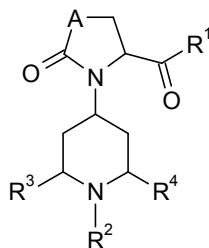


REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar la agudeza visual en un sujeto al que se le diagnosticó una enfermedad asociada a la retina, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula 1,



Fórmula 1

en donde

A es CH₂, O o N-C₁₋₆-alquilo;

R¹ se selecciona de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C₃₋₆-cicloalquilo, mientras que opcionalmente un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo;
- un anillo C₉ o 10-bicíclico, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por átomos de nitrógeno y el sistema de anillo está fijado mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de la Fórmula 1 y mientras que el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-C₁₋₆-alquilo, metoxifenilo;
- un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno o CN;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquinilen-OH, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂,

CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2},
 COO-C₁₋₆-alquilo, N(SO₂-C₁₋₆-alquil)(CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂)
 O-C₁₋₆-alquilo, O-piridinilo, SO₂-C₁₋₆-alquilo,
 SO₂-C₁₋₆-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo,
 SO₂NH-C₁₋₆-alquilo, SO₂N(C₁₋₆-alquilo)₂, halógeno, CN,
 CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico
 opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados
 del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, NHC₁₋₆-alquilo y =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo,
 C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂,
 CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo,
 CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo,
 C₁₋₆-alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido
 con C₁₋₆-alquilo;

R^{1.1.2} H, C₁₋₆-alquilo, SO₂C₁₋₆-alquilo;

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro,
 cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un N u O
 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente
 sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que
 consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₄-alquilen-OH, OH, =O;

o

R^{1.1} es fenilo, en donde dos residuos adyacentes forman juntos un anillo
 aromático o no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual
 contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos
 N, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, en donde
 el anillo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄-alquilo u =O;

R^{1.2} se selecciona de

- heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos
 seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo,
 C₂₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2},
 COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₆-alquilo, halógeno, CN,
 SO₂N(C₁₋₆-alquilo)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos
 residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo;
- heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo no aromático
 carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene de manera

independiente entre sí dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

- un anillo C₉ o 10-bicíclico aromático o no aromático, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por N, O o S, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en N(C₁₋₆-alquilo)₂, CONH-C₁₋₆-alquilo, =O;
- un anillo no aromático heterocíclico, opcionalmente sustituido con piridinilo; o
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-fenilo, C₁₋₄-alquilen-furanilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-O-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo o un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.3} se selecciona de un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, fenilo, heteroarilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilen-fenilo, C₁₋₆-alquilen-naftilo y C₁₋₆-alquilen-heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, o C₁₋₆-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, o C₁₋₆-alquilo;

o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂;
para mejorar la agudeza visual en el sujeto.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad

asociada a la retina es del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad húmeda, oclusión de la vena central de la retina, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 es

A es CH_2 , O o N-C_{1-4} -alquilo;

R¹ se selecciona de

- $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;
- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;
- $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$;
- NH-C_{3-6} -cicloalquilo, mientras que opcionalmente un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, O-C_{1-6} -alquilo, NHSO_2 -fenilo, NHCONH -fenilo, halógeno, CN, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -alquilo, COO-C_{1-6} -alquilo;
- un anillo C_9 o 10 -bicíclico, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por átomos de nitrógeno y el sistema de anillo está fijado mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de la Fórmula 1 y mientras que el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, COO-C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, O-C_{1-6} -alquilo, NO_2 , halógeno, CN, $\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$ -alquilo, m-metoxifenilo;
- un grupo seleccionado de $\text{NHCH}(\text{piridinil})\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{O-C}_{1-6}\text{-alquil})\text{-benzoimidazolilo}$, opcionalmente sustituido con Cl;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $\text{CH}_2\text{NHCONH-C}_{3-6}$ -cicloalquilo, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COO-C_{1-6} -alquilo, O-C_{1-6} -alquilo, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -alquilen-OH, $\text{SO}_2\text{-C}_{3-6}$ -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, $\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, NHC_{1-6} -alquilo, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, C₁₋₆-alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alquilo;

R^{1.1.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, o SO₂C₁₋₆-alquilo; o **R^{1.1.1}** y **R^{1.1.2}** juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona de

- heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₆-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₆-alquilo, halógeno, CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en N(C₁₋₆-alquilo)₂, CONH-C₁₋₆-alquilo, =O;
- piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; o
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-C₁₋₆-alquilo, en donde
R^{1.2.1} es H, o C₁₋₆-alquilo;
R^{1.2.2} es H, o C₁₋₆-alquilo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que

consiste en halógeno;

R³ es H, o C₁₋₄-alquilo;

R⁴ es H, o C₁₋₄-alquilo;

o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 es

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno;
- NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO₂-C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo;
- piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NHSO₂-C₁₋₄-alquilo, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NO₂, halógeno;
- un grupo seleccionado de NHCH(piridinilo)CH₂COO-C₁₋₄-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C₁₋₄-alquilo, SO₂N(C₁₋₄-alquilo)₂, halógeno, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o

imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-4} -alquilo, NHC_{1-4} -alquilo, $=O$;

$R^{1.1.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-4}-alquilo)_2$, CH_2CO -azetindinilo, C_{1-4} -alquilen- C_{3-6} -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, C_{1-4} -alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C_{1-4} -alquilo;

$R^{1.1.2}$ se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo, SO_2C_{1-4} -alquilo;

o $R^{1.1.1}$ y $R^{1.1.2}$ juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH_2OH

$R^{1.2}$ se selecciona de

- piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-4} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquilo, CH_2COO-C_{1-4} -alquilo, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COO-C_{1-4}$ -alquilo, $CONH_2$, $O-C_{1-4}$ -alquilo, halógeno, CO -pirrolidinilo, CO -morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-4} -alquilo;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en $N(C_{1-4}-alquilo)_2$, $CONH-C_{1-4}$ -alquilo, $=O$;
- piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; o
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con $NHCO-C_{1-4}$ -alquilo, en donde
 $R^{1.2.1}$ es H, o C_{1-4} -alquilo;
 $R^{1.2.2}$ es H, o C_{1-4} -alquilo;

$R^{1.3}$ se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-4} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquilo,

O-C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-haloalquilo;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-haloalquilo, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H;

o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la Fórmula 1 es
A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo;
- NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, F;
- NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO₂Me, COO-t-Bu;
- piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NHSO₂-n-Bu, m-metoxifenilo;
- dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl;
- o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-

piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, o SO₂Et,

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH;

R^{1.2} se selecciona de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido;
- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde
R^{1.2.1} es H, o Me;
R^{1.2.2} es H, o Me;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, OCHF₂;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la Fórmula 1 es

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de

- NHR^{1.1}
- NHR^{1.2},

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHET, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O; en donde

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

o **R^{1.1.1}** y **R^{1.1.2}** juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona de

- piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo,

CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido;

- benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde
R^{1.2.1} es H, o Me;
R^{1.2.2} es H, o Me;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et;

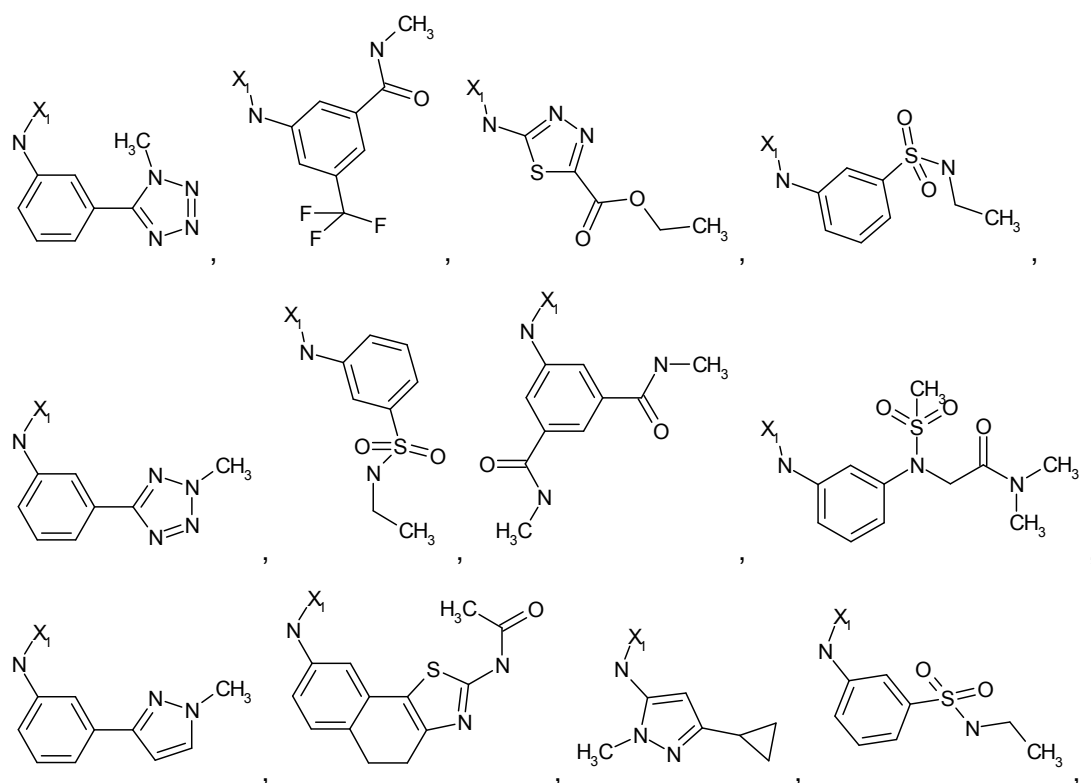
R³ es H; y

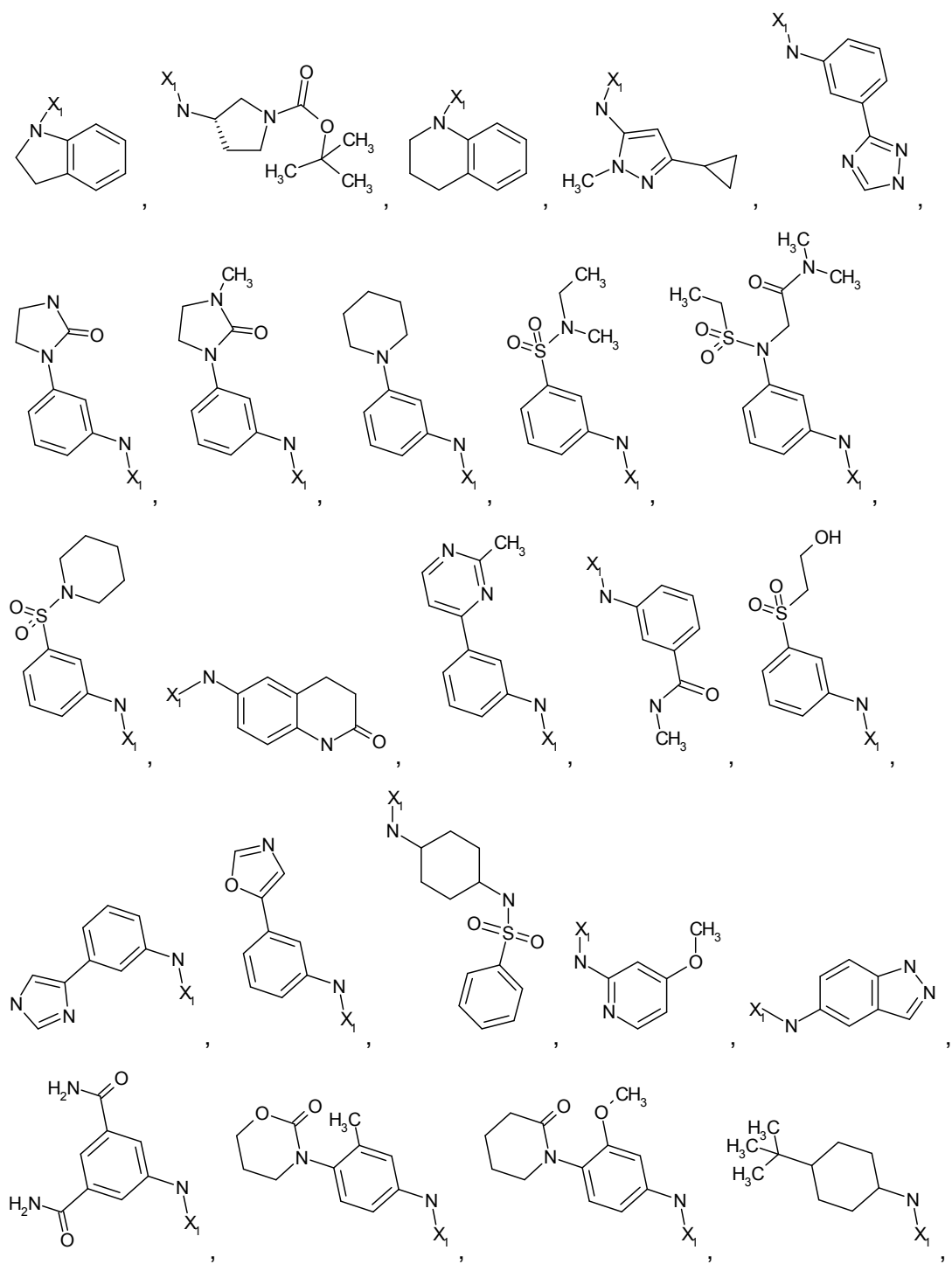
R⁴ es H.

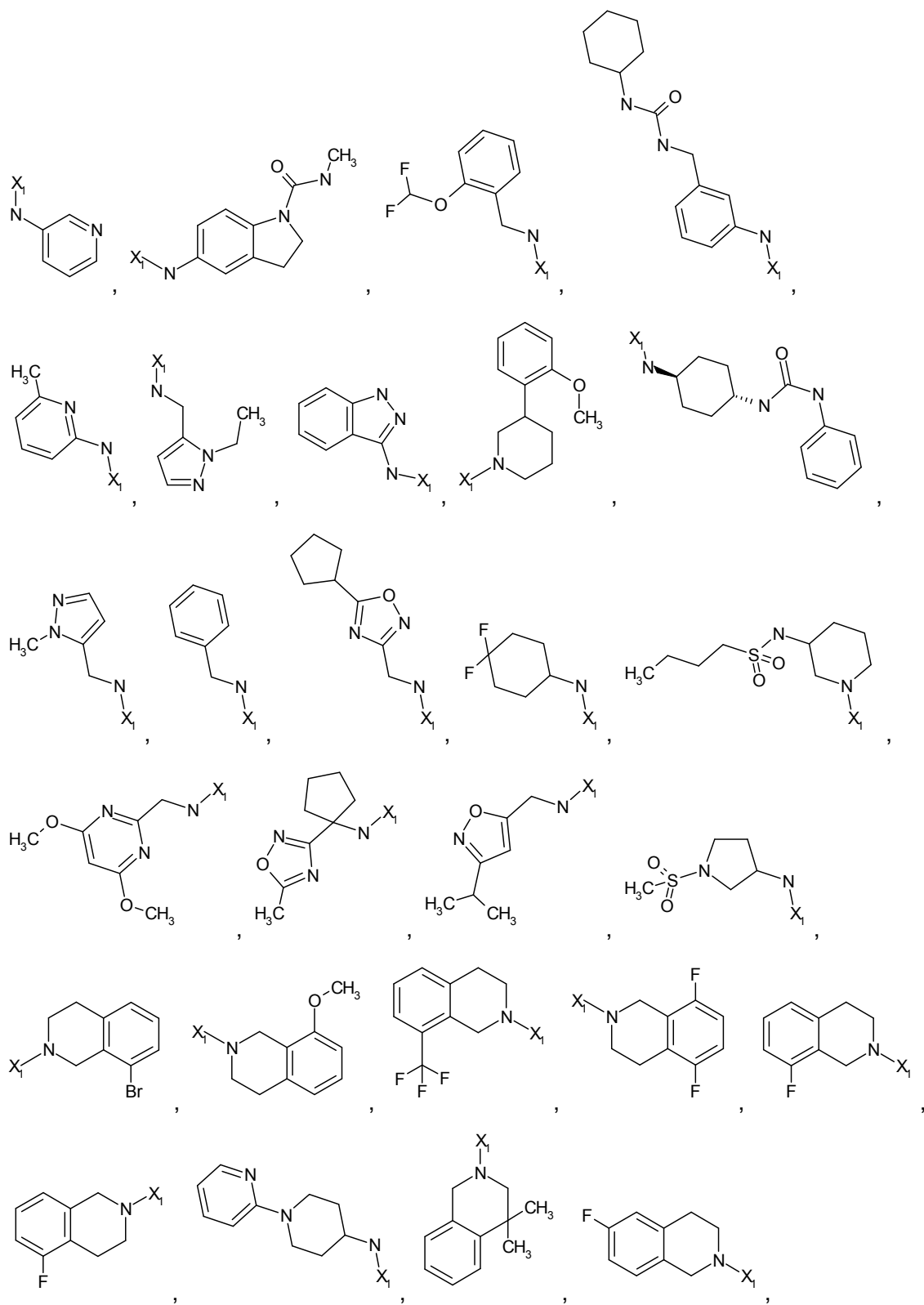
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la Fórmula 1 es

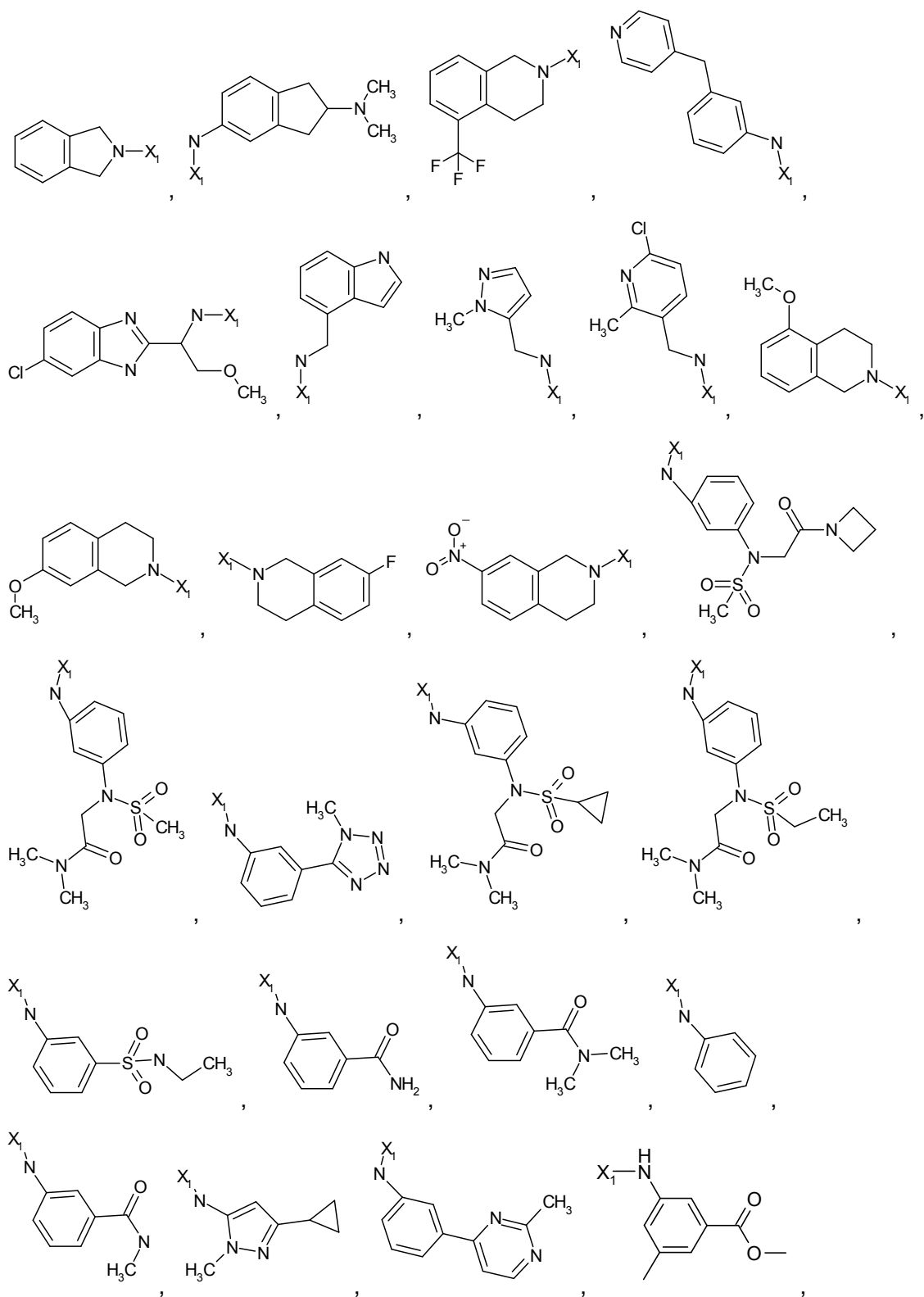
A es CH₂, O o NMe;

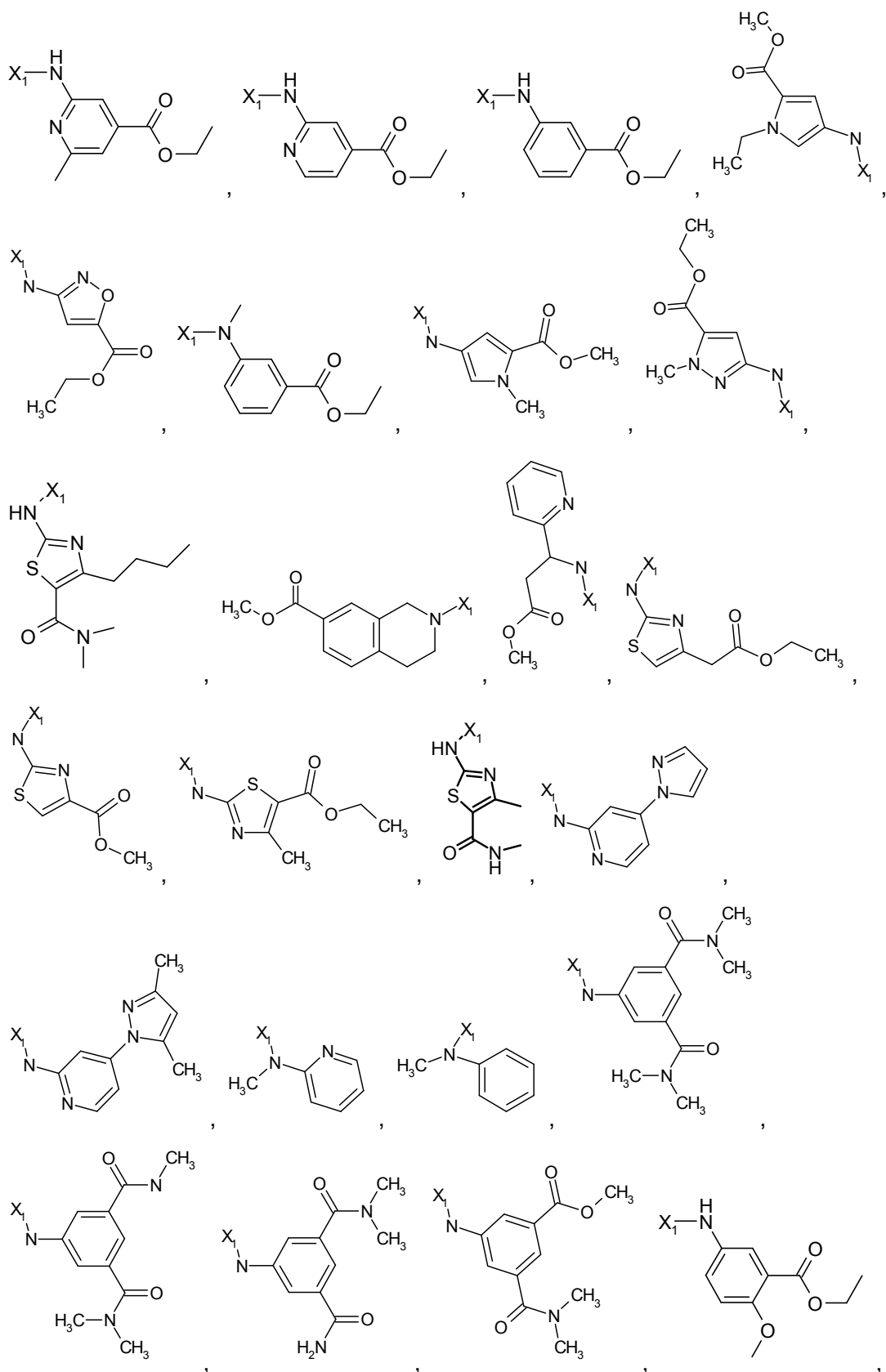
R¹ se selecciona de

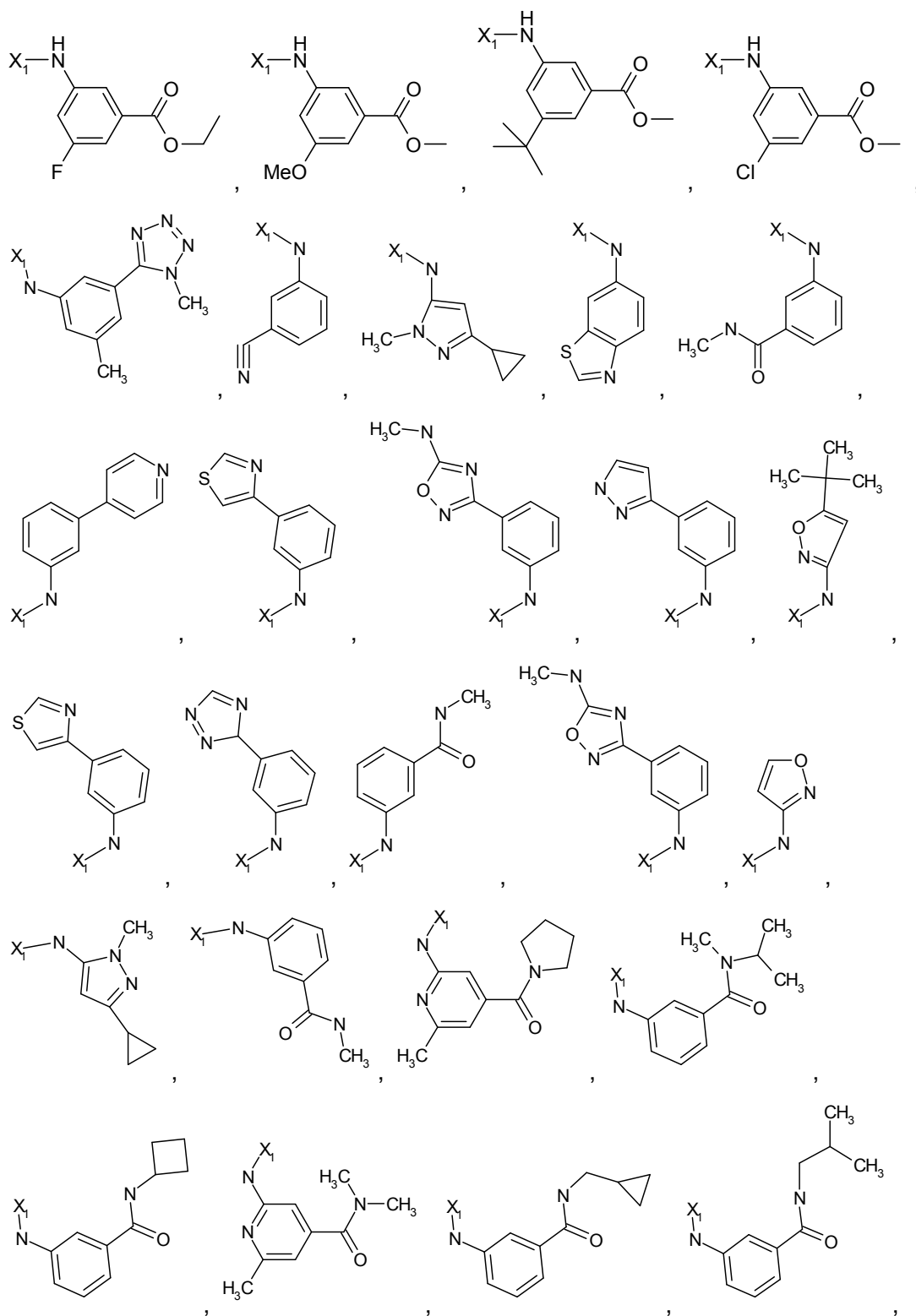


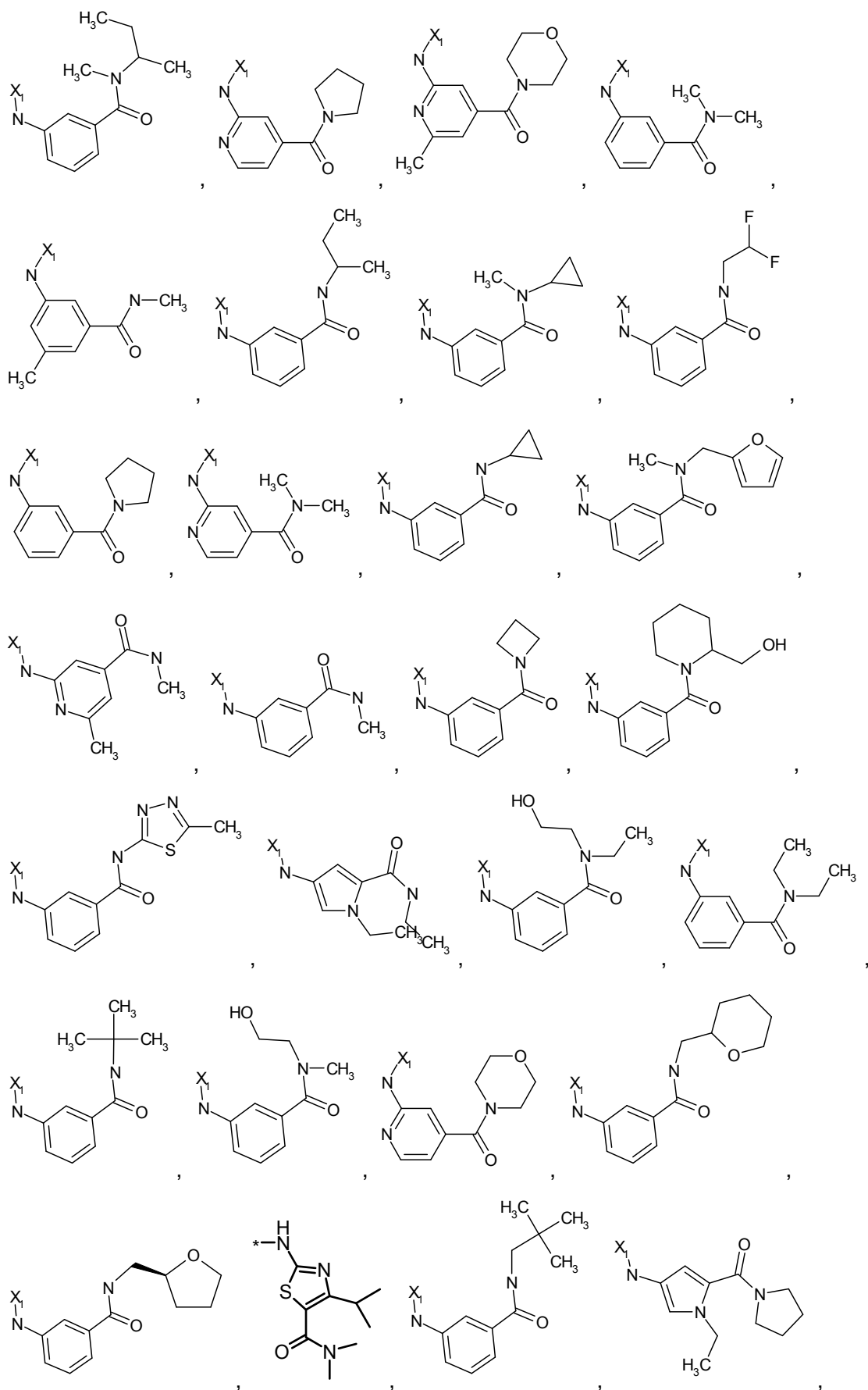


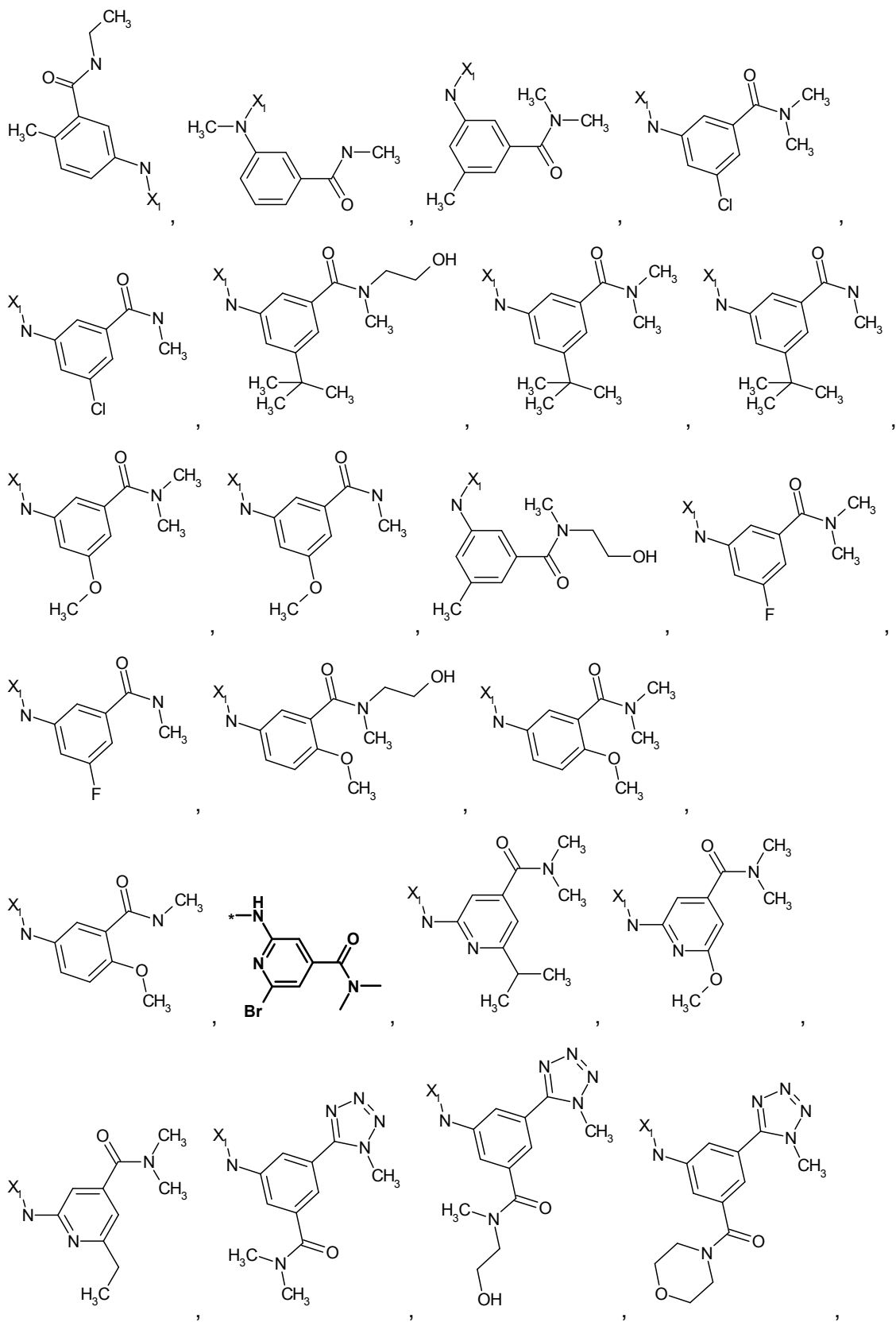


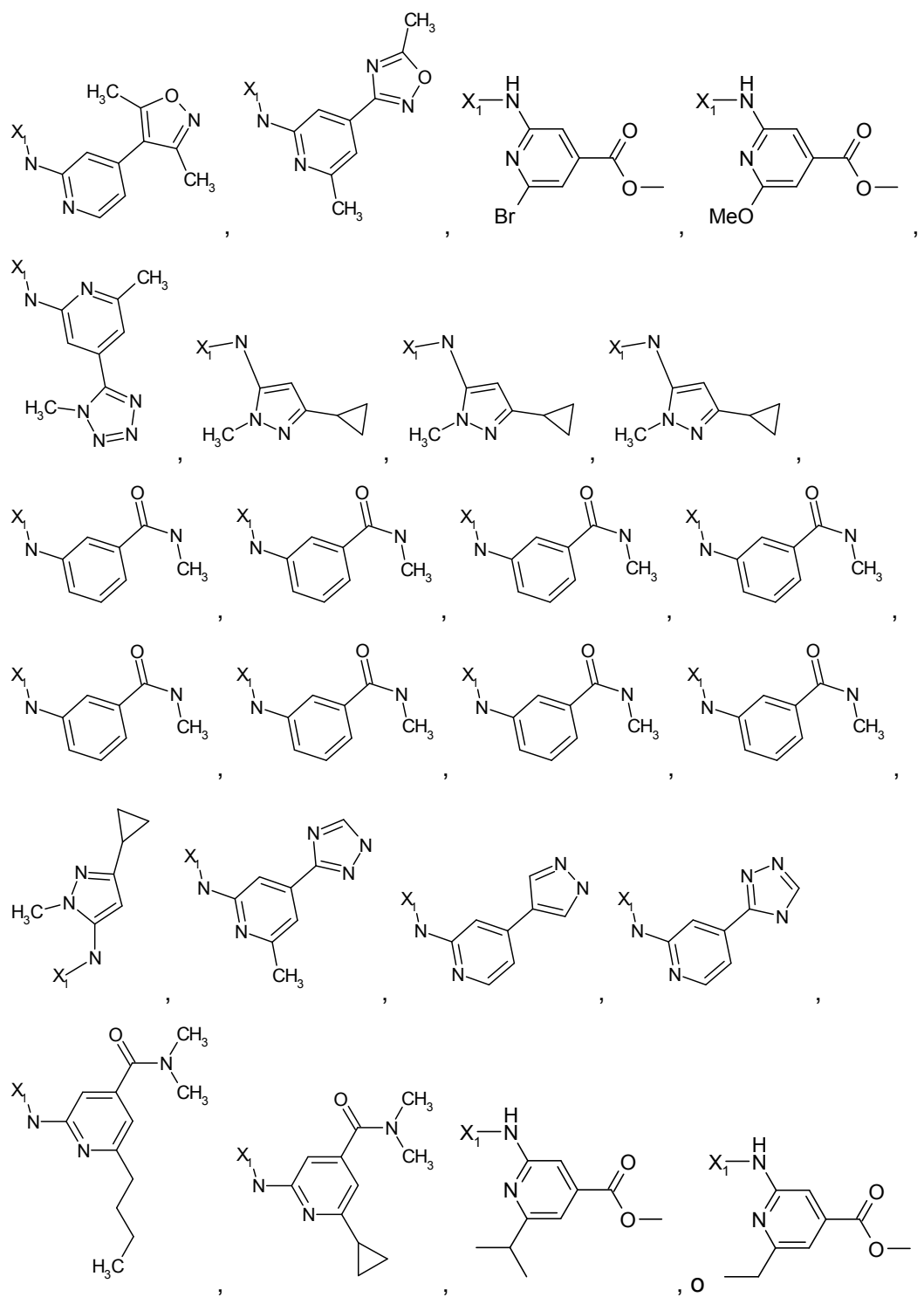




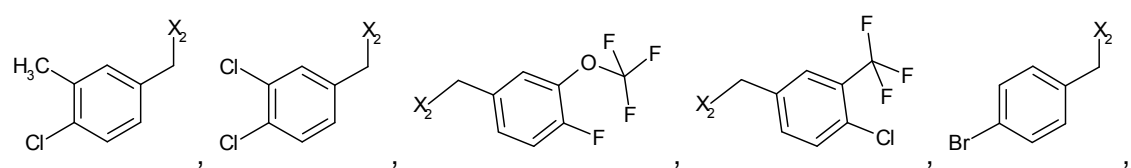


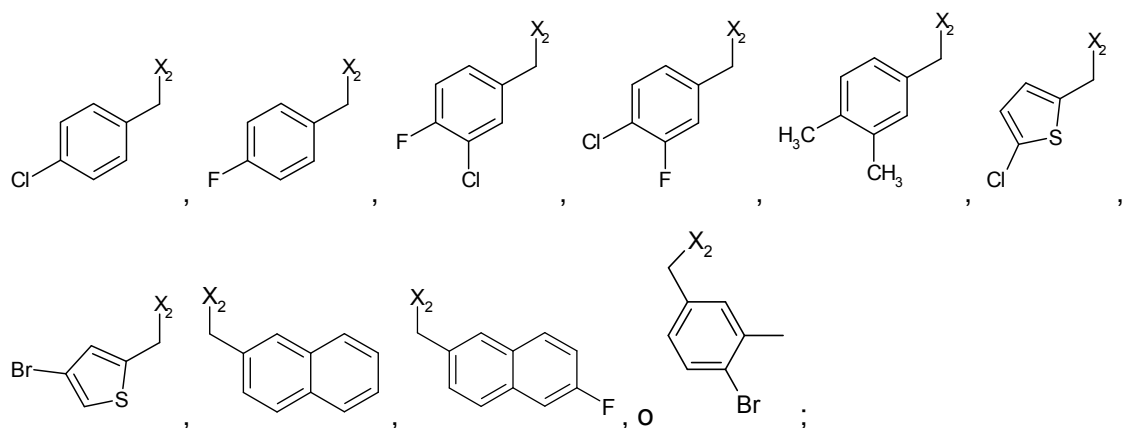






R² se selecciona de



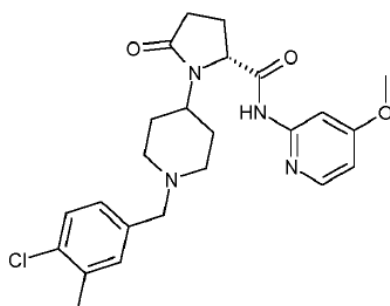


R³ es H;

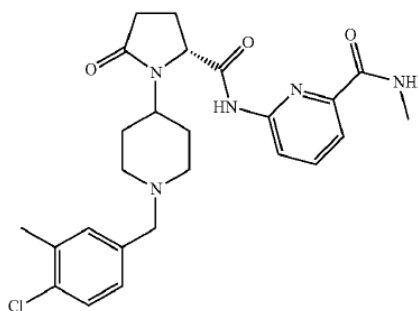
R⁴ es H;

o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

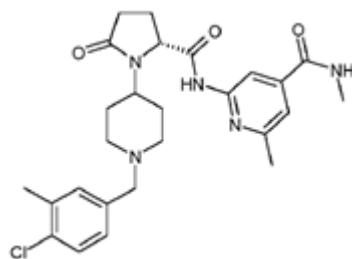
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



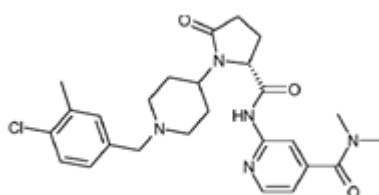
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



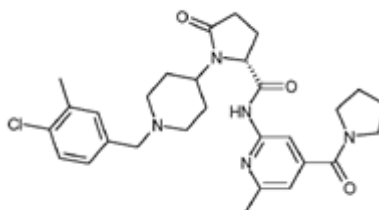
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



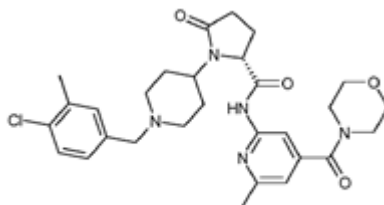
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



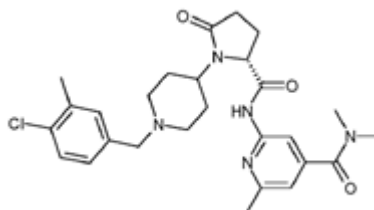
12. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



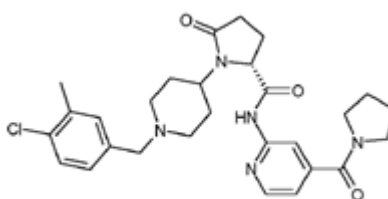
13. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



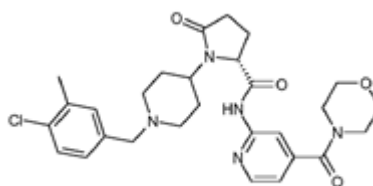
14. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



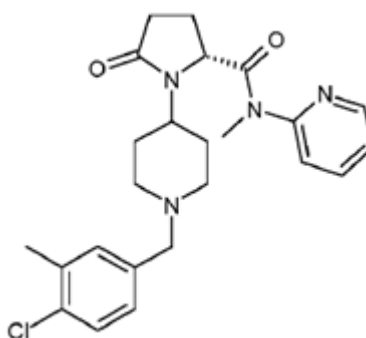
15. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



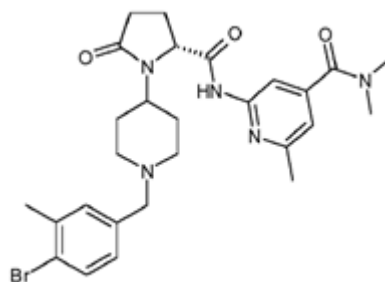
16. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



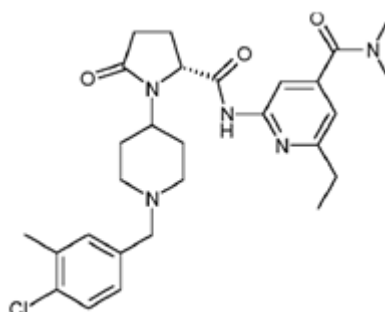
17. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



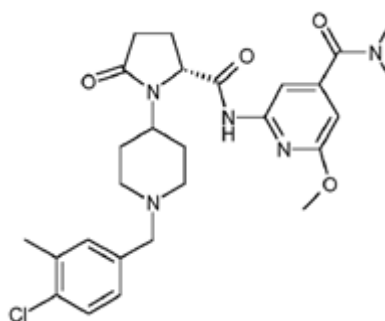
18. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



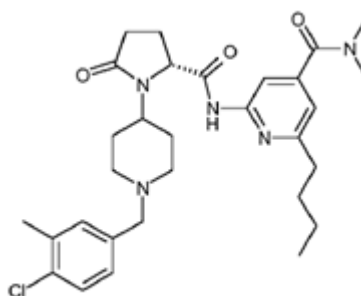
19. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



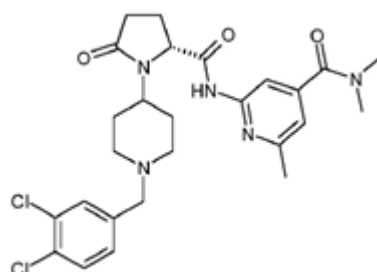
20. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



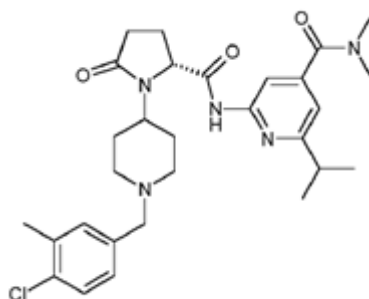
21. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



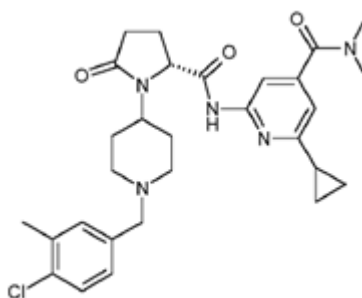
22. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



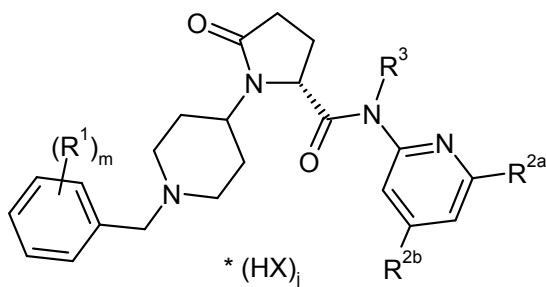
23. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



24. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 administrado es



25. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula



en donde

R¹ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

m es 1, 2 o 3;

cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de manera independiente de H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, COO-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, o halógeno;

R^{2b.1} es H, C₁₋₆-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, o C₁₋₆-haloalquilo;

R^{2b.2} es H, o C₁₋₆-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno

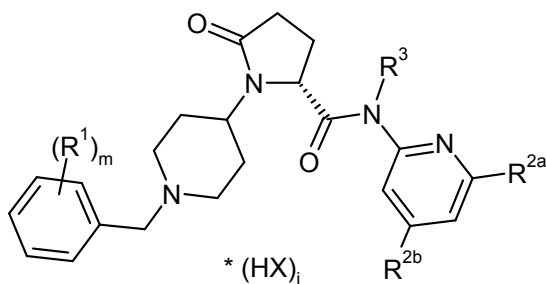
R³ es H, o C₁₋₆-alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato;

j es 0, 0,5, 1, 1,5 o 2;

con un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido orótico, ácido hipúrico, ácido L-piroglutámico, ácido D-piroglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula



R^{2a} es H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, o CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} es H, C₁₋₆-alquilo, o C₁₋₆-haloalquilo;

R^{2a.2} es H, o C₁₋₆-alquilo;

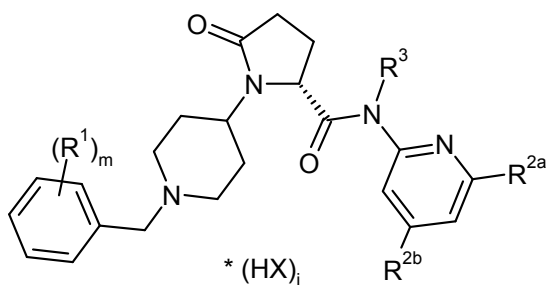
R^{2b} es H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, COO-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, o halógeno;

R^{2b.1} es H, C₁₋₆-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, o C₁₋₆-haloalquilo;

R^{2b.2} es H, o C₁₋₆-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula



R¹ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, o halógeno;

m es 1 o 2;

R^{2a} es H, o C₁₋₄-alquilo;

R^{2b} es H, o CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} es C₁₋₄-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, o C₁₋₄-haloalquilo;

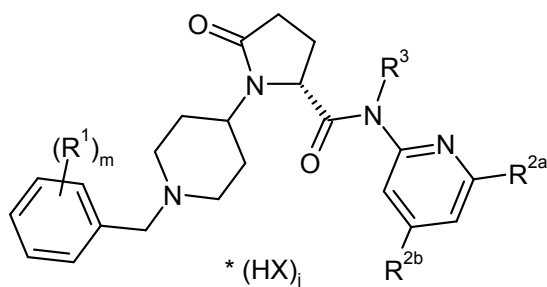
R^{2b.2} es H, o C₁₋₄-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno

R³ es H, o C₁₋₆-alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato,
 y
 j es 1 o 2.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula



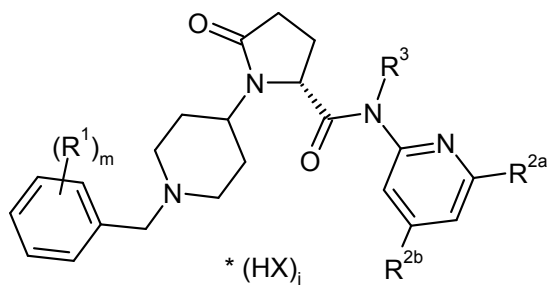
R^{2a} es H, o C₁₋₄-alquilo;

R^{2b} es H, o CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} es C₁₋₄-alquilo;

R^{2b.2} es C₁₋₄-alquilo.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula



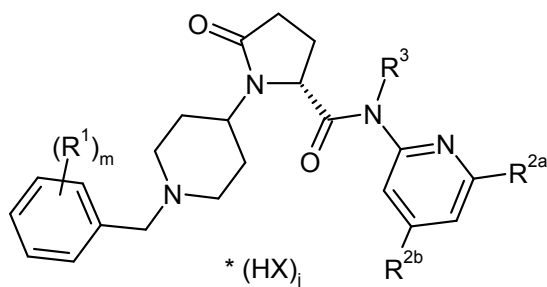
R^{2a} es H, o C₁₋₄-alquilo;

R^{2b} es H, o CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} es C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo;

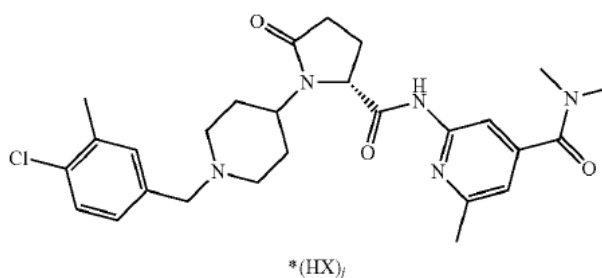
R^{2b.2} es H, o C₁₋₄-alquilo.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula

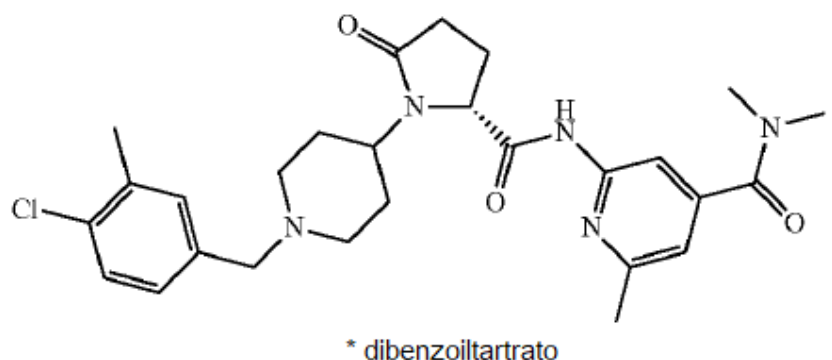


- R^{2a} es H, o C_{1-4} -alquilo;
 R^{2b} es H, o $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;
 $R^{2b.1}$ es C_{1-4} -haloalquilo;
 $R^{2b.2}$ es H, C_{1-4} -alquilo.

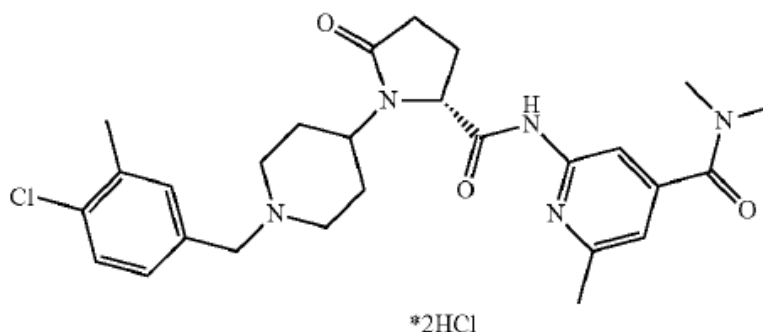
31. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal de la fórmula de acuerdo con la reivindicación 25, en donde $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileo que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es un cocrystal que tiene la fórmula que se muestra a continuación,



- en donde j es 0,
y el formador de cocrystal se selecciona del grupo que consiste en ácido L-(+)-ascórbico, ácido mónico, ácido pámico, ácido nicotínico, succinamida, nicotinamida, isonicotinamida, L-lisina y L-prolina.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una sal cristalina de la siguiente fórmula,



34. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una sal cristalina de la siguiente fórmula:



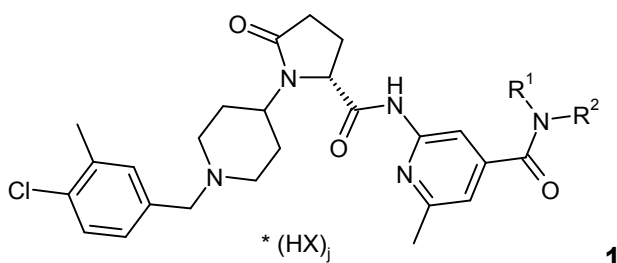
35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la sal cristalina se caracteriza porque los cuatro picos más altos de difracción de rayos X de polvo ocurren a 3,72, 13,60, 16,89 y 19,34 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) cuando se miden con radiación $\text{CuK}\alpha$.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la sal cristalina se caracteriza porque los cuatro picos más altos de difracción de rayos X de polvo ocurren a 16,02, 16,86, 19,45 y 19,71 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) cuando se miden con radiación $\text{CuK}\alpha$.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto comprende al menos un cocrystal de un compuesto de la fórmula de acuerdo con la reivindicación 25 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la Fórmula 1 se administra en forma de isómeros ópticos individuales, una mezcla de los enantiómeros individuales, un racemato o en forma de compuestos enantioméricamente puros.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más compuestos de la siguiente fórmula,



en donde

R^1 es H, C_{1-6} -alquilo, C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo, o C_{1-6} -haloalquilo;

R^2 es H, o C_{1-6} -alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o $\frac{1}{2}$

dibenzoiltartrato; y

j es 1 o 2, y

un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la composición farmacéutica se caracteriza porque

R¹ es H, o metilo;

R₂ es H, o metilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o $\frac{1}{2}$ dibenzoiltartrato; y

j es 1 o 2

41. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la composición farmacéutica se caracteriza porque X es cloruro y j es 2.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40 o 41, en donde: la composición farmacéutica comprende además un desintegrante adicional.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40 o 41, en donde: la composición farmacéutica comprende además un deslizante adicional.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40 o 41, en donde: el diluyente de la composición farmacéutica comprende además polvo de celulosa, fosfatos de calcio dibásicos anhidros, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40 o 41, en donde: el lubricante de la composición farmacéutica es talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40 o 41, en donde: el aglutinante de la composición farmacéutica es copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidón con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidón (povidona).

47. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, o 46, en donde el desintegrante de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación es almidón de maíz.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, o 47, en donde el deslizante opcional de la composición farmacéutica es dióxido de silicio coloidal.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la composición

farmacéutica comprende además

- 10-90 % de ingrediente activo
- 5-70 % de diluyente 1,
- 5-30 % de diluyente 2,
- 0-30 % de aglutinante,
- 1-12 % de desintegrante, y
- 0,1-3 % de lubricante.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la composición farmacéutica comprende además

- 30-70 % de ingrediente activo
- 20-75 % de diluyente 1,
- 5-30 % de diluyente 2,
- 2-30 % de aglutinante,
- 0,5-20 % de agente amortiguador,
- 1-12 % de desintegrante, y
- 0,1-3 % de lubricante.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el desintegrante adicional de la composición farmacéutica es crospovidona.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la composición farmacéutica está en forma de dosis de una cápsula, un comprimido o un comprimido recubierto con película.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la composición farmacéutica comprende además un recubrimiento de película de 2-4 %.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 53, en donde el recubrimiento de película comprende un agente formador de película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el recubrimiento de película comprende alcohol de polivinilo (PVA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un tratamiento anti-VEGF.