oils. Exemplary oils include, but are not limited to, butyl stearate, caprylic triglyceride, capric triglyceride,

cyclomethicone, diethyl sebacate, dimethicone 360, isopropyl myristate, mineral oil, octyldodecanol, oleyl alcohol, silicone oil, and combinations thereof.

[00277] A composition of the invention can be combined with, incorporated into, and/or delivered by means of a patch or dressing, which often have the added advantage of providing controlled delivery of the PFPRA compound to the body. Alternatively or additionally, the rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane and/or by dispersing the PFPRA compound in a polymer matrix and/or gel.

[00278] The composition may further comprise one or more of the additional ingredients described herein. In some embodiments, the additional ingredient is a sunscreen, moisturizer, colorant, antibiotic, antifungal, antiviral, antifibrotic, anti-inflammatory, anesthetic, analgesic, vasoconstrictor, vasodilator, vitamin or mineral, or antioxidant.

[00279] Although the descriptions of compositions provided herein are principally directed to compositions that are suitable for topical administration to humans, it will be understood by the skilled artisan that such compositions are generally suitable for administration to animals of all sorts. Modification of compositions suitable for administration to humans in order to render the compositions suitable for administration to various animals is well understood, and the ordinarily skilled veterinary pharmacologist can design and/or perform such modification with ordinary experimentation. General considerations in the formulation and/or manufacture of compositions can be found, for example, in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[00280] Still further encompassed by the invention are kits comprising a composition of the invention as described herein and instructions for use. Kits provided may comprise a provided composition and a container (*e.g.*, a tube, vial, ampoule, bottle, syringe, and/or dispenser package, or other suitable container).

Methods of Treatment and Use

[00281] As generally described herein, the compositions described herein are contemplated useful in the reduction of subcutaneous fat in a subject in need thereof. Methods of use and treatment include therapeutic methods and cosmetic methods, as described herein. For example, in one aspect, provided is a method of reducing body fat in a subject, comprising topically administering a composition as described herein to a subject in need thereof. In another aspect, provided is a composition of the present invention for use in method of reducing body fat in a subject. In another aspect, provided use of a composition of

the present invention in the manufacture of a medicament for reducing body fat in a subject. In certain embodiments, the method is a therapeutic method. In certain embodiments, the method is a cosmetic method.

[00282] Fat reduction can include reducing fat as measured by at least one of volume, size, mass, bulk, density, amount, and/or quantity. The present invention is expected to reduce fat by greater than or equal to 75%, greater than or equal to 70%, greater than or equal to 60%, greater than or equal to 50%, greater than or equal to 40%, greater than or equal to 30%, greater than or equal to 25%, greater than or equal to 20%, greater than or equal to 15%, greater than or equal to 10%, or greater than or equal to 5%. For example, fat reduction can also include reducing fat cell amount (for example, fat cell number), reducing fat cell volume, reducing fat cell maturation, and/or dedifferentiating a fat cell.

[00283] In certain embodiments, the body fat is local, *e.g.,* concentrated on the face, chin, neck, arms, abdomen, chest, breast, buttocks, hips, thighs, legs, and/or knees.

[00284] In certain embodiments, the subject suffers from or is likely to suffer from obesity, excess fat on the breast, excess fat on the chin, gynecomastia, drug-induced obesity, hypothyroidism, pseudohypoparathyroidism, hypothalamic obesity, polycystic ovarian disease, depression, binge eating, postpartum obesity, obesity associated with smoking cessation, Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome, Down syndrome, Turner syndrome, growth hormone deficiency, growth hormone resistance, leptin deficiency or resistance, Cushing syndrome, pseudo-Cushing syndrome, hypertrophy of dorsocervical fat/dorsocervical fat hypertrophy ("buffalo hump"), moon facies, HIV lipodystrophy, orbital fat prolapse, age-related descent of abnormal fat, other acquired lipodystrophy, familial lipodystrophy, lipoma, lipomatosis, or Madelung disease. In certain embodiments, the subject suffers from or is likely to suffer from obesity, gynecomastia, HIV lipodystrophy, lipoma, steatoblepharon, excess eyelid fat, excess periorbital fat, or excess fat on the chin. In certain embodiments, the subject has a cosmetic condition.

[00285] In certain embodiments, the subject suffers from or is likely to suffer from excess submental fat. Thus, in one aspect, provided is a composition for use in for reducing fat in a subject suffering from excess submental fat. In another aspect, provided is a method of treating excess submental fat in a subject, comprising topically administering (*e.g.,* applying to the submental skin of the subject) a composition as described herein to a subject in need thereof. In another aspect, provided is a composition as described herein for use in a method of treating excess submental fat in a subject. In another aspect, provided is use a composition as described herein in the manufacture of a medicament for treating excess

submental fat in a subject.

[00286] In certain embodiments, the subject suffers from or is likely to suffer from steatoblepharon. Thus, in one aspect, provided is a composition for use in for reducing fat in a subject suffering from steatoblepharon. In another aspect, provided is a method of treating steatoblepharon in a subject, comprising topically administering (*e.g.,* applying to an eyelid of the subject) a composition as described herein to a subject in need thereof. In another aspect, provided is a composition as described herein for use in a method of treating steatoblepharon in a subject. In another aspect, provided is use a composition as described herein in the manufacture of a medicament for treating steatoblepharon in a subject.

[00287] As described herein, the route of administering is topical. In certain embodiments, the administering is to a body part selected from the group consisting of the face, chin, submental region, jowls, cheeks, periorbital skin, neck, arms, abdomen, chest, breast, buttocks, hips, thighs, legs, and knees.

[00288] In certain embodiments, the subject has excess body fat as a side effect of medication (*e.g.*, for example, cortisol and analogs, corticosteroids, megace, sulfonylureas, anti-retrovirals, antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, oral contraceptives, insulin or a form of insulin, risperidone, clozapine, and thiazolidinediones).

[00289] In certain embodiments, the subject has excess body fat due to changes in hormonal status (*e.g.*, as a result of physiologic changes such as pregnancy or menopause).

[00290] In certain embodiments, the subject with excess body fat is undergoing or has recently undergone smoking cessation.

[00291] In certain embodiments, the subject has body fat of cosmetic significance, for example, due to age-related orbital fat prolapse, excess submental fat, or descent of the malar fat pads.

[00292] This aspect of invention may also be useful as an adjunct to any of various kinds of surgery and/or non-invasive therapy, whether used in the pre-operative, peri-operative, or post-operative period. The invention further contemplates uses preceding abdominal, thoracic, oncologic, endocrine, neurologic, transplant, and dermatologic surgery, whereby surgical exposure may be improved; preceding or following orthopedic procedures, whereby surgical exposure as well as post-operative recovery may be improved; and preceding cosmetic procedures using lasers, another type of radiation, thermal therapy, cryotherapy, ultrasound, electrolysis, chemical treatment and the like, *e.g.,* skin tightening, skin resurfacing, collagen remodeling, and the like.

Process for manufacturing a sterile ointment

[00293] For ophthalmic use, *e.g.,* application on the eyelid for reduction of steatoblepharon, a sterile composition is preferred. Certain of the inventive formulations (*e.g.,* a composition comprising latanoprost, isopropyl myristate, and petrolatum) are not compatible with all forms of sterilization. For example, the inventors found that gamma irradiation caused degradation of latanoprost (Example 14). Petroleum jelly is incompatible with autoclave sterilization and poorly suited for microfiltration.

[00294] The inventors sought a practicable alternative. Having discovered that latanoprost is exceptionally soluble in isopropyl myristate (Example 3), the inventors developed a manufacturing process (*cf.* Example 4) comprising the steps of: (1) dissolving the PFPRA (*e.g.,* latanoprost) and optionally other components (*e.g.,* chlorobutanol) in the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) to make a solution; (2) microfiltration of the solution (*e.g.,* under aseptic conditions) to make a sterile filtrate; and (3) addition of the filtrate to sterile petroleum jelly, which is optionally liquefied, *e.g.,* by heating (*e.g.,* from about 40° C to about 70°C, e.g., about 50 to about 60° C); and (4) mixing to obtain a uniform mixture. Upon reading the Examples, the skilled artisan can appreciate several advantages to combining the latanoprost and PFPRA compound prior to microfiltration, as opposed to filtering these components separately: latanoprost is very viscous and poorly suited to microfiltration; the volume of latanoprost is generally small and therefore prone to measurement error (*i.e.,* imprecision) and losses in the so-called "dead space" of the microfilter; and diluting the latanoprost in the isopropyl myristate promotes uniformity of the latanoprost in the final composition. However, the skilled artisan will also appreciate that the strategy of dissolving the latanoprost in the isopropyl myristate would not be practicable, except for the fortuitiously good solubility found by the inventors (Example 3). Furthermore, a surprising and advantageous property of mixing the isopropyl myristate in the petroleum jelly is that it substantially reduces the viscosity of the mixture, as compared to that of the pure petroleum jelly. This not only facilitates mixing (thereby promoting uniformity of the mixture) but also renders the composition more flowable and spreadable on the skin, *i.e.,* the pharmaceutical composition is easier to dispense from a container and apply to the skin.

[00295] Thus, in another aspect, provided is a process for manufacturing one or more of the inventive compositions in a sterile fashion, whereby the composition is sterile, endotoxin-free, and ophthalmically compatible, and therefore suitable for use on the eyelid or near the eye. For example, in one embodiment, provided is a process for manufacturing a

sterile ointment, comprising dissolving a PFPRA compound (*e.g.* latanoprost or tafluprost) in a fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate) to make a solution; microfiltration of the solution to make a filtrate; and combining the filtrate with an ointment base (*e.g.*, a hydrocarbon base such as petroleum jelly). In certain embodiments, the method further comprises dissolving a preservative (e.g., chlorobutanol) in the fatty acid ester (*e.g.,* isopropyl myristate).

Examples

[00296] Throughout the description, where compositions are described as having, including, or comprising specific components, it is contemplated that these compositions may also consist essentially of, or consist of, the recited components. Further, it should be understood that the order of steps or order for performing certain actions are immaterial so long as the invention remains operable. Moreover, two or more steps or actions may be conducted simultaneously. In light of the foregoing description, the specific non-limiting examples presented below are for illustrative purposes and not intended to limit the scope of the invention in any way.

Example 1

[00297] A composition for local reduction of subcutaneous fat was prepared as follows:

Table 1.

Ingredients	**Amount**
Latanoprost	100 mg
Isopropyl myristate	5 g
Propylene glycol	15 g
White petroleum jelly	79.9 g

[00298] Neat latanoprost was added to a mixture of propylene glycol and isopropyl myristate. To the resulting mixture was added melted petroleum jelly. The mixture was stirred thoroughly and allowed to cool, yielding about 100 grams of an ointment with a final latanoprost concentration of 0.1% (w/w). It was noted that the compared to pure petrolatum, the mixture was more flowable, more spreadable, more easily mixed (*i.e.,* requiring less force to mix), and more easily dispensed from a container, *e.g.,* a jar or compressible tube (*i.e.,* requiring less force and flowing in a more controlled manner).

Example 2

[00299] A composition for local reduction of subcutaneous fat was prepared as follows:

Table 2.	
Ingredients	**Amount per 100 g of composition**
Latanoprost	0.3 g
Chlorobutanol, anhydrous	0.5 g
Isopropyl myristate	5 g
White petroleum jelly	94.2 g

[00300] Chlorobutanol was dissolved in isopropyl myristate, and to the resulting solution neat latanoprost was added and dissolved. To the resulting solution was added melted petroleum jelly. The mixture was stirred thoroughly and allowed to cool, yielding about 100 grams of an ointment with a final latanoprost concentration of 0.3% (w/w). Compositions were prepared according to the above formula at various scales ranging from about 50 to about 1000 g. Furthermore, comparable formulations comprising 0.1%, 0.15%, and 0.5% (w/w) were likewise prepared, with the difference in latanoprost content balanced by the amount of petroleum jelly. On HPLC analysis, these compositions were found to be uniform and to have the correct potency.

Example 3

[00301] The solubility of latanoprost in a 10:1 solution of isopropyl myristate and chlorobutanol was assessed by a standard (USP) protocol at 25° C. The upper limit of solubility at this temperature was found to be about 60 to about 85 mg/g. This high degree of solubility was surprising, because latanoprost is insoluble or poorly soluble in most solvents. Furthermore, this high degree of solubility was crucial for practicing the aseptic process described in the next example.

Example 4

[00302] A sterile, ophthalmically compatible composition for local reduction of fat was prepared as follows:

Table 3.	
Ingredients	**Amount**
Latanoprost	100 mg

Chlorobutanol, anhydrous	0.5 g
Isopropyl myristate	5 g
White petroleum jelly	94.4 g

[00303] The process was carried out aseptically. Chlorobutanol (CB) was dissolved in isopropyl myristate (IM). To this solution latanoprost was added and readily dissolved. The resulting solution was filtered through a 0.2 micron filter to yield a filtrate, which was placed in a sterile vessel. To the vessel was added sterile, melted petroleum jelly. The mixture was stirred thoroughly, yielding about 100 grams of a uniform ointment with a final latanoprost concentration of 0.1% (w/w). On laboratory analysis, the ointment was sterile and free of endotoxins. A comparable ointment comprising 0.3% (w/w) was prepared, with the additional latanoprost replacing a like amount of petroleum jelly. The skilled artisan will appreciate that the above process requires latanoprost solubility in the IM:CB solution of at least 18 or 55 mg/g for the 0.1% and 0.3% products, respectively.

Example 5

[00304] Compositions were prepared according to Example 2 and stored in a tight-sealed container at room temperature. The latanoprost concentration, uniformity, and lack of impurities were verified by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The composition was stored and reanalyzed and tested on HPLC at regular intervals for 2 months. At each interval, organoleptic inspection showed physical stability of the composition, and HPLC shows a stable latanoprost concentration and a lack of known degradants (e.g., latanoprost free acid, 15-keto latanoprost). Thus, it was concluded that the composition demonstrates excellent physical and chemical stability.

Example 6

[00305] Skin permeation studies were conducted with various formulations of latanoprost, *ex vivo,* on fresh human skin. Fresh human skin was obtained from live donors undergoing abdominoplasty and mounted on a standard (Franz-type) diffusion cell apparatus. All formulations contained 0.8% of latanoprost, expressed as weight of latanoprost per total weight of the composition. Each test article (8 mg) was uniformly applied to a skin surface of 0.8 cm^2. All formulations were tested on skin from at least two different donors. Treated skin was left open to the atmosphere to simulate clinical conditions. Receptor fluid flowed continuously over 24 hours and was collected in fractions. The amount of drug (latanoprost

free acid) in these fractions was determined by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) with ultraviolet detection. The following amounts of drug were recovered from receptor fluid over 24 hours:

Table 4.

Vehicle Formulation	Drug mass (ng, mean)
PG 15%, IM 5%, WPJ 80%	10,808
PG 15%, PS 5%, WPJ 80%	3795
PG 7.5%, LL 7.5%, PS 5%, WPJ 80%	3635
PG 7.5%, PS 5%, WPJ 87.5%	2082
PG 15%, PS 15%, WPJ 70%,	1127
Ethanol 70%, PG 30%	3930
Ethanol 75%, DGME 25%	1260
Ethanol 75%, LL 25%	890
Ethanol 50%, LL 25%, DGME 25%	840
DMSO 99% Gel	5850

DGME = diethylene glycol monomethyl ether, DMSO = dimethylsulfoxide, IM = isopropyl myristate, LL = lauryl lactate, PG = propylene glycol, PS = polysorbate 80, WPJ = white petroleum jelly.

[00306] Thus, a formulation of latanoprost comprising isopropyl myristate in a hydrocarbon base provided substantially more dermal drug penetration compared to similar formulations lacking isopropyl myristate. The formulation comprising isopropyl myristate also provided superior drug penetration to a positive control, which is DMSO 99% Gel, and compared to a range of other formulations comprising enhancers such as lauryl lactate, polysorbate 80, and diethylene glycol monoethyl ether.

Example 7

[00307] Skin permeation studies were conducted with various formulations of latanoprost, *ex vivo,* on fresh pig skin, according to methods as described in the foregoing example. All formulations contained 0.25% of latanoprost, expressed as weight of latanoprost per total weight of the composition. The following flux values for LFA were observed over 24 hours:

Table 5.

Vehicle Formulation	LFA flux (ng/cm^2/h)
MO 15%, IM 5%, WPJ 80%	8

Table 5.	
Vehicle Formulation	**LFA flux (ng/cm^2/h)**
IM 5%, WPJ 95%	18
MO 15%, WPJ 85%	6
IM 5%, MO 95%	2

IM = isopropyl myristate, MO = mineral oil, WPJ = white petroleum jelly.

[00308] Thus, a formulation of latanoprost comprising petroleum jelly and isopropyl myristate, but lacking mineral oil, provided superior delivery of LFA to formulations of latanoprost comprising mineral oil with isopropyl myristate, petroleum jelly, or both.

Example 8

[00309] Compositions as described in Example 2, comprising latanoprost at a final concentration of 0.1% or 0.5%, were tested in Gottingen minipigs (3 animals per dose concentration). All animals were treated once daily for 10 days, over 10% of body surface area on the dorsal skin. Animals were monitored for skin condition, body weight, and safety. Serial plasma samples were taken to assess pharmacokinetics. Twenty-four hours after the last dose, animals were sacrificed. Skin and fat were dissected from the treatment area. Tissues were examined histologically. Tissue was also used to measure drug (LFA) concentrations in subcutaneous fat (mid-depth of tissue) by liquid chromatography / tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). The product was well tolerated, with no adverse effects in any animal. LFA concentrations in subcutaneous fat and plasma on Day 10 are shown in Table 6.

Table 6.		
Formulation	**Duration**	**LFA in mid-depth fat (μg / g) (trough level)**
0.10% latanoprost 5% IM, 0.5% CB, 94.4% petroleum jelly	10 days	0.2
0.50% latanoprost, 5% IM, 0.5% CB, 94% petroleum jelly	10 days	1

CB = chlorobutanol; IM = isopropyl myristate

[00310] Thus, the compositions were well tolerated and, following application to a thick-skinned mammal, delivered LFA locally to subcutaneous fat.

Example 9

[00311] Compositions as described in Example 2, comprising latanoprost at a final

concentration of 0.1% or 0.5%, were tested on the periocular skin of Gottingen minipigs (3 animals per dose concentration). All animals were treated once daily for 10 days. Animals were monitored for skin condition, body weight, and safety. Twenty-four hours after the last dose, animals were sacrificed. Skin and fat were dissected from the treatment area. Some of this tissue was examined histologically. The product was well tolerated, with no adverse effects in any animal.

Example 10

[00312] Formulations consisting of latanoprost (0.1% or 0.5%), chlorobutanol 0.5%, isopropyl myristate 5%, and white petroleum jelly q.s. (all w/w) were tested in a standard rabbit ocular irritation test. The formulations did not cause any adverse effects.

Example 9

[00313] A composition comprising isopropyl myristate 5%, propylene glycol 15%, and white petroleum jelly 80% (without active ingredient) was applied to skin on the volar forearms on healthy adult men and women (n =4). The application area was 5 cm x 5 cm. Application was once daily for 7 consecutive days. Skin condition and participant experience were noted daily, with results as follows:

Table 4.

Participant	Skin Condition	Participant Experience
1	Normal (100%)	Well-tolerated, aesthetically pleasing
2	Normal (100%)	Well-tolerated, aesthetically pleasing
3	Normal (100%)	Well-tolerated, aesthetically pleasing
4	Normal (100%)	Well-tolerated, aesthetically pleasing

[00314] Thus, the above formulations were non-irritating and aesthetically pleasing when applied to human skin.

Example 10

[00315] Different compositions, comprising latanoprost, *e.g.,* 0.1% w/w, are tested on obese mice. Mice approximately six weeks old, all with similar baseline body mass, are randomized and prospectively treated as follows (n = 5 animals per group):

Table 5.

Group	Compound	Formulation (w/w)

Table 5.		
Group	**Compound**	**Formulation (w/w)**
A	Vehicle only	White petroleum jelly 100%
B	Vehicle only	IM 5%, CB 0.5%, white petroleum jelly q.s.
C	Latanoprost	White petroleum jelly q.s.
D	Latanoprost	IM 5% CB 0.5%, white petroleum jelly q.s.

[00316] The dose is 0.1 cc to the right flank, daily. Mice are fed *ad libitum* and weighed daily for about 28 days. On or about day 28, mice are sacrificed and samples of skin with subcutaneous fat are collected for histologic examination. It is predicted that after about 28 days, mice in Group D will show relatively less weight gain (or more weight loss) and relatively less adiposity compared to mice in any of Groups A, B, or C. Thus, it is predicted that in a mouse model of obesity, the foregoing results show superior reduction of adiposity with a latanoprost formulation comprising petroleum jelly, chlorobutanol, and isopropyl myristate, as compared to a equimolar latanoprost formulation with a vehicle consisting essentially of petroleum jelly.

Example 11

[00317] A composition consisting essentially of latanoprost 0.5%, isopropyl myristate 5%, chlorobutanol 0.5%, and white petroleum jelly 94% (all w/w) was administered to the dorsal skin (10% of body surface area) of six Gottingen minipigs, once daily for 13 weeks. An equal number of animals are treated with a placebo composition, consisting essentially of isopropyl myristate 5%, chlorobutanol 0.5%, and white petroleum jelly 94.5%. (all w/w). Animals were observed for safety and tolerability. The compositions were well tolerated in all animals. After 13 weeks, animals were sacrificed and dorsal skin, fat, and muscle were dissected *en bloc* from a standardized portion of the treatment area. As compared to animals treated with the placebo composition, there was gross atrophy, *i.e.,* a thickness reduction of 30% to 70%, of subcutaneous fat in animals treated with the latanoprost 0.5% article.

Example 12

[00318] From the study described in Example 11, a portion of the tissue is fixed in formalin, stained with hematoxylin and eosin, and examined histopathologically. Subcutaneous fat thickness is measured systematically, for example by measuring the

thickness of fat from the dermis to the panniculus carnosus using image analysis software such as ImageJ (National Institutes of Health). From another portion of the tissue, subcutaneous fat is dissected, washed, pulverized, and homogenized, with the homogenate submitted for quantification of latanoprost free acid concentration using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (a method known in the art). It is predicted that the composition containing latanoprost will be associated with reduced subcutaneous fat thickness, as compared to control. It is further predicted that the latanoprost composition will be associated with amounts of latanoprost free acid in subcutaneous fat that are considered therapeutically effective, with reference to other in *vivo* experiments and *in vitro* assays. It is further predicted that the latanoprost composition of this example will be associated with higher tissue concentrations of latanoprost free acid and/or higher degrees of subcutaneous fat reduction compared to other formulations hitherto disclosed.

Example 13

[00319] The following experiment describes a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in human subjects to test whether the safety and efficacy of a PFPRA compound composition for reduction of submental fat. The composition can be, for example, as described in Example 2, wherein the PFPRA compound is latanoprost. Alternatively, the PFPRA compound can be, for example, tafluprost.

[00320] Eligible subjects (for example, n = 60) with excess submental fat are entered into a randomized double-blind study. Subjects are randomized in 1:1 fashion to receive either the active composition (for example, comprising latanoprost 0.3%), or the corresponding inactive vehicle. Subjects are instructed to apply, once a day, a dose of 0.5 ml in a thin film the chin. Serial clinical assessments, photographs, and magnetic resonance imaging (MRI) scans are performed prior to the first dose and then at 13 weeks. Treatment continues for a total of 13 weeks. It is contemplated that over time, for example after 13 weeks of treatment, the composition comprising latanoprost (or tafluprost) will be associated with more reduction in the depth and/or volume of submental fat, as measured by clinical assessment and/or MRI, as compared to vehicle alone.

Example 14

[00321] The following experiment describes a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in human subjects to test whether the safety and efficacy of a PFPRA compound composition for reduction of periorbital fat. The composition can be, for example,

a sterile composition as described in Example 4, wherein the PFPRA compound is latanoprost. Alternatively, the PFPRA compound can be, for example, tafluprost.

[00322] Eligible subjects (for example, n = 60) with excess periorbital fat are entered into a randomized double-blind study. Subjects are randomized in 1:1 fashion to receive either the active composition (for example, comprising latanoprost 0.1%), or the corresponding inactive vehicle. Subjects are instructed to apply, once a day, a dose of 0.1 ml in a thin film the periorbital skin. Serial clinical assessments and photographs are performed prior to the first dose and then at 6 and 12 weeks. Treatment continues for a total of 12 weeks. It is contemplated that over time, for example after 12 weeks of treatment, the composition comprising latanoprost (or other active ingredient) will be associated with more reduction in the volume of periorbital fat, as measured by clinical assessment, as compared to vehicle alone.

Example 15

[00323] A latanoprost ointment was prepared according to Example 2 and subjected to various doses of gamma radiation, as are commonly used for sterilization. A validated HPLC method was used to evaluate the ointment for latanoprost content and degradants. Significant degradation of latanoprost was observed at all gamma radiation doses. Thus, it was found that gamma irradiation is not suitable for sterilizing compositions comprising latanoprost.

Other Embodiments

[00324] In the claims articles such as "a," "an," and "the" may mean one or more than one unless indicated to the contrary or otherwise evident from the context. Claims or descriptions that include "or" between one or more members of a group are considered satisfied if one, more than one, or all of the group members are present in, employed in, or otherwise relevant to a given product or process unless indicated to the contrary or otherwise evident from the context. The invention includes embodiments in which exactly one member of the group is present in, employed in, or otherwise relevant to a given product or process. The invention includes embodiments in which more than one, or all of the group members are present in, employed in, or otherwise relevant to a given product or process.

[00325] Furthermore, the invention encompasses all variations, combinations, and permutations in which one or more limitations, elements, clauses, and descriptive terms from one or more of the listed claims is introduced into another claim. For example, any claim that is dependent on another claim can be modified to include one or more limitations found in

any other claim that is dependent on the same base claim. Where elements are presented as lists, *e.g.*, in Markush group format, each subgroup of the elements is also disclosed, and any element(s) can be removed from the group. It should it be understood that, in general, where the invention, or aspects of the invention, is/are referred to as comprising particular elements and/or features, certain embodiments of the invention or aspects of the invention consist, or consist essentially of, such elements and/or features. For purposes of simplicity, those embodiments have not been specifically set forth *in haec verba* herein. It is also noted that the terms "comprising" and "containing" are intended to be open and permits the inclusion of additional elements or steps. Where ranges are given, endpoints are included. Furthermore, unless otherwise indicated or otherwise evident from the context and understanding of one of ordinary skill in the art, values that are expressed as ranges can assume any specific value or sub–range within the stated ranges in different embodiments of the invention, to the tenth of the unit of the lower limit of the range, unless the context clearly dictates otherwise.

[00326] This application refers to various issued patents, published patent applications, journal articles, and other publications, all of which are incorporated herein by reference. If there is a conflict between any of the incorporated references and the instant specification, the specification shall control. In addition, any particular embodiment of the present invention that falls within the prior art may be explicitly excluded from any one or more of the claims. Because such embodiments are deemed to be known to one of ordinary skill in the art, they may be excluded even if the exclusion is not set forth explicitly herein. Any particular embodiment of the invention can be excluded from any claim, for any reason, whether or not related to the existence of prior art.

[00327] Those skilled in the art will recognize or be able to ascertain using no more than routine experimentation many equivalents to the specific embodiments described herein. The scope of the present embodiments described herein is not intended to be limited to the above Description, but rather is as set forth in the appended claims. Those of ordinary skill in the art will appreciate that various changes and modifications to this description may be made without departing from the spirit or scope of the present invention, as defined in the following claims.

Claims

What is claimed is:

1. A composition comprising latanoprost and isopropyl myristate.

2. The composition of claim 1, wherein latanoprost concentration is between about 0.05 percent and about 0.5 percent of the final composition, by weight of the total weight of the composition.

3. A composition comprising tafluprost and isopropyl myristate.

4. The composition of claim 3, wherein tafluprost concentration is between about 0.01 percent and about 0.1 percent of the final composition, by weight of the total weight of the composition.

5. The composition of any one of claims 1-4, wherein the composition comprises between about 1 percent and about 20 percent of isopropyl myristate, by weight of the total weight of the composition.

6. The composition of claim 5 wherein the composition comprises between about 1 percent and about 10 percent isopropyl myristate, by weight of the total weight of the composition.

7. The composition of claim 5, further comprising an ointment base.

8. The composition of claim 7, wherein the ointment base is petroleum jelly.

9. The composition of claim 8, wherein the composition comprises between about 70 percent and about 99 percent petroleum jelly, by weight of the total weight of the composition.

10. The composition of claim 5, further comprising propylene glycol.

11. The composition of claim 10, wherein the composition comprises between about 5 percent and about 20 percent propylene glycol, by weight of the total weight of the composition.

12. The composition of claim 5, wherein the composition is sterile.

13. A method for reducing fat in a subject suffering from steatoblepharon, comprising applying to an eyelid of the subject a composition of claim 12.

14. A method for reducing body fat in a subject in need thereof, comprising topically administering a composition of claim 5 to the subject.

15. A composition of any one of claims 1-12 for use in a method for reducing body fat in a subject.

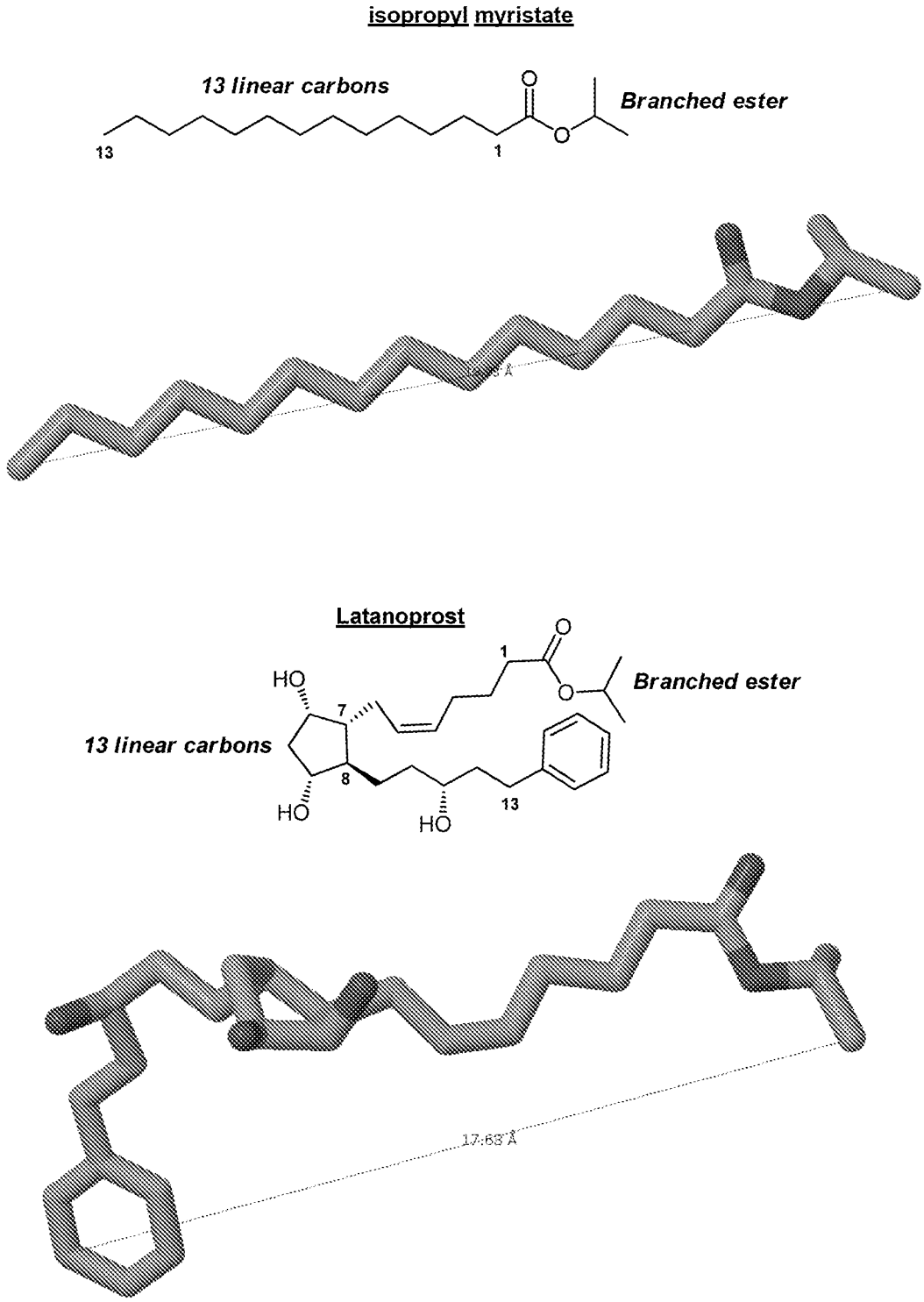
16. A composition of any one of claims 1-12 for use in for reducing fat in a subject suffering from steatoblepharon.

17. Use of a composition of any one of claims 1-12 in the manufacture of a medicament for reducing body fat in a subject.

18. A process for manufacturing a sterile ointment, comprising:
dissolving latanoprost in isopropyl myristate to make a solution;
microfiltration of the solution to make a filtrate; and
combining the filtrate with petroleum jelly.

19. A process for manufacturing a sterile ointment, comprising:
dissolving tafluprost in isopropyl myristate to make a solution;
microfiltration of the solution to make a filtrate; and
combining the filtrate with petroleum jelly.

Figure 1


isopropyl myristate
13 linear carbons
Branched ester
13
1
Latanoprost
HO
7
1
O
O
Branched ester
13 linear carbons
8
HO
HO
13
17.68 Å

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

General Power

Poder General

The undersigned,

El suscrito,

TOPOKINE THERAPEUTICS INC.

domiciled in

domiciliado en

241 Nahanton Street Newton, MA 02459, US

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Michael Singer
Vicepresidente

Date/Fecha: 27 de octubre de 2015

City,Country/Ciudad,País: Boston, Massachusetts, EE.UU.

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

ASSIGNMENT

CESION

Michael S. SINGER, Murat V. KALAYOGLU

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a

Topokine Therapeutics, Inc.

organized under the laws of

organizada bajo las leyes de

Delaware, USA

Domiciled in

domiciliada en

60 South Street, Suite 1120, Boston, MA 02111, USA

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE".), and be it all my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

(de ahora en adelante el "CESIONARIO".), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

Application / Pedido PCT/US2014/037512
"Compositions and Methods for Topical Delivery of Prostaglandins to Subcutaneous Fat"

So far as the Republic of Colombia is concerned.

en lo que concierne a la República de Colombia.

Boston, MA 23 Oct 2015
Place, date

Lugar, fecha

Assignor(s) (Signature) Michael S. Singer

Cedente(s) (Firma)

Assignee(s) (Signature) MURAT KALAYOGLU

Cesionario(s) (Firma)

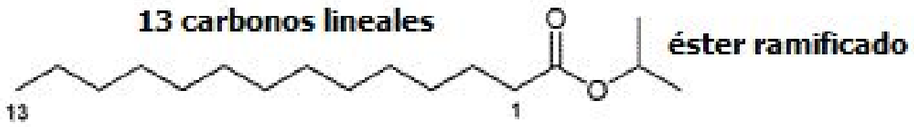
NO LEGALIZATION IS REQUIRED

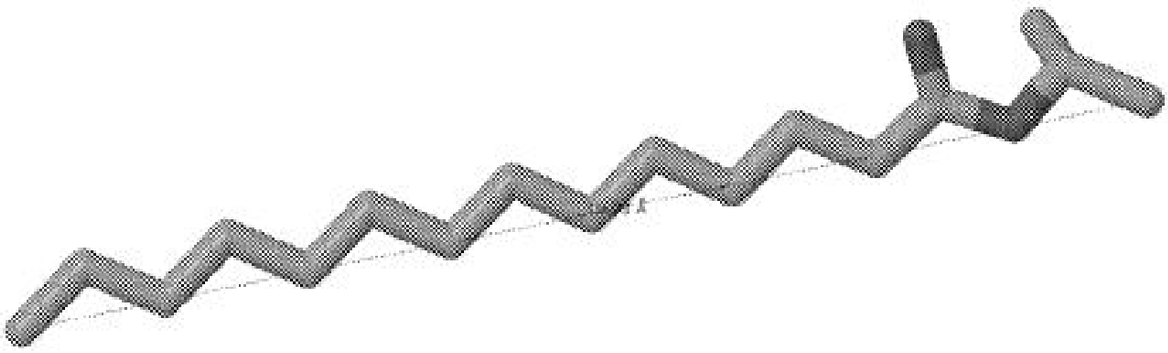
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen composiciones que comprenden un compuesto de agonista de receptor de prostaglandina FP (PFPRA) y un éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo), que comprende opcionalmente una base de ungüento tal como una base de hidrocarburo (por ejemplo, petrolato) y/o un alcohol orgánico (por ejemplo, propilen glicol), que, cuando se aplica por vía tópica sobre la piel, suministra localmente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PFPRA a la grasa subcutánea bajo la piel, y métodos de preparación; el efecto terapéutico es, por ejemplo, reducción de la grasa subcutánea bajo la piel; además se proporcionan métodos de reducción de grasa corporal en un sujeto que comprende la administración tópica de la composición al sujeto.

Figura 1

Miristato de Isopropilo





Latanoprost

