

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-144465

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-144465-00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:35:59

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 415

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MODULADORES ANTIOXIDANTES DE INFLAMACIÓN:
DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANOLICO CON SATURACIÓN EN EL
ANILLO C.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07J 63/00

71. SOLICITANTE REATA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO Irving, Texas, Estados Unidos de Américas

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

18-11-2010



No. 10-144465-00000-0000

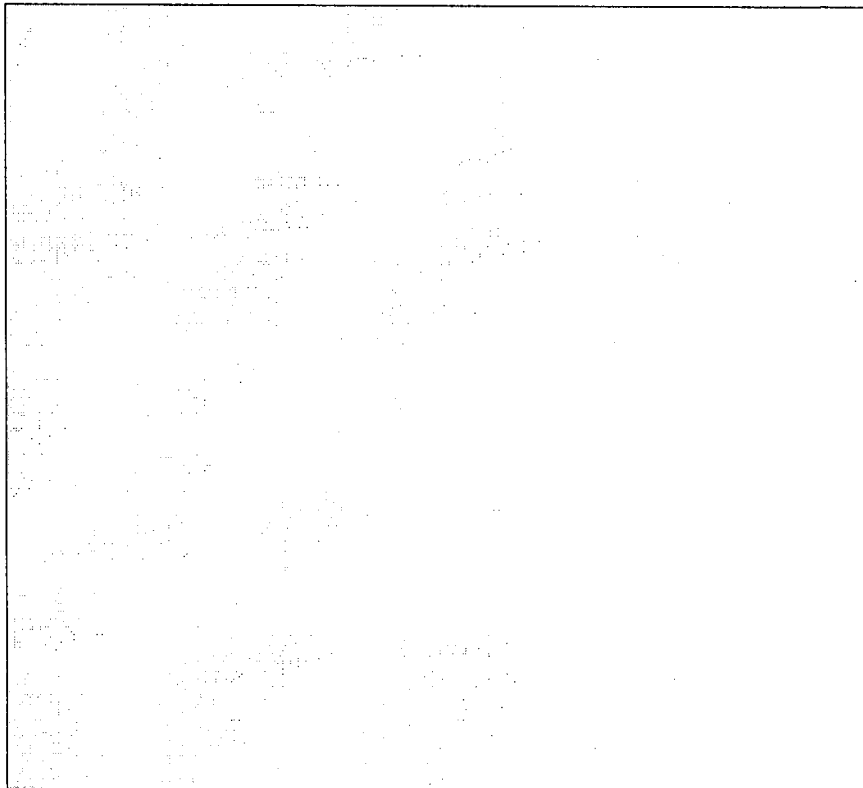
Fecha: 2010-11-18 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: REATA PHARMACEUTICALS, INC. Dirección: 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75063, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Irving, Texas, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/041170</u> Fecha <u>20 de abril de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/129545 A8</u> Fecha <u>22 de octubre de 2009</u>			
6 TITULO (54) <u>Cambio Título</u> ~~MODULADORES ANTIOXIDANTES DE INFLAMACIÓN: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANOLICO CON SATURACIÓN EN EL ANILLO C.~~ <u>Derivados novedosos del ácido oleanólico con saturación del anillo C</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07J 63/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u> <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>18 de abril de 2008</u> <u>04 de noviembre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/046,332</u> <u>61/111,333</u>
9 Comprobante de pago No. <u>10-93.713 // 10-93.621</u> Fecha <u>03 de noviembre de 2010</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros pinión escrita.

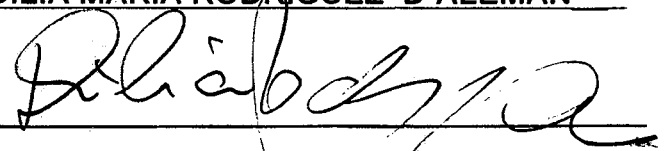
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.)

ANDERSON, Eric

(4251 South Judson St., Houston, Texas 77005, Estados Unidos de América);

2.)

JIANG, Xin

(6401 Maple Ave., Apt. 5308, Dallas, Texas 75235, Estados Unidos de América);

3.)

LIU, Xiaofeng

(10602 Stone Canyon Road, #214, Dallas, Texas 75230, Estados Unidos de América);

4.)

VISNICK, Melean

(330 East Las Colinas Blvd., Apt. 818, Irving, Texas 75039, Estados Unidos de América);

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,713
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-144465-00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353217222	03/11/2010	95,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3
P-2721

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 93,621
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-144465-00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	353217222	03/11/2010	95,427,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	6,344,000.00
	TOTAL :	\$ 6,344,000.00

SON: SEIS MILLONES TRESCIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4
P-2721



The State of Texas

Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by GLENDA KAY JOHNSON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of GLENDA KAY JOHNSON, Notary Public,
State of Texas, Commission Expires: 05-13-13

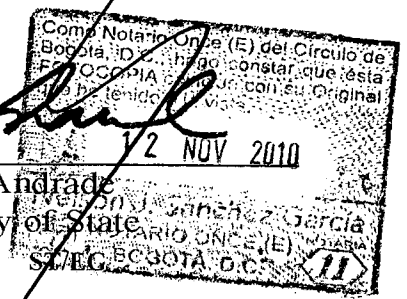
CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on October 1, 2010
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-766513
9. Seal
10. Signature:



Hope Andrade

Hope Andrade
Secretary of State



5

Certificate of Legal Existence

I hereby certify that **Reata Pharmaceuticals, Inc.** with a principal mailing address of 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas, 75062, United States of America, is a corporation duly organized and in good standing under the laws of the State of Delaware, United States of America, and that I am duly authorized to act on behalf of the said corporation.

Signed on September 2, 2010

By: Robert M. Krel

Name: Robert M. Krel

Title: Vice President, Licensing and Intellectual Property

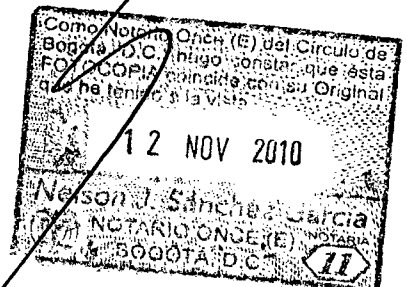
Sworn to before me:

Glenda L. Johnson

Notary Public

My commission expires: 5-13-2013

[NOTARY SEAL]



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **N-766513** de 1 de octubre de 2010 expedida en Estados Unidos de América (Texas) correspondiente a un certificado de existencia legal de **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Irving, Texas, Estados Unidos de América.

REAT. P0027CO- Reata

Certificado de Existencia Legal

Por medio del presente certifico que **Reata Pharmaceuticals, Inc.** con domicilio principal de correspondencia en 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de América, es una sociedad constituida y con vigencia legal bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, y que estoy debidamente autorizado para actuar a nombre de dicha sociedad.

Firmado el 2 de septiembre de 2010

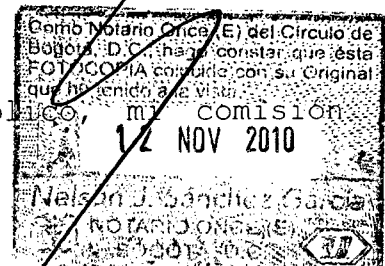
Por: Firma ilegible

Por: Robert M. Krol

Título: Vicepresidente de Licenciamiento y Propiedad Intelectual

Juramentado ante mí:

Firmado por firma ilegible, notario público,
termina el 5-13-2013, (sello notarial)



Sello del Estado de Texas

Estado de Texas

Secretario de Estado

No para uso en los Estados Unidos de América.

Esta Apostilla únicamente certifica la firma, la capacidad del firmante y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para la cual fue expedida.

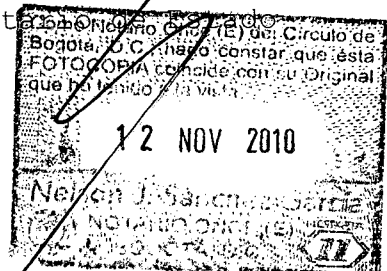
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glenda Kay Johnson
3. actuando en su calidad de Notario Público, Estado de Texas
4. lleva el sello/estampilla de Glenda Kay Johnson, notario público, Estado de Texas, comisión termina: 05-13-13

CERTIFICADO

5. En Austin, Texas
6. El 1 de octubre de 2010
7. Por el Secretario de Estado de Texas
8. Certificado No. N-766513
9. Sello/Estampilla: Sello del Estado de Texas
10. Firma: Firmado por Hope Andrade, Secretaria de Estado



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2010 NOV 11 P 12:04
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
629777
Juana Escobar
QUIA FIRMA Y RECEBE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Once (E) del Circulo de
Bogota, D.C. hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista.
12 NOV 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO PUBLICO
BOGOTA D.C.



P. 2629

The State of Texas

Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

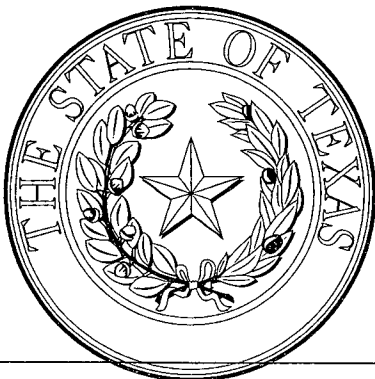
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

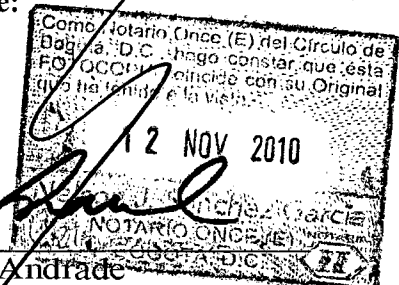
1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by GLENDA KAY JOHNSON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of GLENDA KAY JOHNSON, Notary Public,
State of Texas, Commission Expires: 05-13-13

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on October 1, 2010
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-766512
9. Seal
10. Signature:




Hope Andrade
Secretary of State
ST/EG





COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de América.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en **Irving, Texas, EE. UU**
a los **2** días de **Septiembre de**
2010

Firma / signature
Robert M. ...

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

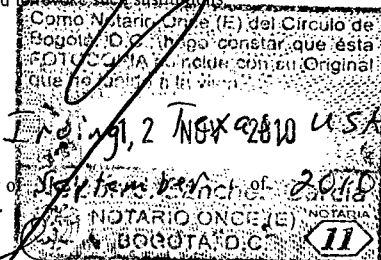
legal representative(s) of **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled **2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, United States of America.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



Granted and signed at

on this **2nd** day of **September** of **2010**

10

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 2 días del mes de Septiembre de 2010, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Robert M. Kral
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Grapevine, Texas
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Vice - Presidente de la persona jurídica REATA PHARMACEUTICALS, INC.

4. La citada persona jurídica con sede en 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los 2 días del mes de Septiembre, de 2010, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Robert M. Kral
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Grapevine TX
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que este ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 2nd day of September, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Robert M. Kral
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Grapevine, Texas set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President of the juridical REATA PHARMACEUTICALS, INC.

4. The mentioned juridical person with place of 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, United States of America, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this 2nd day of September, 2010 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Robert M. Kral
(name of the person who signs the Power of Attorney)

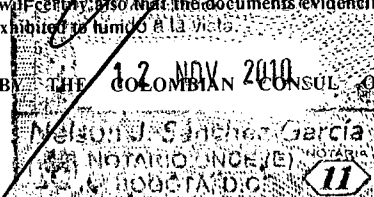
of legal age and domiciled at Grapevine TX signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant the Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him/a la vista.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **N-766512** de 1 de octubre de 2010 expedida en Estados Unidos de América (Texas) correspondiente a un documento de poder de **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Irving, Texas, Estados Unidos de América y certificado notarial sobre existencia y representación legal de la misma sociedad.

Documento de poder en inglés con idéntico texto en español (por lo que no se hace su traducción), firmado el 2 de septiembre de 2010 en Irving, Texas, Estados Unidos de América, por firma ilegible.

Certificado notarial en inglés con idéntico texto en español (por lo que no se hace su traducción), suscrito el 2 de septiembre de 2010 y legalizado mediante firma ilegible por notario público.

Sello del Estado de Texas

Estado de Texas

Secretario de Estado

No para uso en los Estados unidos de América.

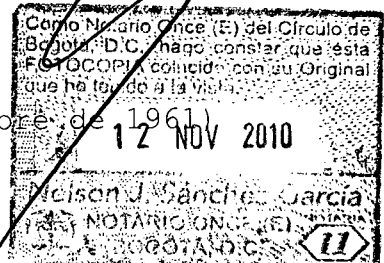
Esta Apostilla únicamente certifica la firma, la capacidad del firmante y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para la cual fue expedida.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

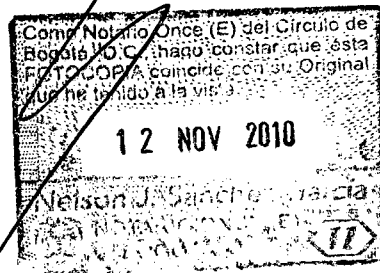
Este documento público



2. ha sido firmado por Glenda Kay Johnson
3. actuando en su calidad de Notario Público, Estado de Texas
4. lleva el sello/estampilla de Glenda Kay Johnson, notario público, Estado de Texas, comisión termina: 05-13-13

CERTIFICADO

5. En Austin, Texas
6. El 1 de octubre de 2010
7. Por el Secretario de Estado de Texas
8. Certificado No. N-766512
9. Sello/Estampilla: Sello del Estado de Texas
10. Firma: Firmado por Hope Andrade, Secretario de Estado



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

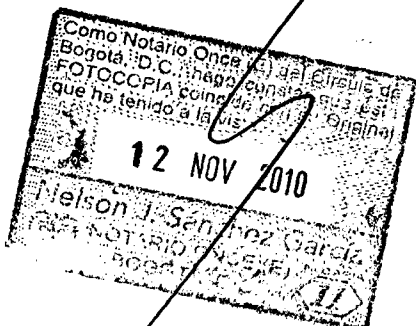
2010 NOV 11 P 12:04

JEFE DE LEJALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

62977

Alvarez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

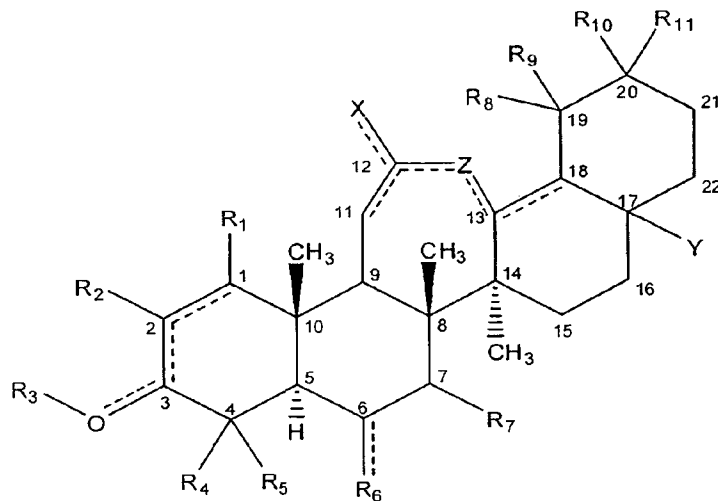


RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención proporciona, pero no se limita a, derivados novedosos del ácido oleanólico que tienen la fórmula:

5

10



en donde las variables se definen en la presente. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, kits y artículos de
15 manufactura que comprenden tales compuestos, métodos e intermediarios útiles para la elaboración de los compuestos, y métodos de uso de los compuestos y composiciones.

MODULADORES ANTIOXIDANTES DE INFLAMACIÓN: DERIVADOS DEL ÁCIDO
OLEANOLICO CON SATURACIÓN EN EL ANILLO C

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere generalmente a los
campos de la biología y medicina. Más particularmente, se
refiere a compuestos y métodos para el tratamiento y
prevención de enfermedades tales como aquellas asociadas con
tensión oxidativa e inflamación.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchas enfermedades humanas serias e no tratables se
asocian con procesos inflamatorios, que incluyen enfermedades
tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que no se ven
15 tradicionalmente como afecciones inflamatorias. Similarmente,
las enfermedades autoinmunitarias tales como artritis
reumatoide, lupus, psoriasis, y esclerosis múltiple implican
activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en
tejidos afectados, derivados de disfunción de auto reconocido
20 vs. no auto reconocido y mecanismos de respuesta en el
sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas tales
como enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural se
correlaciona con la activación de microglía y niveles
elevados de proteínas pro-inflamatorias tal como sintasa de

óxido nítrico inducible (iNOS).

Un aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tal como prostaglandina E, cuyos precursores se producen por la ciclo-oxigenasa de
5 enzima (COX-2). Los niveles altos de COX-2 se encuentran en tejidos inflamados. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 se conoce para reducir muchos síntomas de inflamación y un número de importantes fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan al inhibir la
10 actividad COX-2. La investigación reciente, sin embargo, ha demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (por ejemplo, 15-deoxi prostaglandina J2, a.k.a. PGJ2) juega un papel en estimular la resolución orquestada de inflamación. El COX-2 también se asocia con la producción de
15 prostaglandinas de ciclopentenona. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución completa de inflamación, promover potencialmente la persistencia de células inmunitarias activadas en tejidos y que conducen a inflamación "ardiente", crónica. Este efecto
20 puede ser responsable para la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores COX-2 selectivos para periodos de tiempo largos. Los corticoesteroides, otra clase importante de fármacos anti-inflamatorios, tienen muchos efectos secundarios indeseables

y frecuentemente no son adecuados para uso crónico. Nuevos fármacos basados en proteína, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF, han demostrado ser eficaces para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunitarias tal como

5 artritis reumatoide. Sin embargo, estos compuestos se deben administrar por inyección, no son efectivos en todos los pacientes, y pueden tener diversos efectos secundarios. En muchas formas severas de inflamación (por ejemplo, sepsis, pancreatitis aguda), existen fármacos que son ineficaces.

10 Además, fármacos actualmente disponibles típicamente no tienen propiedades antioxidantes significativas, y no son efectivos en reducir tensión oxidativa asociada con excesiva producción de especies de oxígeno reactivo y moléculas relacionadas tal como peroxinitrito. En consecuencia, hay una

15 necesidad apremiante para terapéuticos mejorados con propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias.

Una serie de análogos triterpenoides sintéticos de ácido oleanólico se han mostrado para ser inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción por IFN- γ de

20 sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b), y Honda et al. (2002), que todos se incorporan en la presente como referencia. Por ejemplo, uno de estos, éster de metilo del ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9(11)-dien-28-oico

(CDDO-Me), está actualmente en ensayos clínicos para una variedad de trastornos relacionados con inflamación, incluyendo cáncer y nefropatía diabética. La farmacología de estas moléculas es compleja, como se ha mostrado para afectar la función de objetivos de proteína múltiple y por lo tanto modular la función de diversas trayectorias de señalización celular importante relacionada con tensión oxidativa, control de ciclo celular, e inflamación (por ejemplo, Dinkova-Kostova et al., Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008; Liby et al.,). Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados de ácido oleanólico conocidos varían, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que se pueden tratar con compuestos que tienen efectos potentes de antioxidantes y antiinflamatorios, es deseable sintetizar nuevos candidatos para el tratamiento o prevención de enfermedad.

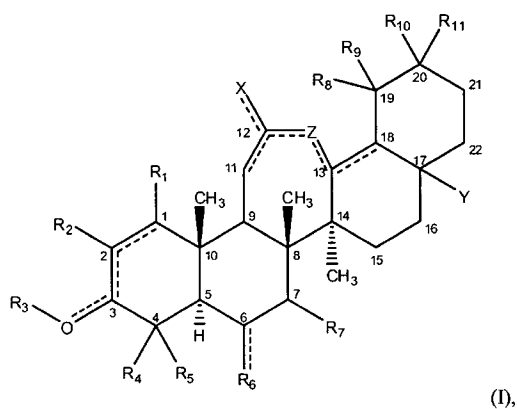
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente descripción proporciona nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación, y métodos para su uso. Los compuestos cubiertos por las fórmulas genéricas o específicas abajo o específicamente llamadas se conocen como "compuestos de la invención," "compuestos de la presente descripción," "los derivados de ácido oleanólico presentes" en la presente

solicitud.

En algunos aspectos, la descripción proporciona compuestos de la fórmula:

5



10 en donde:

Y es ciano, heteroarilo_(c≤12), heteroarilo sustituido_(c≤12), o -C(O)R_a, además en donde

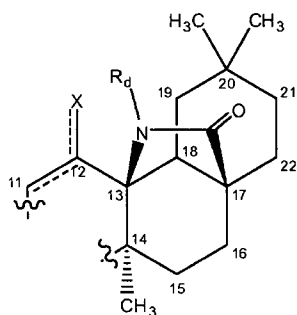
R_a es:

15 hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido, sililo o mercapto;

alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alquenoil-oxi_(c≤12), alquinoiloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 20 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12),
 alcoxi-amino_(c≤12), alquenoilamino_(c≤12), alquinoilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
 alquil-tio_(c≤12), alquenoiltio_(c≤12), alquinoiltio_(c≤12),

ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12),
heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12), alquilamonio_(C≤12),
alquilsulfonio_(C≤12), alquilsililo_(C≤12), o una versión
sustituida de cualquiera de estos grupos; o

5 R_a comprende un átomo de nitrógeno que también se enlaza
al átomo de carbono 13 y R_d para formar:



en donde R_d es alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15 Z es un enlace sencillo o doble, -O- o -NR_e-, en donde R_e
es hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8) o alcoxi_(C≤8);

X es OR_b , NR_bR_c , o SR_b , en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno o hidroxí;

20 alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

5 R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 10 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 15 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es:

ausente o hidrógeno;

20 alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_3 está ausente cuando el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble,

además con la condición de que cuando R_3 está ausente el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido;

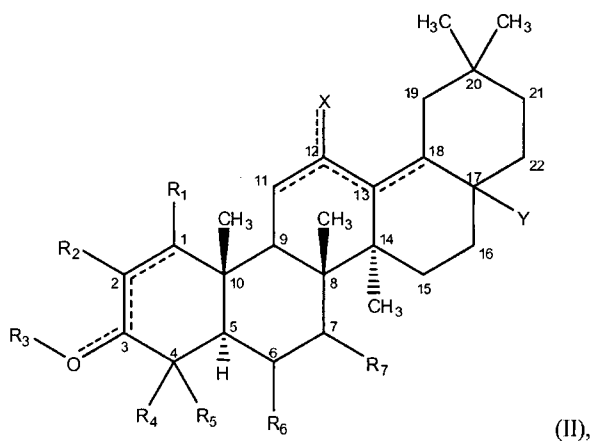
R_6 es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

R_7 es hidrógeno o hidroxilo; y

R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido; o

sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:



en donde:

Y es ciano, o $-C(O)R_a$, además en donde:

R_a es:

22

hidrógeno, hidroxí, halo, amino, hidroxiamino, azido o
 mercapto; o alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12),
 arilo_(c≤12), aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12),
 heteroaralquilo_(c≤12), alcoxi_(c≤12), alquenoil-oxi_(c≤12),
 5 alquinoiloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12), aralcoxi_(c≤12),
 heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12), aciloxi_(c≤12),
 alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 alquenoilamino_(c≤12), alquinoilamino_(c≤12), arilamino_(c≤12),
 aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12), heteroaralquil-
 10 amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12), alquil-
 tio_(c≤12), alquenoiltio_(c≤12), alquinoiltio_(c≤12), ariltio_(c≤12),
 aralquiltio_(c≤12), heteroariltio_(c≤12), heteroaralquiltio_(c≤12),
 aciltio_(c≤12), alquilamonio_(c≤12), alquilsulfonio_(c≤12),
 alquilsilil_(c≤12), o una versión sustituida de cualquiera de
 15 estos grupos;

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

hidrógeno o hidroxí;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 20 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo

23

al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_1 es:

- 5 hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o
- alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 10 cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

- ciano, hidroxí, halo o amino; o
- fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 15 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es:

- ausente o hidrógeno;
- alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una
 20 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o
- un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;
- con la condición de que R_3 está ausente cuando el átomo
 de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble,
 además con la condición de que cuando R_3 está ausente el

24

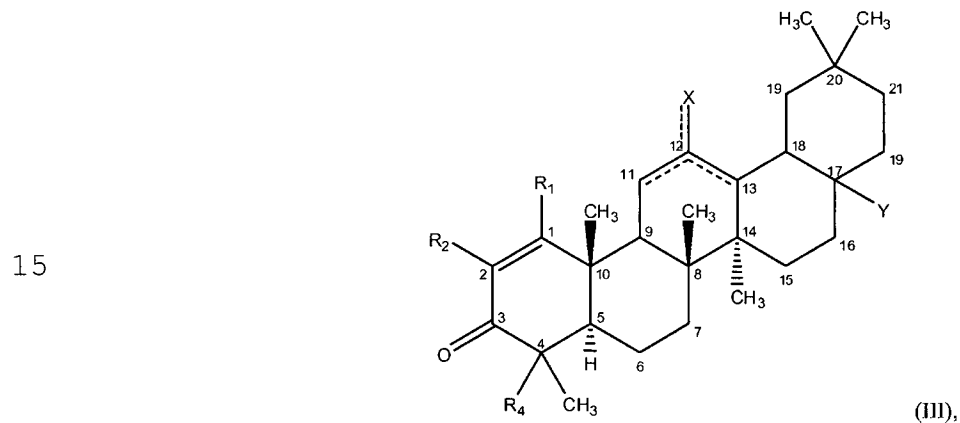
átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido; y

5 R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxil;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

10 En algunas modalidades, el compuesto se define además como:



en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, además en donde:

20 R_a es:

hidrógeno, hidroxil, halo, amino, azido, mercapto o sililo; o

alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12),
aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12),

25

alcoxi_(c≤12), alquenil-oxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 dialquilamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 5 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

10 hidrógeno o hidroxí;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos; o

15 un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 enlaza es parte de un enlace doble;

20 R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o
 alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),

arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₂ es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

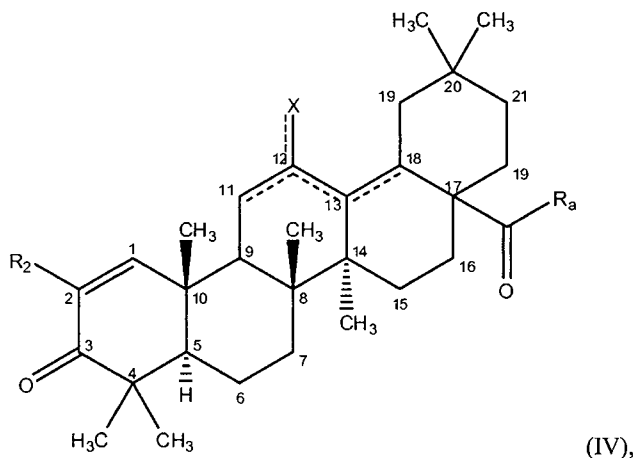
5 fluoroalquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₄ es alquilo_(c≤8) o alquilo_(c≤8) sustituido;

10 o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

15



20

en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8),

27

aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8),
 alqueniloxi_(c≤8), alquiniloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8),
 heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),
 alquilamino_(c≤8), alcoxiamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8),
 5 alquenilamino_(c≤8), alquinilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8),
 aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8),
 heteroaralquilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b o NR_bR_c, en donde R_b y R_c son cada uno
 10 independientemente:

hidrógeno o hidroxí;
 alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 15 cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;
 con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 20 enlaza es parte de un enlace doble; y

R₂ es:

ciano, hidroxí, halo o amino; o
 fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),

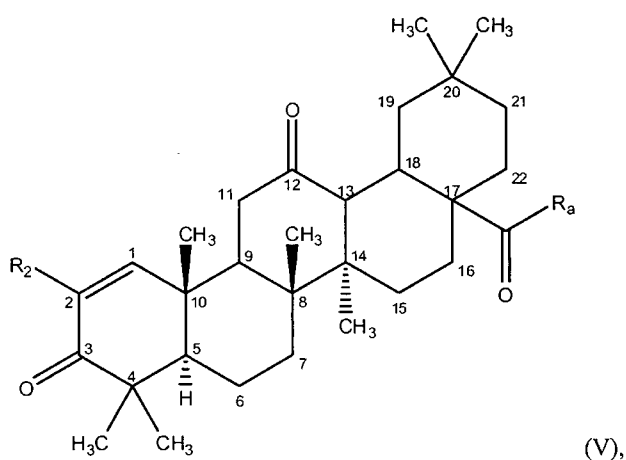
28

aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

10



(V),

en donde:

15

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o

20

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), alqueniloxi_(c≤8), alquiniloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8), heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), alcoxiamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8), alquenilamino_(c≤8), alquinilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8), heteroaralquilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida

de cualquiera de estos grupos; y

R_2 es:

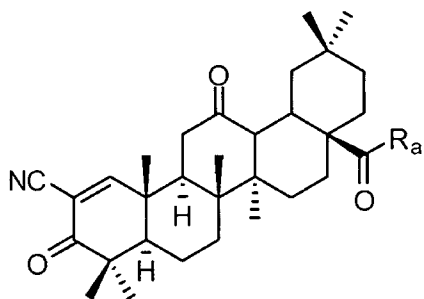
ciano o fluoro; o

fluoroalquilo_(c≤5), alquenoilo_(c≤5), alquinoilo_(c≤5),

5 heteroarilo_(c≤5), acilo_(c≤5), aciloxi_(c≤5), amido_(c≤5), o una
versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
mismos.

10 En algunas modalidades, el compuesto se define además
como:



(VI),

en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8),

20 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8),

alquenoiloxi_(c≤8), alquinoiloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8),

heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),

alquilamino_(c≤8), alcoxi-amino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8),

alquenoilamino_(c≤8), alquinoilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8),

aralquilamino_(C≤8),

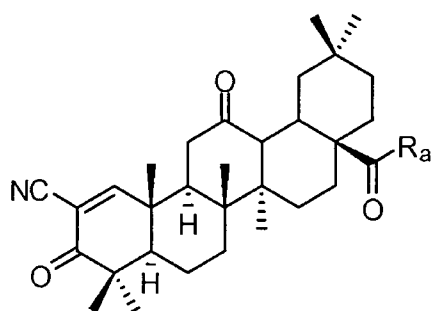
heteroarilamino_(C≤8),

heteroaralquilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

10

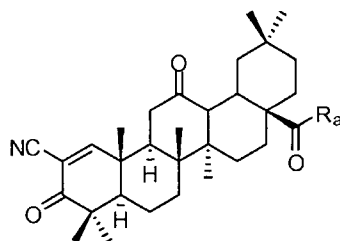


(VII),

en donde R_a es alcoxi_(C1-4), alquilamino_(C1-4), alcoxi-amino_(C1-4), dialquilamino_(C2-4), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

20



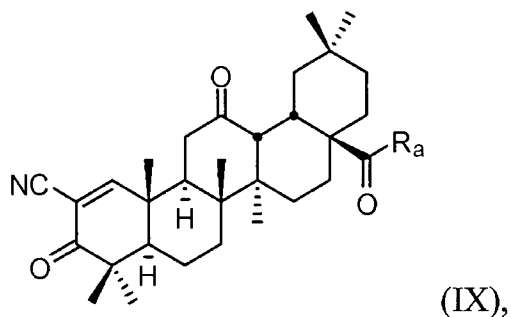
(VIII),

31

en donde R_3 es alquilo_(C1-4) o aralcoxi_(C7-8) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

5 En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

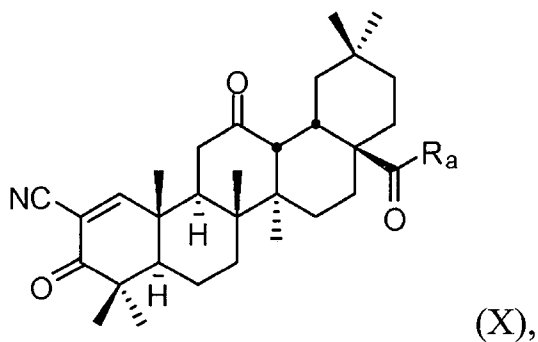
10



en donde R_3 es hidrógeno, hidroxilo, amino, dimetilamino, metilo, metoxi, metoxiamino, benciloxi, o 2,2,2-trifluoroetilamino; o sales farmacéuticamente aceptables, 15 hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

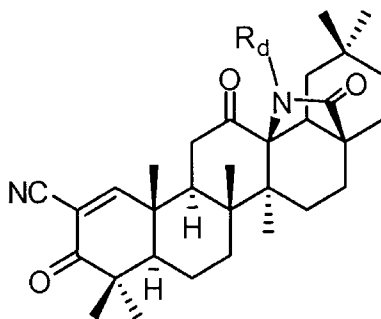
20



en donde R_a es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, o 2,2,2-

trifluoroetilamino; o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

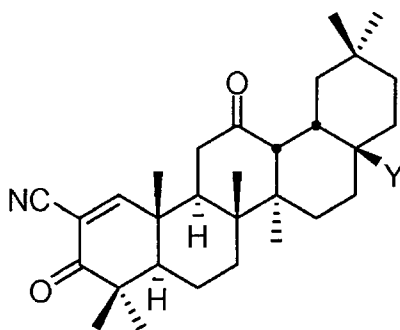
En algunas modalidades, el compuesto se define además
5 como:



(XI),

en donde R_d es alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros,
15 o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

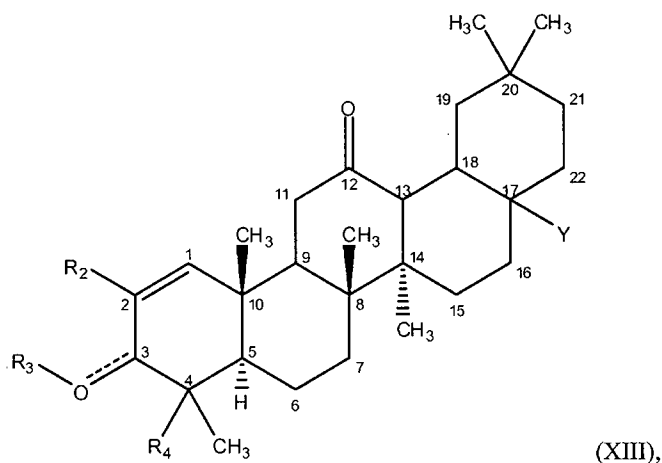


(XII),

en donde Y es heteroarilo_(C≤8) o un heteroarilo_(C≤8) sustituido; o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,

tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:



10 en donde:

en donde Y es ciano o $-C(O)R_a$, además en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, azido, mercapto o sililo; o

15 alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alqueno-oxi_(c≤12), alquinoxio_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 20 dialquilamino_(c≤12), alquenoilamino_(c≤12), alquinoilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

74

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(C≤8), alquenoilo_(C≤8), alquinoilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una
5 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₃ es:

ausente o hidrógeno;

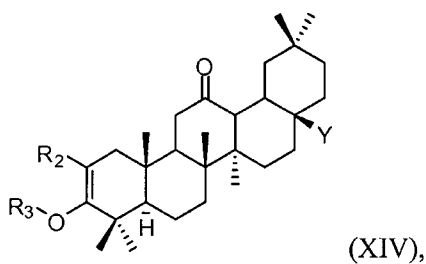
alquilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), acilo_(C≤8), o una
versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o
10 un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R₃ está ausente cuando el átomo
de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble,
además con la condición de que cuando R₃ está ausente el
átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace
15 doble; y

R₄ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
mismos.

20 En algunas modalidades, el compuesto se define además como:



75

en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

5 hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o mercapto; o

alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alquenil-oxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 10 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 dialquilamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
 o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15 R_2 es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 20 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3 es:

hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

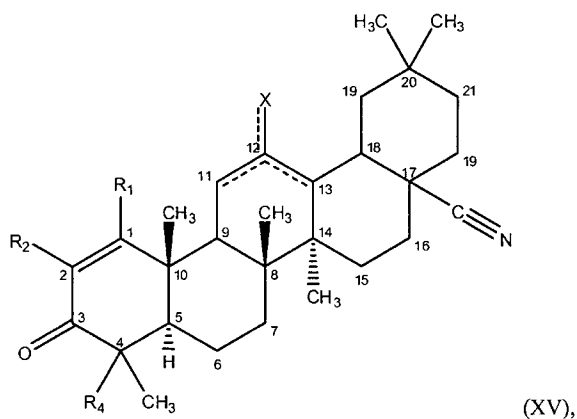
36

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

5 En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

10



en donde:

15 X es OR_b , NR_bR_c , o SR_b , en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

20 con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_1 es:

37

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), acilo_(C≤8),
 alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
 5 arilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

R₂ es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

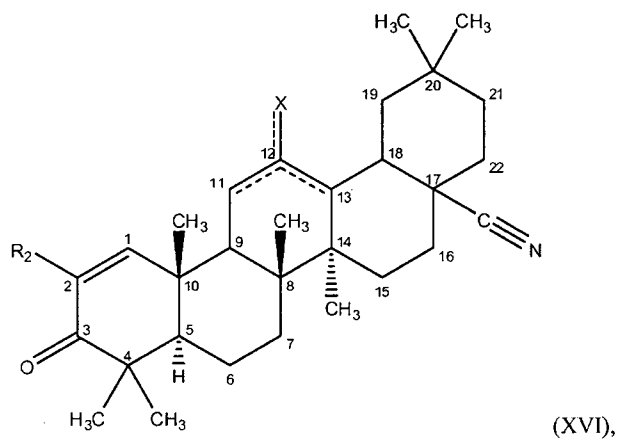
fluoroalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8),
 10 heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
 aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₄ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
 15 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
 mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además
 como:

20



38

en donde:

X es OR_b o NR_bR_c , en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

5 alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
10 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble; y

R_2 es:

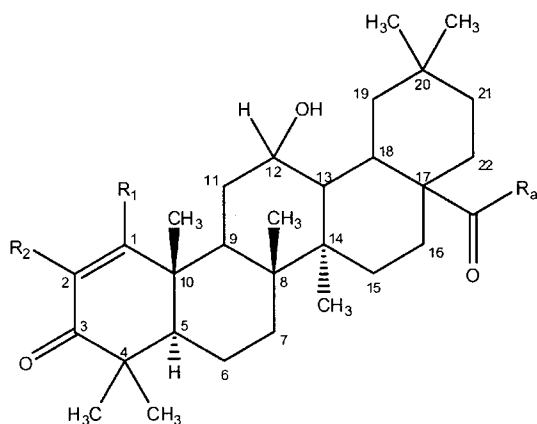
ciano, hidroxilo, halo o amino; o

15 fluoroalquilo_(c≤8), alqueno_(c≤8), alquino_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
20 mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

39



(XVII),

en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, azido, mercapto o
sililo; o

alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
alcoxi_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
aralcoxi_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
dialquilamino_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12),
arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
heteroaralquilamino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida
de cualquiera de estos grupos;

R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alqueno_(c≤8), alquino_(c≤8), arilo_(c≤8),
aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
alcoxi_(c≤8), arilo_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),

40

arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₂ es:

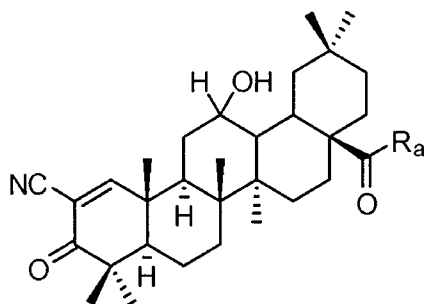
ciano, hidroxilo, halo o amino; o

5 fluoroalquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquinoilo_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, 10 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto se define además como:

15



(XVIII),

en donde R_a es:

20 hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤6), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), alcoxi_(c≤6), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8), alquilamino_(c≤6), alcoxiamino_(c≤6), alcoxiamino_(c≤6), dialquilamino_(c≤6), arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤6),

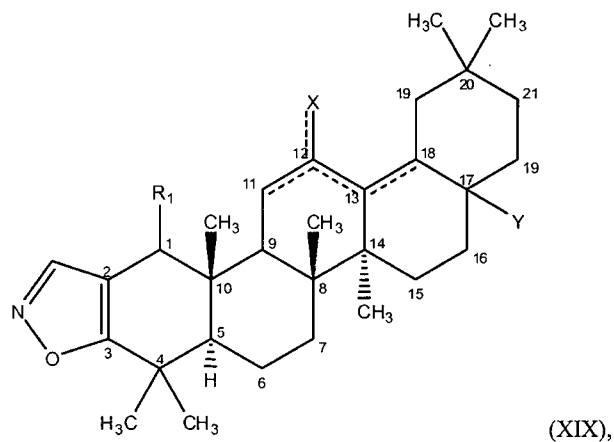
M'

heteroarilamino_(c≤8), amido_(c≤6), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

En algunos aspectos, la descripción proporciona compuestos de la fórmula:

10



en donde:

15 Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o mercapto; o

alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
 20 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alqueno-oxi_(c≤12), alquinoxio_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12),
 alcóxiamino_(c≤12), alqueno-amino_(c≤12), alquinoxiamino_(c≤12),

42

arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
 alquil-tio_(c≤12), alqueniltio_(c≤12), alquiniltio_(c≤12),
 ariltio_(c≤12), aralquiltio_(c≤12), heteroariltio_(c≤12),
 5 heteroaralquiltio_(c≤12), aciltio_(c≤12), alquilamonio_(c≤12),
 alquilsulfonio_(c≤12), alquilsililo_(c≤12), o una versión
 sustituida de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

10 hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 15 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble; y

R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 20 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

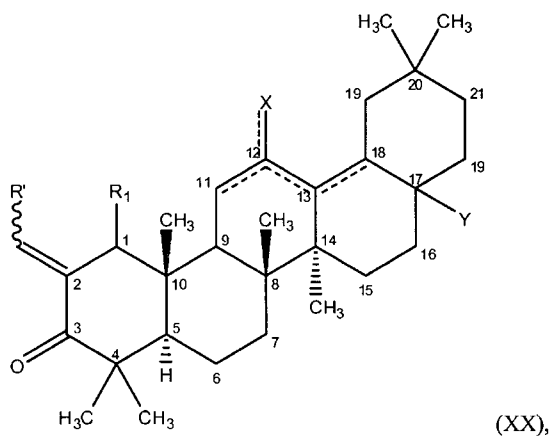
o sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, o

43

isómeros ópticos de los mismos.

En algunos aspectos, la descripción proporciona compuestos de la fórmula:

5



10 en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o mercapto; o

15 alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12),
 aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), alcoxi_(C≤12),
 alqueno-oxi_(C≤12), alquinoxio_(C≤12), ariloxio_(C≤12), aralcoxi_(C≤12),
 heteroariloxio_(C≤12), heteroaralcoxi_(C≤12), aciloxio_(C≤12),
 alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), alcoxiamino_(C≤12),
 20 alquenoilamino_(C≤12), alquinoilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12),
 aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquil-
 amino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquil-tio_(C≤12),
 alquenoiltio_(C≤12), alquinoiltio_(C≤12), ariltio_(C≤12), aralquiltio_(C≤12),
 heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12), aciltio_(C≤12),

44

alquilamonio_(c≤12), alquilsulfonio_(c≤12), alquilsililo_(c≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

5 hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
10 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble; y

R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
15 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R' es hidroxilo, alcoxi_(c≤12), alcoxi_(c≤12) sustituido,
20 ariloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12) sustituido, aralcoxi_(c≤12), aralcoxi_(c≤12)
sustituido, aciloxi_(c≤12), o aciloxi_(c≤12) sustituido;

o sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

En una variación de cada una de las modalidades anteriores

45

que contienen un grupo Z, Z puede ser un enlace sencillo, -O-, o -NH-. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contiene un grupo X, X puede ser OR_b. En algunas variaciones, R_b está ausente. En otras variaciones, R_b es

5 hidrógeno. En otras variaciones, X puede ser NR_b. En algunas variaciones, R_b puede ser hidroxilo. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo Y, Y puede ser ciano o -C(O)R_a. En algunas variaciones, R_a puede ser hidroxilo. En algunas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c≤6),

10 ariloxi_(c≤8), aralquiloxi_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c2-6). En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c1-5) o alcoxi_(c1-5) sustituido. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c2-4) o alcoxi_(c2-4) sustituido. En

15 algunas de estas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c1-4) o alcoxi_(c1-4) sustituido. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alcoxi_(c1-2) o alcoxi_(c1-2) sustituido. Por ejemplo, R_a puede ser metoxi. En algunas variaciones, R_a puede ser amino. En algunas variaciones, R_a puede ser alquilamino_(c1-6),

20 alcoxiamino_(c1-6), arilamino_(c1-8), aralquilamino_(c1-8), dialquilamino_(c2-8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alquilamino_(c2-6) o alquilamino_(c2-6) sustituido. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser alquilamino_(c3-6). En algunas

✓b

variaciones, R_a puede ser alquilamino_(C1-5), dialquilamino_(C2-6), o
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas
 variaciones, R_a puede ser alquilamino_(C2-4), dialquilamino_(C2-5), o
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas
 5 variaciones, R_a puede ser alquilamino_(C1-4) o alquilamino_(C1-4)
 sustituido. En algunas variaciones, R_a puede ser alquilamino_(C1-3).
 En algunas de estas variaciones, R_a puede ser metilamino o
 etilamino. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser
 alquilamino_(C1-3) sustituido. Por ejemplo, R_a puede ser 2,2,2-
 10 trifluoroetilamino. En algunas de estas variaciones, R_a puede
 ser alquilo_(C1-5), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o
 una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas
 de estas variaciones, R_a puede ser heteroaril_(C1-8) o
 heteroarilo_(C1-8) sustituido. Por ejemplo, en donde R_a puede ser
 15 imidazolilo. En algunas de estas variaciones, R_a puede ser -H.

En una variación de cada una de las modalidades anteriores
 que contienen un grupo R_1 , R_1 puede ser -H, -OH o -F. Por
 ejemplo, R_1 puede ser -H. En una variación de cada una de las
 modalidades anteriores que contienen un grupo R_2 , R_2 puede ser -
 20 CN. En algunas variaciones, R_2 puede ser un acilo_(C1-3)
 sustituido, tal como $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$. En algunas variaciones,
 R_2 es fluoroalquilo_(C≤8). Por ejemplo, R_2 puede ser $-CF_3$. En otras
 variaciones, R_2 no es fluoroalquilo_(C≤8).

En una variación de cada una de las modalidades anteriores

47

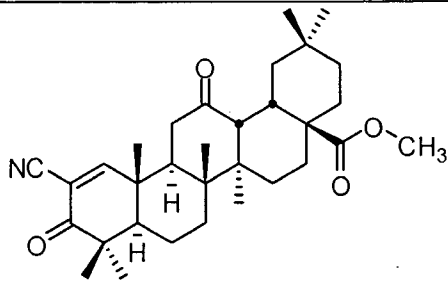
que contienen un grupo R_3 , R_3 puede ser hidrógeno o acetilo. En otra variación, R_3 puede estar ausente. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo R_4 , R_4 puede ser metilo o hidroximetilo. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo R_6 , R_7 , R_8 , o R_9 , R_6 , R_7 , R_8 , o R_9 puede ser independientemente hidrógeno. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo R_{10} o R_{11} , R_{10} o R_{11} puede ser independientemente metilo. En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo R' , R' puede ser acetiloxi o hidroxí.

En una variación de cada una de las modalidades anteriores que contienen un grupo R_d , R_d puede ser alquilo_(C1-5), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas variaciones, R_d puede ser alquilo_(C1-4) o una versión sustituida del mismo. En algunas variaciones, R_d puede ser alquilo_(C1-3) o una versión sustituida del mismo. En algunas variaciones, R_d puede ser alquilo_(C1-2) o una versión sustituida del mismo.

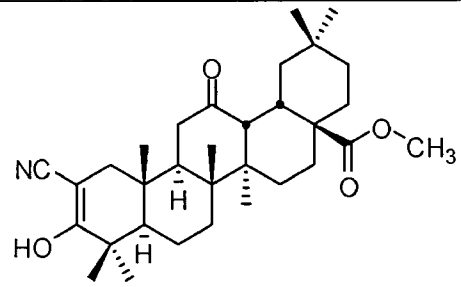
Los ejemplos no limitativos de compuestos proporcionados por esta invención incluyen los compuestos de acuerdo con las fórmulas mostradas abajo, así como o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas modalidades, estos compuestos son sustancialmente libres de otros isómeros ópticos de los mismos.

48

5

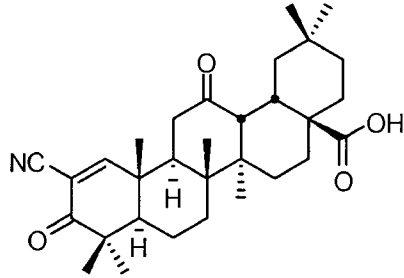


63101
(402-02) (dh402)

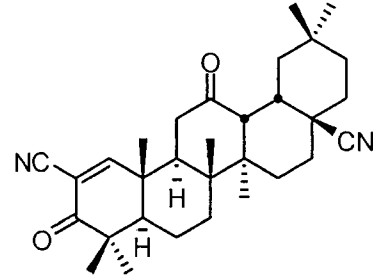


63250
(402-46)

10

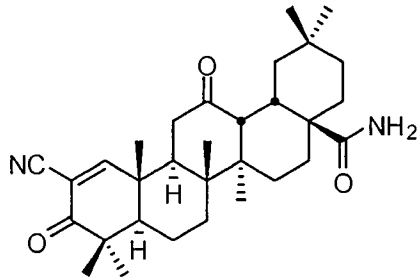


63196
(402-51) (dh401)

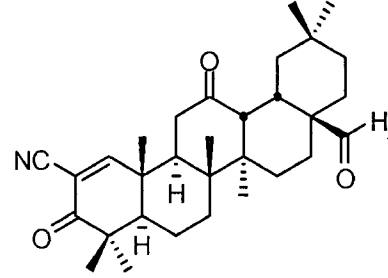


63252
(402-57)

15

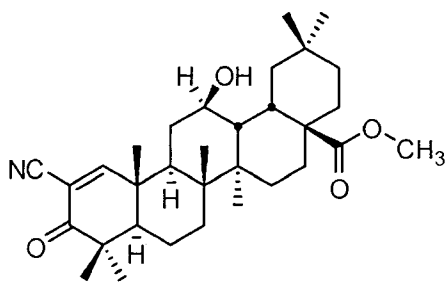


63205
(402-59)

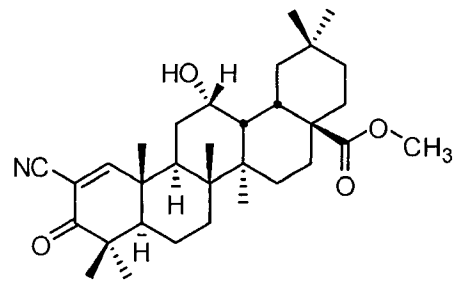


63206
(402-64)

20

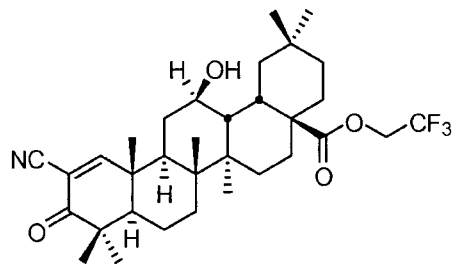


63207
(402-66)

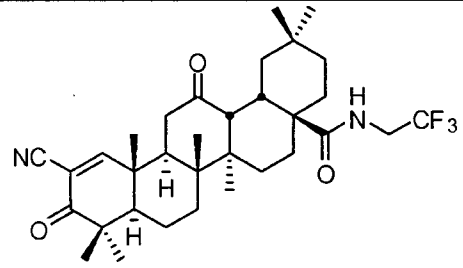


63219
(402-78)

5



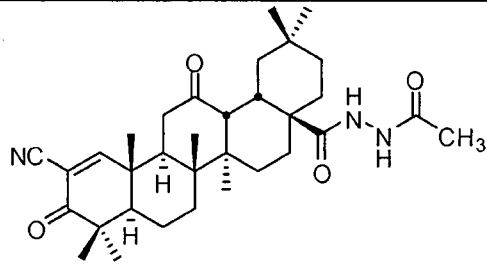
63268



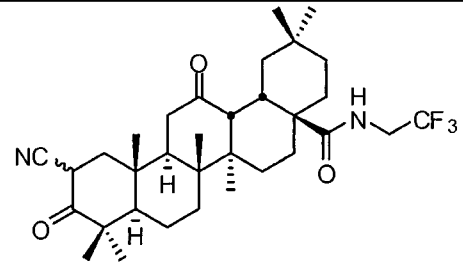
63102

(404-02) (dh404)

10

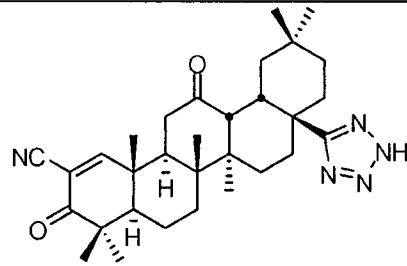


63264

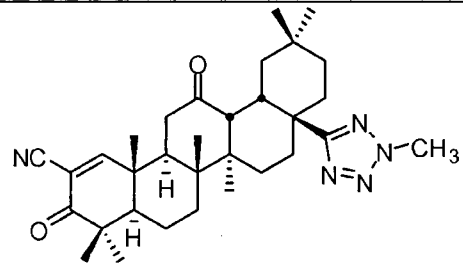


63227

15

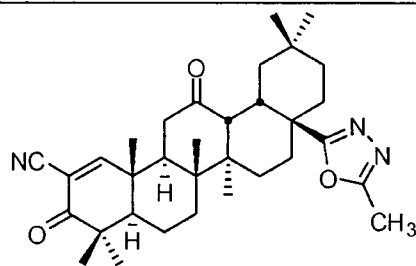


63229

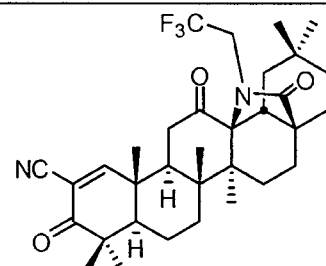


63230

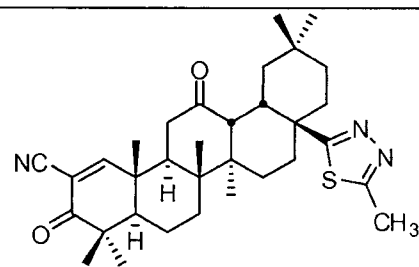
20



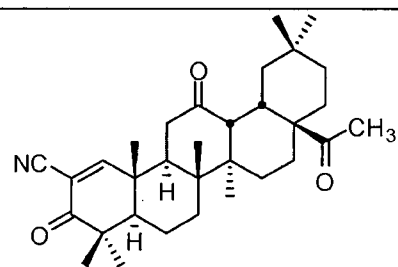
63267



63237

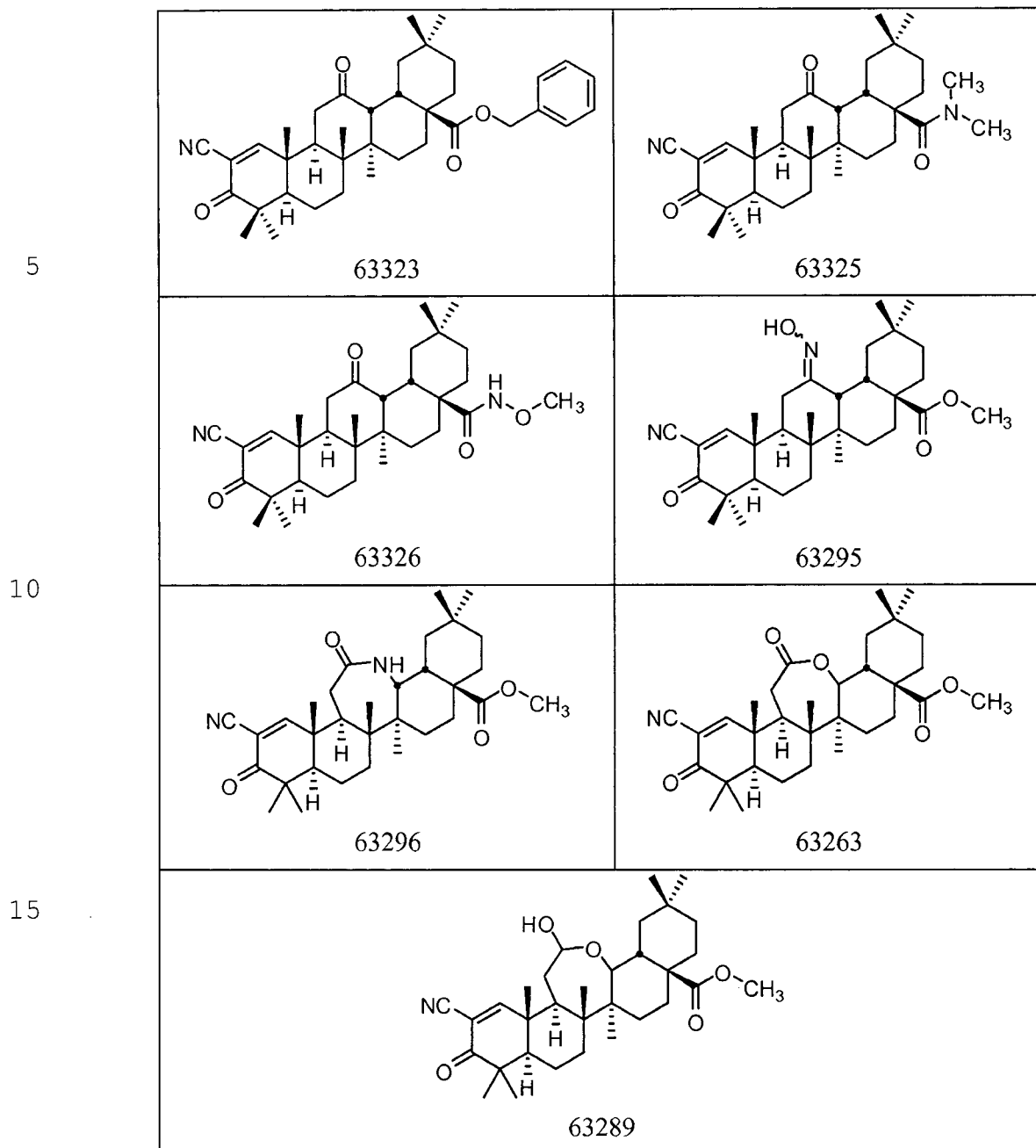


63274



63308

50



20 Ejemplos de compuestos específicos proporcionados por la presente descripción incluyen:

11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato

de

51

- (4aS', 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-metilo,
 11-ciano-10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-14-oxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxilato de
- 5 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-metilo,
 Ácido (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-
 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxílico,
- 10 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-
 heptametil-3,13-dioxo-
 3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-2,8a-dicarbonitrilo,
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-
- 15 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxamida,
 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bR)-8a-formil-
- 20 4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-
 3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-2-carbonitrilo,
 11-ciano-14-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxilato de

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14R, 14aR, 14bS)-metilo,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-

5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-carboxamida,

11-ciano-14-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxilato

de

10 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14R, 14aR, 14bS)-2,2,2-

trifluoroetilo,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-

trifluoroetil)-

15 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-carboxamida,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-N'-acetil-11-

ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

20 icosahidropicen-4a-carbohidrazida,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-

trifluoroetil)docosahidropicen-4a-carboxamida,

(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-

- 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-3, 13-dioxo-8a-(2H-tetrazol-5-il)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-icosahidropicen-2-carbonitrilo,
(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
- 5 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3, 13-dioxo-
3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-icosahidropicen-2-carbonitrilo,
(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
- 10 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(5-metil-1, 3, 4-oxadiazol-2-il)-3, 13-dioxo-
3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-icosahidropicen-2-carbonitrilo, y
(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
- 15 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(5-metil-1, 3, 4-tiadiazol-2-il)-3, 13-dioxo-
3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-icosahidropicen-2-carbonitrilo,
(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -8a-acetil-
- 20 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-3, 13-dioxo-
3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-icosahidropicen-2-carbonitrilo,
11-ciano-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptametil-10, 14-dioxo-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-

- icosahidropicen-4a-carboxilato de
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-bencilo,
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-ciano-
 N,N,2,2,6a,6b,9,9,12a-nonametil-10,14-dioxo-
 5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxamida,
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-ciano-N-metoxi-
 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 10 icosahidropicen-4a-carboxamida
 11-ciano-14-(hidroxiimino)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 10-oxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-4a-carboxilato de
 15 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-metilo,
 2-ciano-14-hidroxi-4,4,6a,6b,11,11,15b-heptametil-3-oxo-
 3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,14,15,15a,15b-
 icosahidrodinafto[1,2-b:2',1'-d]oxepin-8a-carboxilato de
 (4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 15aR, 15bR)-metilo, y
 20 2-ciano-4,4,6a,6b,11,11,15b-heptametil-3,14-dioxo-
 4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,15,15a,15b-
 icosahidro-3H-dinafto[1,2-b:2',1'-d]azepin-8a-carboxilato de
 (4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 12aR, 12bR, 15aR, 15bR)-metilo.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente

SS

descripción son en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En otras modalidades, los compuestos de la presente descripción no son en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son en forma de un hidrato. En otras modalidades, los compuestos de la presente descripción no son en forma de un hidrato. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son en forma de un solvato. En otras modalidades, los compuestos de la presente descripción no son en forma de un solvato.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción puede ser ésteres de las fórmulas anteriores. El éster puede, por ejemplo, resultar de una reacción de condensación entre un grupo hidroxilo de la fórmula y el grupo de ácido carboxílico de biotina. En otras modalidades, compuestos de la presente descripción no son un éster. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros. En otras modalidades, los compuestos de la presente descripción están presentes como estereoisómeros sencillos.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción puede ser inhibidores de producción de óxido nítrico (NO) inducido por IFN- γ - en macrófagos, por ejemplo,

5b

que tienen un valor IC_{50} de menos de 0.2 μM .

Otros aspectos generales de la presente descripción contemplan una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición puede, por ejemplo, adaptarse para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste de oralmente, intraadiaposalmente, intraarterialmente, intraarticularmente, intracranealmente, intradérmicamente, intralesionalmente, intramuscularmente, intranasalmente, intraocularmente, intrapericardialmente, intraperitonealmente, intrapleuralmente, intraprostáticamente, intrarectalmente, intratecalmente, intratraquealmente, intratumoralmente, intraumbilicalmente, intravaginalmente, intravenosamente, intravesicularmente, intravitrealmente, liposomalmente, localmente, mucosalmente, oralmente, parenteralmente, rectalmente, subconjuntival, subcutáneamente, sublingualmente, tópicamente, transbucalmente, transdérmicamente, vaginalmente, en cremas, en composiciones de lípido, por medio de un catéter, por medio de un lavado, por medio de una infusión continua, por medio de infusión, por medio de inhalación, por medio de inyección, por medio de suministro local, por medio de perfusión localizada, células blanco de baño directamente, o cualquier combinación de los

5X

mismos. En modalidades particulares, la composición se puede formular para suministro oral. En modalidades particulares, la composición se formula como una cápsula suave o dura, un comprimido, un jarabe, una suspensión, una oblea, o un
5 elixir. En ciertas modalidades, la cápsula suave es una cápsula de gelatina. Ciertas composiciones pueden comprender un recubrimiento protector, tales como aquellas composiciones formuladas para suministro oral. Ciertas composiciones además comprenden un agente que retarda la absorción, tales como
10 aquellas composiciones formuladas para suministro oral. Ciertas composiciones pueden además comprender un agente que aumenta la solubilidad o dispersabilidad, tales como aquellas composiciones formuladas para suministro oral. Ciertas composiciones pueden comprender un compuesto de la presente
15 descripción, en donde el compuesto se dispersa en un liposoma, un aceite en emulsión de agua o una emulsión de agua en aceite.

Aún otro aspecto general de la presente descripción contempla un método terapéutico que comprende administrar un
20 compuesto farmacéuticamente efectivo de la presente descripción a un sujeto. El sujeto puede, por ejemplo, ser un ser humano. Estos o cualquiera de otros métodos de la presente descripción pueden además comprender identificar un sujeto que necesita del tratamiento.

Otro método de la presente descripción contempla un método para tratar cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. El cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer, tal como un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, o seminoma. Otros tipos de cánceres incluyen cáncer de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, o testículo. En estos o cualquier otros métodos, el sujeto puede ser un primate. En estos o cualquier otros métodos, el sujeto puede ser un ser humano. Este o cualquier otro método puede además comprender identificar un sujeto que necesita del tratamiento. El sujeto puede tener una historia familiar o de paciente de cáncer. En ciertas modalidades, el sujeto tiene síntomas de cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar por medio de cualquier método descrito en la presente, tal como localmente. En ciertas modalidades, el compuesto se administra por inyección intratumoral directa o por inyección en vasculatura de tumor. En ciertas modalidades, los compuestos pueden ser administrados sistémicamente. Los compuestos se pueden administrar

59

intravenosamente, intra-arterialmente, intramuscularmente, intraperitonealmente, subcutáneamente u oralmente, en ciertas modalidades.

En ciertas modalidades con respecto a métodos de
5 tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprende administrar
al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un
compuesto de la presente descripción, la cantidad
farmacéuticamente efectiva es 0.1 - 1000 mg/kg. En ciertas
modalidades, la cantidad farmacéuticamente efectiva se
10 administra en una dosis sencilla por día. En ciertas
modalidades, la cantidad farmacéuticamente efectiva se
administra en dos o más dosis por día. El compuesto se puede
administrar al poner en contacto una célula de tumor durante
la purga ex vivo, por ejemplo. El método de tratamiento puede
15 comprender cualquiera de uno o más de los siguientes: a)
inducir citotoxicidad en una célula de tumor; b) matar una
célula de tumor; c) inducir apoptosis en una célula de tumor;
d) inducir diferenciación en una célula de tumor; o e)
inhibir el crecimiento en una célula de tumor. La célula de
20 tumor puede ser cualquier tipo de célula de tumor, tal como
una célula de leucemia. Otros tipos de células incluyen, por
ejemplo, una célula de cáncer de vejiga, una célula de cáncer
de mama, una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer
de colon, una célula de cáncer de próstata, una célula de

cáncer de hígado, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de estómago, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de hueso, o una célula de cáncer de tejido suave.

La terapia de combinación de tratamiento también se contempla por la presente descripción. Por ejemplo, con respecto a métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, el método puede además comprender un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo fármaco, radioterapia, terapia génica, y cirugía. Tales métodos pueden además comprender (1) poner en contacto una célula de tumor con el compuesto antes de poner en contacto la célula de tumor con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula de tumor con el segundo fármaco antes de poner en contacto la célula de tumor con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula de tumor con el compuesto y el segundo fármaco al mismo tiempo. El segundo fármaco puede, en ciertas modalidades, ser un antibiótico, anti-inflamatorio, anti-

neoplásicos, anti-proliferativos, anti-virales, inmunomoduladores, o inmunosupresores. El segundo fármaco puede ser un agente alquilante, modulador de receptor de andrógenos, interruptor citoesqueletal, modulador de receptor de estrógenos, inhibidor de histona-deacetilasa, inhibidor de reductasa HMG-CoA, inhibidor de prenil-proteína de transferasa, modulador de receptor retinoide, inhibidor de topoisomerasa, o inhibidor de tirosina cinasa. En ciertas modalidades, el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracil, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido all-trans-retinoico, anamicina, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib, busulfano, capecitabina, carboplatin, carmustina, CD437, cediranib, cetuximab, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, daunorubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, etopósido, etopósido, gefitinib, gemcitabina, gentuzumab, ozogamicina, hexametilmelamina, idarubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecan, isotretinoin, ixabepilona, lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatin, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, semaxanib, semustina,

butirato de sodio, fenilacetato de sodio, estreptozotocina, ácido hidroxámico suberoilanolido, sunitinib, tamoxifen, teniposida, tiopeta, tioguanina, topotecan, TRAIL, trastuzumab, tretinoin, tricostatina A, ácido valproico, 5 valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, o vinorelbina.

Los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad con un componente inflamatorio en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad 10 farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción también se contemplan. La enfermedad puede ser, por ejemplo, lupus o artritis reumatoide. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria del intestino, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. La enfermedad con 15 un componente inflamatorio puede ser una enfermedad cardiovascular. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser diabetes, tales como diabetes tipo 1 ó tipo 2. Los compuestos de la presente descripción también se pueden usar para tratar complicaciones asociadas con la diabetes. Tales 20 complicaciones son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, obesidad, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X).

63

La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad de la piel, tal como psoriasis, acné, o dermatitis atópico. La administración de un compuesto de la presente descripción en métodos de tratamiento de tales enfermedades de la piel puede ser, por ejemplo, tópica u oral.

La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser síndrome metabólico (síndrome X). Un paciente que tiene este síndrome se caracteriza como que tiene tres o más síntomas seleccionado del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL); (4) presión arterial alta; y (5) elevada glucosa en ayunas, que puede ser en el rango característico de diabetes de Tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define en el Tercer Reporte del Panel de Expertos del Programa de Educación de Colesterol Nacional en Detección, Evaluación y Tratamiento de Alto Colesterol en la Sangre en Adultos (Panel III de Tratamiento de Adulto, o ATP III), Institutos Nacionales de Salud, 2001, Publicación NIH No. 01-3670, incorporada en la presente como referencia. Los pacientes con síndrome metabólico, si o no tienen o desarrollan diabetes mellitus evidente, tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se enlistan anteriormente que ocurren con

b4

diabetes tipo 2, tal como aterosclerosis y enfermedad cardiaca coronaria. Otro método general de la presente descripción implica un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende

5 administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. La enfermedad cardiovascular puede ser, por ejemplo, aterosclerosis, cardiomiopatía, enfermedad cardiaca congenita, falla cardiaca congestiva, miocarditis, enfermedad cardiaca reumática,

10 enfermedad de válvula, enfermedad de las arterias coronarias, endocarditis, o infarto al miocardio. La terapia de combinación también se contempla por tales métodos. Por ejemplo, tales métodos pueden además comprender administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo

15 fármaco. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, un fármaco que reduce el colesterol, un anti-hiperlipidémico, un bloqueador de canal de calcio, un anti-hipertensivo, o un inhibidor de reductasa HMG-CoA. Los ejemplos no limitativos de segundos fármacos incluyen amlodipine, aspirina,

20 ezetimiba, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o nitrendipina. Otros ejemplos no limitativos de segundos fármacos incluyen atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosin, indoramin, labetalol, metildopa,

65

metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosin, propranolol, terazosin, timolol o tolazolina. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, una estatina, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

Los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción también se contemplan. La enfermedad neurodegenerativa puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. En modalidades particulares, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En modalidades particulares, la enfermedad neurodegenerativa es EM, tal como EM progresiva primaria, secundaria recidivante-remitente o progresiva recidivante. El sujeto puede ser, por ejemplo, un primate. El sujeto puede ser un ser humano.

En modalidades particulares de los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la

b6

presente descripción, el tratamiento suprime la desmielinización de neuronas en el cerebro del sujeto o médula espinal. En ciertas modalidades, el tratamiento suprime desmielinización inflamatoria. En ciertas 5 modalidades, el tratamiento suprime la transfección de axones de las neuronas en el cerebro del sujeto o médula espinal. En ciertas modalidades, el tratamiento suprime la transfección de neuritas en el cerebro del sujeto o médula espinal. En ciertas modalidades, el tratamiento suprime apoptosis 10 neuronal en el cerebro del sujeto o médula espinal. En ciertas modalidades, el tratamiento estimula la remielinización de axones de las neuronas en el cerebro del sujeto o médula espinal. En ciertas modalidades, el tratamiento restaura la pérdida de la función después de un 15 ataque de EM. En ciertas modalidades, el tratamiento previene un nuevo ataque de EM. En ciertas modalidades, el tratamiento previene una discapacidad que resulta de un ataque de EM.

Un aspecto general de la presente descripción contempla un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado 20 por sobreexpresión de genes iNOS en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

Otro aspecto general de la presente descripción contempla un método para inhibir producción de óxido nítrico

67

inducido por IFN- γ en células de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

Aún otro método general de la presente descripción
5 contempla un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por sobreexpresión de genes COX-2 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de compuesto de la presente descripción.

10 Los métodos para tratar enfermedad renal/riñón (RKD) en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción también se contemplan. Ver Solicitud de Patente de E.U.A. 12/352,473, que se incorpora para referencia en la
15 presente en su totalidad. La RKD puede resultar de, por ejemplo, una lesión tóxica. La lesión tóxica puede resultar de, por ejemplo, un agente de diagnóstico por imágenes o un fármaco. El fármaco puede ser un quimioterapéutico, por ejemplo. La RKD puede resultar de lesión de
20 isquemia/reperfusión, en ciertas modalidades. En ciertas modalidades, la RKD resulta de diabetes o hipertensión. La RKD puede resultar de una enfermedad autoinmunitaria. La RKD se puede además definir como RKD crónica, o RKD aguda.

En ciertos métodos para tratar enfermedad renal/riñón

(RKD) en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, el sujeto ha experimentado o se somete a diálisis. En ciertas modalidades, el sujeto ha experimentado o es un candidato para someterse a transplante de riñón. El sujeto puede ser un primate. El primate puede ser un ser humano. El sujeto en este o cualquier otro método puede ser, por ejemplo, una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o conejillos de indias.

10 También contemplado por la presente descripción es un método para mejorar velocidad de filtración glomerular de eliminación de creatinina en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

15 En algunas modalidades, la invención proporciona compuestos útiles para prevenir y/o tratar enfermedades o trastornos cuya patología implica tensión oxidativa, inflamación, y/o desregulación de trayectorias de señalización inflamatoria. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos se pueden caracterizar por sobreexpresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y/o ciclooxigenasa inducible (COX-2) en tejidos afectados. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos se pueden caracterizar por sobreexpresión de especies de oxígeno

69

reactivo (ROS) o especies de nitrógeno reactivo (RNS) tal como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o peroxinitrito en tejidos afectados. En algunas variaciones, la enfermedad o trastorno se caracteriza por excesiva
5 producción de citoquinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con inflamación tales como TNF α , IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1, y VEGF. Tales enfermedades o trastornos pueden, en algunas modalidades, implicar proliferación indeseable de ciertas células, como en el caso de cáncer (por
10 ejemplo, tumores sólidos, leucemias, mielomas, linfomas, y otros cánceres), fibrosis asociada con insuficiencia de órgano, o cicatrización excesiva. Ejemplos no limitativos de la enfermedad o trastorno incluyen: lupus, artritis reumatoide, diabetes juvenil, esclerosis múltiple, psoriasis,
15 y enfermedad de Crohn. Además los ejemplos no limitativos incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis después de cirugía vascular, hipertensión, y vasculitis; enfermedades
20 neurodegenerativas o neuromusculares tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, y distrofia muscular; trastornos neurológicos tales como epilepsia y distonía; afecciones neuropsiquiátricas tales como mayor depresión, trastorno bipolar, trastorno de tensión

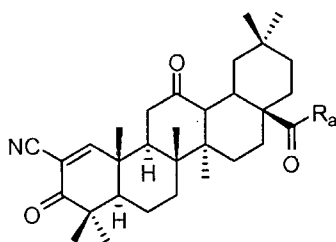
20

post-traumático, esquizofrenia, anorexia nerviosa, ADHD, y trastornos de autismo espectro; enfermedades de retina tales como degeneración macular, retinopatía diabética, glaucoma, y retinitis; síndromes de dolor agudo y crónico, incluyendo dolor inflamatorio y neuropático; pérdida de la audición y tinnitus; diabetes y complicaciones de diabetes, incluyendo síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía diabética y úlceras diabéticas; enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, y fibrosis quística; enfermedades inflamatorias del intestino; osteoporosis, osteoartritis, y otras afecciones degenerativas de hueso y cartílago; insuficiencia de órgano aguda o crónica, incluyendo insuficiencia renal, insuficiencia hepática (incluyendo cirrosis y hepatitis), y pancreatitis; lesión de isquemia reperfusión asociada con apoplejía trombótica o hemorrágica, hemorragia subaracnoidea, vasoespasma cerebral, infarto al miocardio, choque, o trauma; complicaciones de órgano o trasplante de tejido incluyendo insuficiencia de trasplante aguda o crónica o rechazo y enfermedad injerto contra hospedero; enfermedades de la piel incluyendo dermatitis atópica y acné; sepsis y choque séptico; excesiva inflamación asociada con infección, incluyendo inflamación respiratoria asociada con influenza y infecciones

respiratorias superiores; mucositis asociada con terapia de cáncer, incluyendo terapia de radiación o quimioterapia; y quemaduras graves.

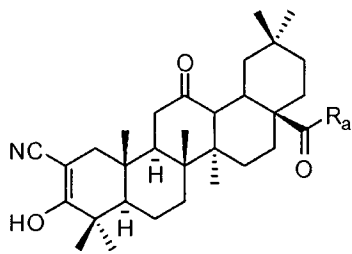
Los métodos para sintetizar compuestos de la presente descripción también se contemplan. En modalidades particulares, tales métodos pueden comprender un método para hacer un compuesto objetivo definido de la fórmula:

10



en donde R_a es alcoxi_(C1-4), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15



con un agente oxidante bajo un conjunto de condiciones para formar el compuesto objetivo.

20

Los kits también se contemplan por la presente descripción, tal como un kit que comprende: un compuesto de la presente descripción; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionada del grupo que consiste de indicar un estado de enfermedad para el cual el compuesto

72

es para administrarse, almacenar información para el compuesto, dosificar información e instrucciones con respecto a cómo administrar el compuesto. El kit puede comprender un compuesto de la presente descripción en una forma de dosificación múltiple.

Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción llegarán a ser evidentes de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, mientras indican modalidades específicas de la invención, se dan por medio de ilustración solamente, ya que diversos cambios y especificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de esta descripción detallada. Notar que simplemente porque un compuesto particular se atribuye a una fórmula genérica particular no significa que no puede también pertenecer a otra fórmula genérica.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar además ciertos aspectos de la presente descripción. La invención se puede entender mejor por referencia a uno de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de modalidades

77

específicas presentadas en la presente.

FIGS. 1-8. Inhibición de Producción de NO. Los macrófagos RAW264.7 se pre-trataron con DMSO o fármacos en diversas concentraciones (nM) durante 2 horas, luego trataron con 20 ng/ml IFN γ durante 24 horas. La concentración de NO en medios se determinó usando un sistema reactivo de Griess; la viabilidad celular se determinó usando reactivo WST-1.

FIG. 9. Supresión de Inducción de COX-2. Las células RAW264.7 se pre-trataron durante 2 horas con compuestos indicados y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml IFN γ durante 24 horas adicionales. Los niveles de proteína COX-2 se probaron por inmunotinción. La actina se usó como un control de carga. El **RTA 402** y **RTA 404** se refiere a compuestos de comparación **402** y **404** (ver Ejemplo 1).

FIGS. 10-12. Inhibición de Fosforilación STAT3 Inducida por IL-6. Las células HeLa se trataron con las concentraciones y compuestos indicados durante 6 horas y posteriormente se estimularon con 20 ng/ml IL-6 durante 15 minutos. El STAT3 fosforilado y niveles de STAT3 totales se probaron por inmunotinción. Los compuestos **402-52** y **402-53** son compuestos de comparación (ver Ejemplo 1).

FIG. 13. Supresión de Fosforilación STAT3 Inducida por IL-6. Las células HeLa se trataron con DMSO o los compuestos indicados en 2 μ M durante 6 horas y posteriormente estimularon

24

con 20 ng/ml IL-6 durante 15 minutos. El STAT3 fosforilado y los niveles de STAT3 totales se probaron por inmunotinción. Los compuestos **402-54**, **402-55** y **402-56** son compuestos de comparación (ver Ejemplo 1).

5 **FIG. 14. Inhibición de degradación de I κ B α inducida por TNF α .** Las células HeLa se trataron con concentraciones y compuestos indicados durante 6 horas y posteriormente se estimularon con 20 ng/ml TNF α durante 15 minutos. Los lisados se analizaron con anticuerpos contra I κ B α y actina.

10 **FIGS. 15 y 16. Inhibición de activación NF κ B.** Las células HeLa se transfectaron con pNF- κ B-Luc (inducible) y plásmidos de reportero pRL-TK (constitutivo). Veinticuatro horas más tarde las células se pre-trataron con los compuestos indicados durante 2 horas. DMSO servido como un control de vehículo.

15 Después del pre-tratamiento, las células se estimularon con 20 ng/ml TNF α durante 3 horas. La actividad de reportero se midió usando ensayo de reportero de luciferasa DualGlo y actividad de luciferasa pNF- κ B se normalizó contra actividad de luciferasa pRL-TK. Se muestra inducción en múltiplos de actividad de

20 luciferasa media relativa a muestras no estimuladas (-TNF α). Las barras de error representan la DE de la media de 6 muestras.

FIGS. 17-20. Inducción de HO-1. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las

75

concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. Los niveles de mRNA HO-1 se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados.

5 **FIG. 21. Inducción de HO-1, TrxR1 y γ -GCS.** Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. HO-1, reductasa-1 de tioredoxina (TrxR1), y niveles de mRNA sintetasa de γ -glutamylcisteina (γ -GCS) se cuantificaron usando
10 qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados.

FIG. 22. Inducción de TrxR1. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las
15 concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. Los niveles de mRNA de reductasa-1 tioredoxina (TrxR1) se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. Los compuestos **401, 402-19** y
20 **402-53** son compuestos de comparación (ver Ejemplo 1). La comparación con los resultados de la FIG. 25 demuestran que mayores concentraciones de **402-02** y **404-02** se requieren para acercarse a efectos vistos con los compuestos de contraparte no saturados **402** y **404**.

76

FIG. 23. Inducción de γ -GCS. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas, niveles de mRNA de sintetasa de γ -glutamylcisteina (γ -GCS) se
5 cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. La comparación con los resultados de la FIG. 26 demuestran que mayores concentraciones de **402-02** y **404-02** se requieren para acercarse a efectos vistos
10 con los compuestos de contraparte no saturados **402** y **404**.

FIG. 24. Inducción de Cadena Pesada de Ferritina. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. Los niveles de mRNA de cadena pesada de ferritina se
15 cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. La comparación con los resultados de la FIG. 27 demuestran que mayores concentraciones de **402-02** y **404-02** se requieren para acercarse a efectos vistos
20 con los compuestos de contraparte no saturados **402** y **404**.

FIG. 25. Inducción de TrxR1. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. Los niveles de mRNA de reductasa-1 tioredoxina (TrxR1) se

xx

cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. La comparación con los resultados de la FIG. 22 demuestra que mayores concentraciones de **402-02** y **404-02** se requieren para acercarse a efectos vistos con los compuestos de contraparte no saturados **402** Y **404**.

FIG. 26. Inducción DE γ -GCS. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas, niveles mRNA de sintetasa de γ -glutamylcisteina (γ -GCS) se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. La comparación con los resultados de la FIG. 23 demuestra que mayores concentraciones de **402-02** y **404-02** se requieren para acercarse a efectos vistos con los compuestos de contraparte no saturados **402** y **404**.

FIG. 27. Inducción de Cadena Pesada de Ferritina. Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. Los niveles de mRNA de cadena pesada de ferritina se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada con DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. La comparación con los resultados de la FIG. 24 demuestra que mayores concentraciones

de 402-02 y 404-02 se requieren para acercarse a efectos vistos con los compuestos de contraparte no saturados 402 y 404.

FIG. 28 - CDDO-TFEA (TP-500) Se Detecta en Mayores Niveles en Cerebro de Ratón que CDDO-EA (TP-319). Los ratones CD-1 se alimentaron ya sea 200 o 400 mg/kg dieta de ya sea TP-319 o TP-500 durante 3.5 días, y los niveles TP en los cerebros de los ratones se analizaron por CL/EM. Las estructuras de TP-319 y TP-500 se muestran abajo.

FIGS. 29A y 29B - Datos de Cambio de Peso de un Estudio Tox Cabeza a Cabeza de Compuestos 401 (FIG 29A) contra 401-02 (FIG. 29B). Los compuestos se evaluaron para toxicidad en ratones en un estudio de 14 días. Cada compuesto se formuló en aceite de ajonjolí y administró diariamente por sonda oral en dosis de 10, 50, 100, o 250 mg/kg (n = 4 por grupo).

FIGS. 30A y 30B - Datos de Cambio de Peso de un Estudio Tox Cabeza a Cabeza de Compuestos 402 (FIG 30A) contra 402-02 (FIG. 30B). Los compuestos se evaluaron para toxicidad en ratones en un estudio de 14 días. Cada compuesto se formuló en aceite de ajonjolí y administró diariamente por sonda oral en dosis de 10, 50, 100, o 250 mg/kg (n = 4 por grupo).

FIGS. 31A y 31B - Datos de Cambio de Peso de un Estudio Tox Cabeza a Cabeza de Compuestos 404 (FIG 31A) contra 404-02 (FIG. 31B). Los compuestos se evaluaron para toxicidad en ratones en un estudio de 14 días. Cada compuesto se formuló en

aceite de ajonjolí y administró diariamente por sonda oral en dosis de 10, 50, 100, o 250 mg/kg (n = 4 por grupo).

FIGS. 32-34. Inhibición de Producción de NO. Los macrófagos RAW264.7 se pre-trataron con DMSO o fármacos en 5 diversas concentraciones (nM) durante 2 horas, luego trataron con 20 ng/ml IFN γ durante 24 horas. La concentración de NO en medios se determinó usando un sistema reactivo de Griess; la viabilidad celular se determinó usando reactivo WST-1.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se describen en la presente, por ejemplo, nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación, y métodos para su uso, incluyendo para el tratamiento y/o prevención de enfermedad.

15

I. Definiciones

Como se usa en la presente, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂ 20 (ver abajo para definiciones de grupos que contienen el término amino, por ejemplo, alquilamino); "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH (ver abajo para definiciones de grupos que contienen el término imino, por ejemplo, alquilamino); "ciano" significa -

80

CN; "azido" significa $-N_3$; "mercapto" significa $-SH$; "tio" significa $=S$; "sulfonamido" significa $-NHS(O)_2-$ (ver abajo para definiciones de grupos que contienen el término sulfonamido, por ejemplo, alquilsulfonamido); "sulfonilo" significa $-S(O)_2-$ (ver abajo para definiciones de grupos que contienen el término sulfonilo, por ejemplo, alquilsulfonilo); y "sililo" significa $-SiH_3$ (ver abajo para definiciones de grupos que contienen el término sililo, por ejemplo, alquilsililo).

10 Para los grupos abajo, los siguientes subíndices entre paréntesis además definen los grupos como sigue: "(Cn)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo. "(C≤n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo, con el número mínimo de átomos de carbono de tal por lo menos uno, pero de otra manera tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión. Por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo_(C≤8)" es 2. Por ejemplo, "alcoxi_(C≤10)" designa aquellos grupos alcoxi que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango derivable en él (por ejemplo, 3-10 átomos de carbono)). (Cn-n') define tando el número mínimo (n) como máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. Similarmente, "alquilo_(C2-10)" designa aquellos grupos

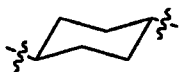
alquilo que tienen desde 2 hasta 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango derivable en él (por ejemplo, 3-10 átomos de carbono)).

El término "alquilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, enlaces dobles o triples sin carbono-carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iso-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-butil), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iso-butilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (tert-butilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (neo-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil, y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitativos de grupos alquilo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, enlaces dobles o triples sin carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos de alquilo sustituido: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, -

82

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término "alcanodiilo" cuando se usa con el
 5 modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no
 aromático, en donde el grupo alcanodiilo se enlaza con dos
 enlaces σ -, con uno o dos átomos de carbono saturado como los
 puntos de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo,
 cíclica o acíclica, enlaces dobles o triples sin carbono-
 10 carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno.
 Los grupos, $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y

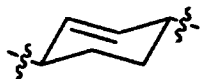


, son ejemplos no limitativos de grupos
 15 alcanodiilo. El término "alcanodiilo sustituido" se refiere a
 un grupo monovalente no aromático, en donde el grupo
 alquinodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con uno o dos
 átomos de carbono saturado como los puntos de enlace, una
 estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica,
 20 enlaces doble o triple sin carbono-carbono, y al menos un
 átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste
 de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los siguientes grupos son
 ejemplos no limitativos de grupos de alcanodiilo sustituido:
 $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-$.

El término "alquenilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, enlaces triples sin carbono-carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de enlace, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, enlaces triples sin carbono-carbono, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$, son ejemplos no limitativos de grupos alquenilo sustituidos.

El término "alquenodiilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono como puntos de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no

aromático, enlaces triples sin carbono-carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y



5 , son ejemplos no limitativos de grupos alquenodiilo. El término "alquenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono como puntos de enlace, una estructura lineal o
10 ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, enlaces triples sin carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos
15 de grupos alquenodiilo sustituidos: $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$.

El término "alquinilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de enlace, una
20 estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, en al menos un enlace triple carbono-carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}=\text{CC}_6\text{H}_5$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, son ejemplos no limitativos de grupos alquinilo. El término "alquinilo sustituido" se refiere a un

85

grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de enlace y en al menos un enlace triple carbono-carbono, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. El grupo, $-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$, es un ejemplo no limitativo de un grupo alquinilo sustituido.

El término "alquinodiilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquinodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono como puntos de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, en al menos un enlace triple carbono-carbono, y sin átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, y $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ son ejemplos no limitativos de grupos alquinodiilo. El término "alquinodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquinodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono como puntos de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, en al menos un enlace triple carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos $-\text{C}\equiv\text{CCFH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{CHCH}(\text{Cl})-$ son ejemplos no limitativos de grupos

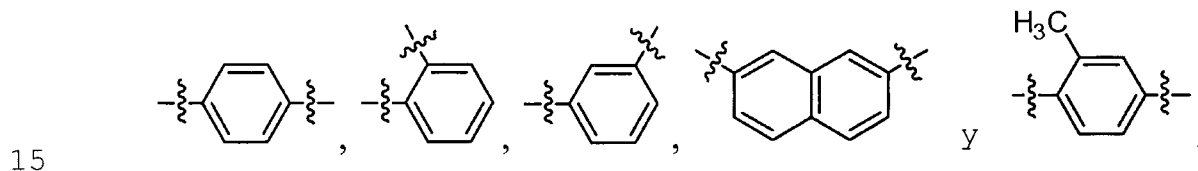
alquinodiilo sustituido.

El término "arilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de enlace, el átomo de carbono que forma parte de una estructura de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste de no átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetilo)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenilo), $-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$ (propilfenilo), $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$ (metiletilfenilo), $-C_6H_4CH=CH_2$ (vinilfenilo), $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C=CH$, $-C_6H_4C=CCH_3$, naftilo, y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de enlace, el átomo de carbono que forma parte de una estructura de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente además tiene al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo sustituidos incluyen los grupos: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2OH$, -

87

$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_3$, y $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

El término "arenodiilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de enlace, los átomos de carbono que forman parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste de no átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos arenodiilo incluyen:



El término "arenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de enlace, los átomos de carbono que forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo divalente además tiene al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S.

88

El término "aralquilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -alcanodiilo-arilo, en el cual los términos alcanodiilo y arilo se usan cada uno en una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, con la condición de que indenilo y 2,3-dihidro-indenilo son solamente ejemplos de aralquilo en la medida en como el punto de enlace en cada caso es uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "aralquilo" se usa con el modificador "sustituido", ya sea uno o ambos el alcanodiilo y el arilo está sustituido. Los ejemplos no limitativos de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo, cromanil donde el punto de enlace es uno de los átomos de carbono saturados, y tetrahydroquinolinilo donde el punto de enlace es uno de los átomos saturados.

El término "heteroarilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático o átomo de nitrógeno como el punto de enlace, el átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forman parte de una estructura de anillo aromático en donde en al menos uno de los átomos de anillo es nitrógeno,

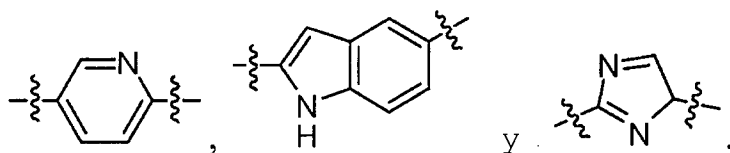
89

óxigeno o azufre, y en donde el grupo monovalente consiste de
 no átomos con excepción de carbono, hidrógeno, nitrógeno
 aromático, óxigeno aromático y azufre aromático. Los ejemplos
 no limitativos de grupos de arilo incluyen acridinilo,
 5 furanilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo,
 imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, indolilo,
 indazolinilo, metilpiridilo, oxazolilo, fenilimidazolilo,
 piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo,
 quinazolilo, quinoxalinil, tetrahydroquinolinilo, tienilo,
 10 triazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo,
 pirrolopirazinilo, pirrolotriazinilo, pirroloimidazolilo,
 cromenilo (donde el punto de enlace es uno de los átomos
 aromáticos), y cromanilo (donde el punto de enlace es uno de
 los átomos aromáticos). El término "heteroarilo sustituido"
 15 se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono
 aromático o átomo de nitrógeno como el punto de enlace, el
 átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma parte de una
 estructura de anillo aromático en donde en al menos uno de
 los átomos de anillo es nitrógeno, óxigeno o azufre, y en
 20 donde el grupo monovalente además tiene al menos un átomo
 independientemente seleccionado del grupo que consiste de
 nitrógeno no aromático, óxigeno no aromático, azufre no
 aromático F, Cl, Br, I, Si, y P.

El término "heteroarenodiilo" cuando se usa con el

90

modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con un átomo de carbono aromático o átomo de nitrógeno como el punto de enlace, el átomo de carbono o átomo de nitrógeno
 5 dos átomos aromáticos como puntos de enlace, los átomos de carbono que forman parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste de no átomos con excepción de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no
 10 limitativos de grupos heteroarenodiilo incluyen:



El término "heteroarenodiilo sustituido" se refiere a un
 15 grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo se enlaza con dos enlaces σ -, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de enlace, los átomos de carbono que forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde
 20 el grupo divalente además tiene al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S.

El término "heteroaralquilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -

alcanodiil-heteroarilo, en el cual los términos alcanodiilo y heteroarilo se usan cada uno en una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos de aralquilos son: piridilmetilo, y
 5 tienilmetilo. Cuando el término "heteroaralquilo" se usa con el modificador "sustituido", ya sea uno o ambos el alcanodiilo y el heteroarilo está sustituido.

El término "acilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo
 10 de carbono de un grupo carbonilo como el punto de enlace, además tiene una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, además no tiene átomos adicionales que no son carbono o hidrógeno, más allá del átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Los grupos, -CHO , -C(O)CH_3 (acetilo, Ac), $\text{-C(O)CH}_2\text{CH}_3$,
 15 $\text{-C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-C(O)CH(CH}_3)_2$, $\text{-C(O)CH(CH}_2)_2$, $\text{-C(O)C}_6\text{H}_5$, $\text{-C(O)C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{-C(O)C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-COC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, y $\text{-C(O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, son ejemplos no limitativos de grupos acilo. El término "acilo" por lo tanto abarca, pero no se limita a grupos algunas veces referidos como grupos "alquil carbonilo"
 20 y "aril carbonili". El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de enlace, además tiene una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, además tiene en al menos un átomo, además del oxígeno del

grupo carbonilo, independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, -CO₂C₆H₅, -CO₂CH(CH₃)₂, -CO₂CH(CH₂)₂, -C(O)NH₂ (carbamoil), -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH(CH₂)₂, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CF₃, -CO-piridilo, -CO-imidazoilo, y -C(O)N₃, son ejemplos no limitativos de grupos de acilo sustituido. El término "acilo sustituido" abarca, pero no se limita a, grupos "heteroaril carbonilo".

El término "alquilideno" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR', en donde el grupo alquilideno se enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman juntos para representar alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilideno incluyen: =CH₂, =CH(CH₂CH₃), y =C(CH₃)₂. El término "alquilideno sustituido" se refiere al grupo =CRR', en donde el grupo alquilideno se enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo sustituido, con la condición de que ya sea uno de R y R' es un alquilo sustituido o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo sustituido.

El término "alcoxi" cuando se usa con el modificador

"sustituido" se refiere al grupo -OR, en el cual R es un alquilo, como este término se define arriba. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo -OR, en el cual R es un alquilo sustituido, como este término se define arriba. Por ejemplo, -OCH₂CF₃ es un grupo alcoxi sustituido.

Similarmente, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heteroaralcoxi" y "aciloxi", cuando se usan con el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en los cuales R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como esos términos se definen arriba. Cuando cualquiera de los términos alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aralquilo y aciloxi se modifica por "sustituido," este se refiere al grupo -OR, en el cual R es alquenilo sustituido, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente.

El término "alquilamino" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el cual R es un alquilo, como este término se define arriba. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilamino incluyen: -

NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH(CH₂)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -NH-ciclopentilo, y -NH-ciclohexilo. El término "alquilamino sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el cual R es un alquilo sustituido, como este término se define arriba. Por ejemplo, -NHCH₂CF₃ es un grupos de alquilamino sustituido.

El término "dialquilamino" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el cual R y R' puede ser el mismo o diferentes grupos alquilo, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, en al menos dos de los cuales se enlazan al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos dialquilamino incluyen: -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, JV-pirrolidinilo, y N-piperidinilo. El término "dialquilamino sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el cual R y R' pueden ser el mismo o diferentes grupos alquilo sustituido, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, en al menos dos de los cuales se enlazan al átomo de nitrógeno.

Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heteroaralquilamino", y

95

"alquilsulfonilamino" cuando se usan con el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -NHR, en el cual R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo, respectivamente, como esos términos se definen arriba. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilamino es $\text{-NHC}_6\text{H}_5$. Cuando cualquiera de los términos alcoxi-amino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroaralquilamino y alquilsulfonilamino se modifica por "sustituido," se refiere al grupo -NHR, en el cual R es alcoxi sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo, respectivamente.

El término "amido" (acilamino), cuando se usa con el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el cual R es acilo, como este término se define arriba. Un ejemplo no limitativo de un grupo acilamino es -NHC(O)CH_3 . Cuando el término amido se usa con el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como -NHR, en el cual R es acilo sustituido, como este término se define arriba. Los grupos -NHC(O)OCH_3 y -NHC(O)NHCH_3 son ejemplos no limitativos de grupos de amido sustituido.

El término "alquilimino" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el

ab

grupo alquilimino se enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R es un alquilo, como este término se define arriba. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilimino incluyen: $=NCH_3$, $=NCH_2CH_3$ y $=N$ -ciclohexilo. El término

5 "alquilimino sustituido" se refiere al grupo $=NR$, en donde el grupo alquilimino se enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R es un alquilo sustituido, como este término se define arriba. Por ejemplo, $=NCH_2CF_3$ es un grupo alquilimino sustituido.

10 Similarmente, los términos "alquenilimino", "alquinilimino", "arilimino", "aralquilimino", "heteroarilimino", "heteroaralquilimino" y "acilimino", cuando se usa con el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $=NR$, en donde el grupo alquilimino se

15 enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como esos términos se definen arriba. Cuando cualquiera de los términos alquenilimino, alquinilimino, arilimino, aralquilimino y

20 acilimino se modifica por "sustituido," se refiere al grupo $=NR$, en donde el grupo alquilimino se enlaza con un enlace σ - y un enlace π -, en el cual R es alquenilo sustituido, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente.

97

El término "fluoroalquilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un alquilo, como este término se define arriba, en el cual uno o más átomos de flúor se han sustituido por hidrógenos. Los grupos, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos de fluoroalquilo. El término "fluoroalquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de enlace, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, en al menos un átomo de flúor, enlaces dobles o triples sin carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, Cl, Br, I, Si, P, y S. El siguiente grupo es un ejemplo no limitativo de un fluoroalquilo sustituido: $-\text{CFHOH}$.

El término "alquiltio" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-\text{SR}$, en el cual R es un alquilo, como este término se define arriba. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio incluyen: $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{S-ciclopentilo}$, y $-\text{S-ciclohexilo}$. El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-\text{SR}$, en el cual R es un alquilo sustituido, como este término se define arriba. Por ejemplo, $-\text{SCH}_2\text{CF}_3$ es un grupo de alquiltio sustituido.

Similarmente, los términos "alqueniltio", "alquiniltio",

"ariltio", "aralquiltio", "heteroariltio",
 "heteroaralquiltio", y "aciltio", cuando se usa con el
 modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como
 -SR, en los cuales R es alquenilo, alquinilo, arilo,
 5 aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo,
 respectivamente, como esos términos se definen arriba. Cuando
 cualquiera de los términos alqueniltio, alquiniltio, ariltio,
 aralquiltio, heteroariltio, heteroaralquiltio, y aciltio se
 modifica por "sustituido," se refiere al grupo -SR, en el
 10 cual R es alquenilo sustituido, alquinilo, arilo, aralquilo,
 heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente.

El término "tioacilo" cuando se usa con el modificador
 "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo
 de carbono de un grupo tiocarbonilo como el punto de enlace,
 15 además tiene una estructura lineal o ramificada, ciclo,
 cíclica o acíclica, además no tiene átomos adicionales que no
 son carbono o hidrógeno, más allá del átomo de azufre del
 grupo carbonilo. Los grupos, -CHS, -C(S)CH₃, -C(S)CH₂CH₃, -
 C(S)CH₂CH₂CH₃, -C(S)CH(CH₃)₂, -C(S)CH(CH₂)₂, -C(S)C₆H₅, -
 20 C(S)C₆H₄CH₃, -C(S)C₆H₄CH₂CH₃, -C(S)C₆H₃(CH₃)₂, y -C(S)CH₂C₆H₅, son
 ejemplos no limitativos de grupos tioacilo. El término
 "tioacilo" por lo tanto abarca, pero no se limita a, grupos
 algunas veces referidos como grupos "alquil tiocarbonilo" y
 "aril tiocarbonilo". El término "tioacilo sustituido" se

refiere a un radical con un átomo de carbono como el punto de enlace, el átomo de carbono que es parte de un grupo tiocarbonilo, además tiene una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, además tiene en al
 5 menos un átomo, además del átomo de azufre del grupo carbonilo, independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, -
 $\text{C(S)CH}_2\text{CF}_3$, $\text{-C(S)O}_2\text{H}$, -C(S)OCH_3 , $\text{-C(S)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-C(S)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{-C(S)OC}_6\text{H}_5$, $\text{-C(S)OCH(CH}_3)_2$, $\text{-C(S)OCH(CH}_2)_2$, -C(S)NH_2 , y -
 10 C(S)NHCH_3 , son ejemplos no limitativos de grupos de tioacilo sustituido. El término "tioacilo sustituido" abarca, pero no se limita a, grupos "heteroaril tiocarbonilo".

El término "alquilsulfonilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo $\text{-S(O)}_2\text{R}$, en el
 15 cual R es un alquilo, como este término se define arriba. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonilo incluyen: -
 $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $\text{-S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-S(O)}_2\text{CH(CH}_3)_2$, -
 $\text{S(O)}_2\text{CH(CH}_2)_2$, $\text{-S(O)}_2\text{-ciclopentilo}$, y $\text{-S(O)}_2\text{-ciclohexilo}$. El término "alquilsulfonilo sustituido" se refiere al grupo -
 20 $\text{S(O)}_2\text{R}$, en el cual R es un alquilo sustituido, como este término se define arriba. Por ejemplo, $\text{-S(O)}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ es un grupo de alquilsulfonilo sustituido.

Similarmente, los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo",

100

"heteroarilsulfonilo", y "heteroaralquilsulfonilo" cuando se usan con el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como $-S(O)_2R$, en los cuales R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo, respectivamente, como esos términos se definen arriba. Cuando cualquiera de los términos alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, y heteroaralquilsulfonilo se modifican por "sustituido," se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el cual R es alquenilo sustituido, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente.

El término "alquilamonio" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo, definido como $-NH_2R^+$, $-NHRR'^+$, o $-NRR'R''^+$, en el cual R, R' y R" son el mismo o diferentes grupos alquilo, o cualquier combinación de dos de R, R' y R" se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos de catión alquilamonio incluyen: $-NH_2(CH_3)^+$, $-NH_2(CH_2CH_3)^+$, $-NH_2(CH_2CH_2CH_3)^+$, $-NH(CH_3)_2^+$, $-NH(CH_2CH_3)_2^+$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)_2^+$, $-N(CH_3)_3^+$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)_2^+$, $-N(CH_3)_2(CH_2CH_3)^+$, $-NH_2C(CH_3)_3^+$, $-NH(ciclopentilo)_2^+$, y $-NH_2(ciclohexilo)^+$. El término "alquilamonio sustituido" se refiere $-NH_2R^+$, $-NHRR'^+$, o $-NRR'R''^+$, en el cual en al menos uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R" se pueden tomar juntos

para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido, que pueden ser el mismo de diferentes. Cualquiera de R, R' y R'' que no son cualquiera de alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, pueden ser cualquier alquilo, cualquiera del mismo o diferente, o se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono, en al menos dos de los cuales se enlazan al átomo de nitrógeno mostrado en la fórmula.

El término "alquilsulfonio" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-SRR'^{+}$, en el cual R y R' pueden ser el mismo o diferentes grupos alquilo, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonio incluyen: $-SH(CH_3)^{+}$, $-SH(CH_2CH_3)^{+}$, $-SH(CH_2CH_2CH_3)^{+}$, $-S(CH_3)_2^{+}$, $-S(CH_2CH_3)_2^{+}$, $-S(CH_2CH_2CH_3)_2^{+}$, $-SH(\text{ciclopentil})^{+}$, y $-SH(\text{ciclohexilo})^{+}$. El término "alquilsulfonio sustituido" se refiere al grupo $-SRR'^{+}$, en el cual R y R' pueden ser el mismo o diferentes grupos alquilo sustituido, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo sustituido. Por ejemplo, $-SH(CH_2CF_3)^{+}$ es un grupo alquilsulfonio sustituido.

El término "alquilsililo" cuando se usa con el

102

modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente, definido como $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$, o $-\text{SiRR}'\text{R}''$, en el cual R, R' y R'' pueden ser el mismo o diferentes grupos alquilo, o cualquier combinación de dos de R, R' y R'' se pueden tomar
5 juntos para representar un alcanodiilo. Los grupos, $-\text{SiH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SiH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, son ejemplos no limitativos de grupos de alquilsililo no sustituido. El término "alquilsililo sustituido" se refiere a $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$, o $-\text{SiRR}'\text{R}''$, en el cual en al menos uno de R, R' y R''
10 es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R'' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido, que pueden ser el mismo de diferentes. Cualquiera de R, R' y R'' que no son cualquiera de alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido,
15 pueden ser cualquier alquilo, ya sea el mismo o diferente, o se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, en al menos dos de los cuales se enlazan al átomo de silicio.

Además, los átomos que componen los compuestos de la
20 presente descripción se pretenden incluir todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usa en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen

tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Similarmente, se contempla que uno más átomos de carbono de un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar por átomos de silicio. Por otra parte, se
 5 contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar por átomos de azufre o selenio.

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace punteado se pretende que incluya las fórmulas
 10 opcionalmente que tienen cero, uno o más enlaces dobles. Así, por ejemplo, la estructura



incluye las estructuras

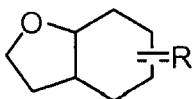
15 y . Como se comprenderá por una persona experta en la técnica, ningún átomo de anillo forma parte de más de un enlace doble.

Cualquier valencia no definida en un átomo de una
 20 estructura que se muestra en esta solicitud implícitamente representa un átomo de hidrógeno enlazado al átomo. Una estructura de anillo mostrada con un grupo "R" no conectado, indica que cualquier átomo de hidrógeno implícito en ese anillo se puede reemplazar con ese grupo R. En el caso de un

104

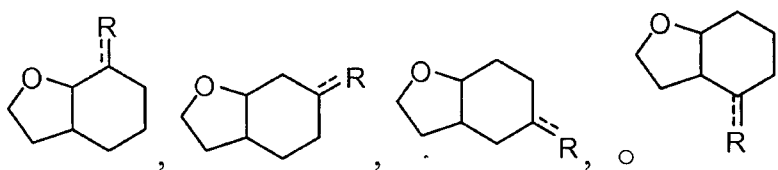
grupo R divalente (por ejemplo, oxo, imino, tio, alquilideno, etc.), cualquier par de átomos de hidrógeno implícitos enlazados a un átomo de ese anillo se puede reemplazar por ese grupo R. Este concepto es como se ejemplifica abajo:

5



representa

10



Como se usa en la presente, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral extraíble que es capaz de influenciar la estereoselectividad de una reacción. Las personas de experiencia en la técnica son familiar con tales compuestos, y muchos están comercialmente disponibles.

El uso de la palabra "un" o "uno," cuando se usa en conjunto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno," pero también es coherente con el significado de "uno o más," "en al menos uno," y "uno o más de uno."

A lo largo de esta solicitud, el término "alrededor de" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método que se emplea para determinar el valor, o la variación que existe

105

entre los sujetos de estudio.

Los términos "comprende," "tiene" e "incluye" son verbos de enlaces abiertos. Cualquiera de las formas o tiempos de uno o más de estos verbos, tal como "comprende," "que
5 comprende," "tiene," "que tiene," "incluye" y "incluyendo," también son de composición abierta. Por ejemplo, cualquier método que "comprende," "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solamente aquellos de una o más etapas y también cubre otras etapas no enlistadas.

10 El término "efectivo," como ese término se usa en la especificación y/o reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado, o pretendido.

El término "hidrato" cuando se usa como un modificador para un compuesto significa que el compuesto tiene menos de
15 una (por ejemplo, hemihidrato), una (por ejemplo, monohidrato), o más de una (por ejemplo, dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada molécula de compuesto, tal como en formas sólidas del compuesto.

Como se usa en la presente, el término "IC₅₀" se refiere
20 a una dosis inhibitoria que es el 50% de la respuesta máxima obtenida.

Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el cual cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes como el primer compuesto, pero donde la

106

configuración de esos átomos en tres dimensiones diferentes.

Como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo de mamífero vivo, tal como un humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, 5 ratón, rata, conejillos de indias, o especies transgénicas de los mismos. En ciertas modalidades, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitativos de sujetos humanos son adultos, menores, niños y fetos.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es 10 útil en preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales 15 de compuestos de la presente descripción que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que posee la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido 20 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etandisulfónico, ácido ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidroxi-2-en-1-

107

carboxílico), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono alifático y dicarboxílico, ácidos alifáticos sulfúricos, ácidos aromáticos sulfúricos, ácido bencensulfónico, ácido benzóico, ácido camforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanóico, ácido hexanóico, ácido hidroxinaftóico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maléico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mucónico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido oxálico, ácido p-clorobencensulfónico, ácidos fenil-alcanóicos sustituidos, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tertiaributilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición base que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas

aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se debe reconocer que el anión particular o catión que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre y cuando la sal, en su conjunto, es farmacológicamente aceptable. Los Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002).

10 Como se usa en la presente, "predominantemente un enantiómero" significa que un compuesto contiene en al menos alrededor de 85% de un enantiómero, o más preferiblemente en al menos alrededor de 90% de un enantiómero, o aún más preferiblemente en al menos
15 alrededor de 95% de un enantiómero, o más preferiblemente en al menos alrededor de 99% de un enantiómero. Similarmente, la frase "sustancialmente libre de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene al menos alrededor de 15% de otro enantiómero o
20 diaestereómero, más preferiblemente al menos alrededor de 10% de otro enantiómero o diaestereómero, aún más preferiblemente al menos alrededor de 5% de otro enantiómero o diaestereómero, y más preferiblemente al menos alrededor de 1% de otro enantiómero o diaestereómero.

109

"Prevención" o "impedir" incluye: (1) inhibe el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o exhibe cualquiera o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) disminuye el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o exhibe cualquiera o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que es convertible in vivo metabólicamente en un inhibidor de acuerdo con la presente descripción. El profármaco por sí mismo puede o no puede también tener actividad con respecto a una proteína objetivo determinada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis in vivo al compuesto hidroxilo. Los ésteres adecuados que se pueden convertir in vivo en compuestos hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis- β -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos,

quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. Similarmente, un compuesto que comprende un grupo amino se puede administrar como una amida que se convierte por hidrolisis in vivo al compuesto amino.

5 El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo se conecta a otros átomos solamente por medio de enlaces sencillos.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto determinado en el cual los mismos átomos
10 se enlazan a los mismos otros átomos, pero donde la configuración de esos átomos en tres dimensiones diferentes. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto determinado que son imágenes de espejo entre sí, como las manos izquierda y derecha. "Diaestereómeros" son
15 estereoisómeros de un compuesto determinado que no son enantiómeros.

La invención contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para los que la estereoquímica no se ha definido, ese estereocentro o eje
20 de quiralidad se puede presentar en su forma R, forma S, o como una mezcla de las formas R y S, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas.

"Sustituyente convertible a hidrógeno in vivo" significa cualquier grupo que es convertible a un átomo de

111

hidrógeno por medios enzimológicos o químicos incluyendo,
 pero no limitado a, hidrólisis e hidrogenolisis. Los
 ejemplos incluyen grupos acilo, grupos que tiene un grupo
 oxicarbonilo, residuos de aminoácido, residuos de péptido,
 5 o-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-
 piranilo, difenilfosfinilo, sustituyentes de hidroxilo o
 alcoxi en grupos imino, y similares. Los ejemplos de
 grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo,
 y similares. Los ejemplos de grupos que tiene un grupo
 10 oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo
 $(-C(O)OC(CH_3)_3)$, benciloxicarbonilo, p-
 metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β -(p-
 toluensulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los residuos
 de aminoácido adecuados incluyen, pero no se limitan a,
 15 residuos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina),
 Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína),
 Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina),
 Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe
 (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr
 20 (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val
 (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-
 hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y
 β -Ala. Los ejemplos de residuos de aminoácido adecuados
 también incluyen residuos de aminoácido que se protegen

con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, incluyendo grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxycarbonilo (tal como benciloxycarbonilo y p-nitrobenciloxycarbonilo), grupos tert-butoxycarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), y similares. Los residuos de péptido adecuados incluyen residuos de péptido que comprenden dos hasta cinco, y opcionalmente residuos de aminoácido. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos se pueden presentar en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los mismos. Además, el residuo de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácido adecuados que tienen un tomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos de péptido que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de péptido que tienen uno o más residuos de aminoácido constituyentes que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácido adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, incluyendo grupos de acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxycarbonilo (tal como benciloxycarbonilo y p-

nitrobenciloxicarbonilo), grupos tert-butoxicarbonilo ($\text{-C(O)OC(CH}_3\text{)}_3$), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles a hidrógeno in vivo" incluyen grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables. Los
5 ejemplos de grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo (tal como o-toluensulfonilo); grupos de metilo sustituido con fenilo o benciloxi (tal como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos
10 arilmetoxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos haloetoxicarbonilo (tal como β,β,β -tricloroetoxicarbonilo y β -yodoetoxicarbonilo).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad
15 farmacéuticamente efectiva" significa que la cantidad la cual, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una
20 enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, limitar además el desarrollo de la patología y/o sintomatología), (2) aliviar una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o

114

sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, invirtiendo la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o
 5 sintomatología de la enfermedad.

Como se usa en la presente, el término "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua en al menos en la medida de 0.010 mol/litro o se clasifica como soluble de acuerdo con la procedencia de la literatura.

10 Otras abreviaturas usadas en la presente son como sigue: DMSO, sulfóxido de dimetilo; NO, óxido nítrico; iNOS, sintasa de óxido nítrico inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento del nervio; IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, suero de bovino fetal;
 15 GPDH, glicerol 3-fosfato dehidrogenasa; RXR, receptor retinoide X; TGF- β , factor- β de crecimiento de transformación; IFN γ o IFN- γ , interferon- γ ; LPS, lipopolisacárido endotóxico bacteriano; TNF α o TNF- α , factor- α de necrosis de tumor; IL-1 β , interleucina-1 β ;
 20 GAPDH, dehidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato; MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, heme oxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores sustituyen cualquier

115

definición en conflicto en cualquier referencia que se incorpora en la presente como referencia. El hecho de que ciertos términos se definen, sin embargo, no se debe considerar como indicativo que cualquier término que no
5 está definido es indefinido. Más bien, todos los términos usados se cree para describir la invención en términos tal que uno de experiencia ordinaria puede apreciar el alcance y práctica de la presente descripción.

10 **II. Métodos Sintéticos**

Los compuestos de la presente descripción se pueden hacer usando los métodos resumidos en la sección de Ejemplos (Ejemplo 2 y 3). Estos métodos se pueden además modificar y optimizar usando los principios y técnicas de
15 química orgánica como se aplica por una persona experta en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que se incorpora como referencia en la presente.

20

III. Actividad Biológica de Derivados de Ácido Oleanólico

Los resultados de actividad biológica, tanto in vivo como in vitro se proporcionan a través de toda la presente descripción. Estos incluyen: inhibición de Producción de NO,

116

supresión de inducción COX-2, inhibición de fosforilación
STAT3 Inducida IL-6, supresión de fosforilación STAT3
inducida IL-6, inhibición de degradación IκBα inducida TNFα,
inhibición de activación NFκB, inducción de HO-1, inducción
5 de HO-1 Nrf2, TrxR1 y γ-GCS, inducción de TrxR1, inducción
de γ-GCS, inducción de cadena pesada de ferritina, inducción
de TrxR1, inducción de γ-GCS, inducción de cadena pesada de
ferritina, y diversos estudios de toxicidad in vivo. Ver
figuras y descripciones de figura. La supresión de
10 producción NO e inducción de resultados de inducción Nrf2 se
puede resumir respectivamente como se muestra en las Tablas
1a y 1b, abajo. Además los resultados, incluyendo estudios
de toxicidad, se proporcionan en la sección de Ejemplos.

15 **Tabla 1a. Supresión de Producción No Inducida IFNγ.**

20

Compuesto de los ID	PM	RAW264.7 (20 ng/ml IFNγ)		
		NO IC ₅₀	WST-1 IC ₅₀	sup. iNOS WB
63101 / 402-02 / dh402	507.70	~12 nM	200 nM	>90%
63102 / 404-02 / dh404	574.72	~45 nM	> 200 nM	
63250 / 402-46	509.70	> 200 nM	> 200 nM	
63197 / 402-48	512.72	> 200 nM	> 200 nM	
63195 / 402-49	509.72	> 200 nM	> 200 nM	
63196 / 402-51 / dh401	493.68	~75 nM	> 200 nM	

117

5

10

15

20

ID de Compuestos	PM	RAW264.7 (20 ng/ml IFN γ)		
		NO IC $_{50}$	WST-1 IC $_{50}$	sup. iNOS WB
63252 / 402-57	474.68	~5 nM	> 200 nM	
63205 / 402-59	492.69	~25 nM	> 200 nM	
63206 / 402-64	477.68	~10 nM	> 200 nM	
63207 / 402-66	509.72	~50 nM	> 200 nM	
63219 / 402-78	509.72	~150 nM	> 200 nM	
63229	517.71	> 200nM	> 200nM	
63230	531.74	~50 nM	> 200 nM	
63227	576.73	> 200nM	> 200nM	
63219	509.72	~150 nM	> 200 nM	
63223	576.73	> 200nM	> 200nM	
63237	572.70	~80 nM	> 200 nM	
63268	576.75	> 200 nM	> 200 nM	
63274	547.81	~ 70 nM	> 200 nM	
63289	525.73	> 200 nM	> 200 nM	
63295	522.73	~ 20 nM	> 200 nM	
63296	522.73	~ 200 nM	> 200 nM	
63308	491.70	~ 25 nM	> 200 nM	
63323	583.80	~ 40 nM	See FIG. 33	
63325	520.75	~ 50 nM	See FIG. 32	
63326	552.79	~ 50 nM	See FIG. 34	

Tabla 1b. Inducción de HO-1, TrxR1 y γ -GCS en Células de Melanoma Humano.

5

Código de Compuesto	Inducción de gen objetivo Nrf2 en células MDA-MB-435					
	400 nM*			250 nM**		
	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	NQO1	γ -GCS
63101 (dh402)	4	47	53	3	2	5
63102 (dh404)				3	2	4.5
63196 (dh401)	1	48	26			
63252				5	3	
63205				1.7	1.7	3.5
63206				2.5	1.8	4.5
63207				1.2	1.6	3.1
63237				3	2.3	6.4

10

Entrada en blanco: No determinado.

15

* Datos expresados como un porcentaje de inducción observado para **402** (ver abajo para estructura).

** Datos expresados como inducción de doblez por arriba de control DMSO.

20

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente descripción son capaces de cruzar la barrera del cerebro de la sangre y que alcanza concentraciones terapéuticamente efectivas en el cerebro. Por lo tanto se puede usar para tratar enfermedades neurodegenerativas, cáncer de cerebro y

119

otras afecciones inflamatorias que afectan el sistema nervioso central. Por ejemplo, 404-02 se ha mostrado para cruzar la barrera del cerebro de la sangre y alcanzar altas concentraciones en el tejido del sistema nervioso central después de la dosificación oral. Al igual que los otros compuestos de la presente descripción, promueve la resolución de inflamación mediada inmune adaptativa e inata al restaurar homeostasis redox en tejidos inflamados. Es un potente inductor del factor Nrf2 de transcripción antioxidante e inhibidor de los factores NF- κ B de transcripción pro-oxidante/pro-inflamatorio y los STAT. Estas trayectorias biológicas están implicadas en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo afecciones autoinmunes y varias enfermedades neurodegenerativas.

IV. Toxicología de Roedores Mejorada

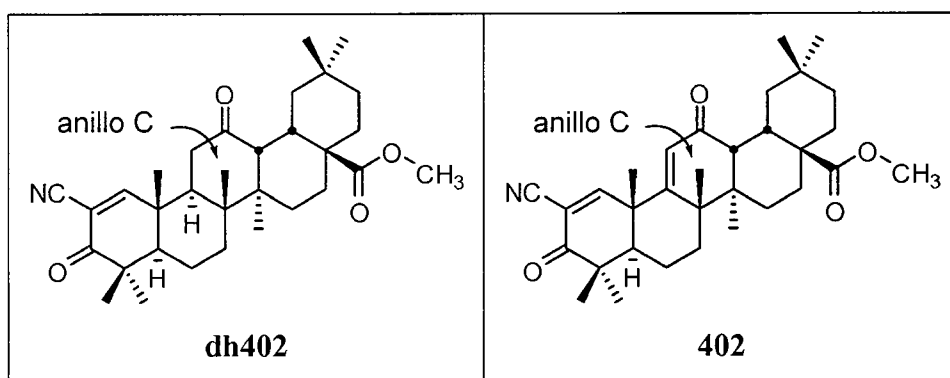
En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos que poseen baja toxicidad en roedores. En algunos casos, la toxicidad en roedores se ha observado en estudios preclínicos con algunos análogos que contienen un enlace doble carbono-carbono en el anillo C, incluyendo 402 y 401. Los compuestos que tienen un anillo C saturado, en contraste, han mostrado consistentemente baja toxicidad en roedores. Previsiblemente la baja toxicidad en roedores proporciona una ventaja ya que la alta toxicidad en roedores puede ser una

120

complicación importante en llevar a cabo estudios pre-clínicos necesarios para el desarrollo y registro de compuestos terapéuticos para usar en humanos o animales no humanos. Las ilustraciones de este efecto se proporcionan

5 abajo.

10



15

20

Por ejemplo, un estudio inicial (Ejemplo 6) se realizó en ratas Sprague Dawley usando tanto 402 como 402-02 y se mostró que 402-02 fue menos tóxico. En un estudio adicional (Ejemplo 7), seis compuestos (401, 402, 404, 401-2, 402-2, y 404-2) se evaluaron para toxicidad en ratones en un estudio de 14 días. En dosis mayores (por arriba de 10 mg/kg/día) tanto 401 como 402 causados en al menos 50% de mortalidad, mientras que 404 fue no tóxico. En contraste, no se observó mortalidad en los grupos 402-2 y 404-2 y solamente la dosis más alta de 401-02 causa cualquier letalidad (Tabla 5). Las Mediciones de peso corporal (FIGS. 29-31) fueron consistentes con las observaciones de mortalidad. Notablemente, las dos más altas dosis de 401 y 402 fueron letales dentro de 4 días,

124

en contraste con los efectos de 401-2 y 402-2.

V. Enfermedades Asociadas con Inflamación y/o Tensión Oxidativa

5 La inflamación es un proceso biológico que proporciona
resistencia a organismos infecciosos o parasitarios y la
reparación de tejido dañado. La inflamación se caracteriza
comúnmente por vasodilatación localizada, enrojecimiento,
hinchazón, y dolor, la recuperación de leucocitos al sitio de
10 infección o lesión, producción de citoquinas inflamatorias
tales como TNF- α y IL-1, y producción de oxígeno reactivo o
especies de nitrógeno tales como peróxido de hidrógeno,
superóxido y peroxinitrito. En etapas posteriores de
inflamación, remodelación de tejido, angiogenesis, y
15 formación de cicatriz (fibrosis) puede ocurrir como parte del
proceso de cicatrización de herida. Bajo circunstancias
normales, la respuesta inflamatoria se regula y temporal y se
resuelve en una forma orquestada una vez que la infección o
lesión se ha tratado adecuadamente. Sin embargo, la
20 inflamación aguda puede llegar a ser excesiva y peligrosa
para la vida si los mecanismos reguladores fallan.
Alternativamente, la inflamación puede convertirse en crónica
y causar daño de tejido acumulativo o complicaciones
sistémicas.

122

Muchas enfermedades humanas serias e no tratables implican procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que no se ven tradicionalmente como afecciones inflamatorias. En el caso de

5 cáncer, los procesos inflamatorios se asocian con formación de tumor, progresión, metastasis, y resistencia a terapia. La aterosclerosis, visto de largo como un trastorno de metabolismo de lípido, se entiende ahora que principalmente una afección inflamatoria, con macrófagos activados juega un

10 papel importante en la formación y ruptura eventual de placas ateroscleróticas. La activación de trayectorias de señalización inflamatoria también se ha mostrado que juegan un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con

15 hiperglicemia diabética. La excesiva producción de especies de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno reactivo tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito es un sello distintivo de afecciones inflamatorias. La evidencia de producción de peroxinitrito

20 desregulado se ha reportado en una amplia variedad de enfermedades (Szabo et al, 2007; Schulz et al, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus, psoriasis, y esclerosis múltiple implican

123

activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en tejidos afectados, derivados de disfunción de auto vs no auto reconocimiento y mecanismos de respuesta en el sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural se correlaciona con activación de microglía y niveles elevados de proteína proinflamatorias tales como sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). La insuficiencia de órgano crónica tal como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia cercanamente con la presencia de tensión oxidativa crónica e inflamación, que lleva al desarrollo de fibrosis y pérdida eventual de función de órgano.

Muchos otros trastornos implican tensión oxidativa e inflamación en tejidos afectados, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con terapia de radiación y quimioterapia; enfermedades de los ojos tales como uveitis, glaucoma, degeneración macular, y diversas formas de retinopatía; rechazo y falla de transplantes; lesión por reperfusión de isquemia; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y articulaciones incluyendo osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos de ataque; y afecciones neuropsiquiátricas

124

incluyendo esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno de tensión postraumático, trastornos de deficit de atención, trastornos de autismo espectro, y trastornos de alimentación tales como anorexia nerviosa. La desregulación de trayectorias de señalización inflamatoria se cree que es un factor importante en la patología de enfermedades de desgaste muscular incluyendo distrofia muscular y diversas formas de cachexia.

Una variedad de trastornos agudos que amenazan la vida también implican señalización inflamatoria de desregulación, incluyendo insuficiencia de órgano aguda que implica el páncreas, riñones, hígado, o pulmones, infarto al miocardio o síndrome coronario agudo, apoplejía, choque séptico, trauma, quemaduras graves, y anafilaxis.

Muchas complicaciones de enfermedades infecciosas también implican desregulación de respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede matar patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva puede también ser muy destructiva y en algunos casos puede ser una fuente primaria de daño en tejidos infectados. Por otra parte, una respuesta inflamatoria excesiva puede también llevar a complicaciones sistémicas debido a sobreexpresión de citoquinas inflamatorias tales como $\text{TNF-}\alpha$ y IL-1 . Esto se cree que es un factor en mortalidad derivado de influenza

125

grave, síndrome respiratorio agudo grave, y sepsis.

La expresión aberrante y excesiva de ya sea iNOS o ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos de enfermedad. Por ejemplo, es claro que NO
5 es un mutágeno potente (Tamir y Tannebaum, 1996), y que óxido nítrico puede también activar COX-2 (Salvemini et al., 1994). Por otra parte, hay un marcado incremento en iNOS en tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno, azoximetano (Takahashi et al., 1997). Una serie de análogos
10 triterpenoides sintéticos de ácido oleanólico se han mostrado para ser inhibidores potentes de procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por IFN- γ de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b), y
15 Honda et al. (2002), que todos se incorporan en la presente como referencia.

En un aspecto, compuestos de la invención se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófago
20 inducido por exposición a γ -interferon. Se caracterizan además por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes tales como NQO1 y reduce la expresión de proteínas pro-inflamatorias tales como COX-2 y sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Estas propiedades son

relevantes para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que implican tensión oxidativa y desregulación de procesos inflamatorios incluyendo cáncer, mucositis que resulta de terapia de radiación o quimioterapia, enfermedades
5 autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, lesión de isquemia reperfusión, insuficiencia de órgano aguda y crónica incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de diabetes,
10 alergias graves, rechazo de transplante, enfermedad injerto contra hospederio, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de los ojos y retina, dolor agudo y crónico, enfermedades del hueso degenerativas incluyendo osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino,
15 dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos de ataque, y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin que se limite por la teoría, la activación de la trayectoria antioxidante/anti-inflamatoria Keap1/Nrf2/ARE se cree que se implica en tanto en las propiedades anti-
20 inflamatorias y anti-carcinogénicas de los derivados de ácido oleanólico presentes.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar un sujeto que tiene una afección

127

causada por niveles elevados de tensión oxidativa en uno o más tejidos. La tensión oxidativa resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies de oxígeno reactivo tal como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito (formado por la reacción de óxido nítrico y superóxido). La tensión oxidativa se puede acompañar por ya sea inflamación aguda o crónica. La tensión oxidativa se puede causar por disfunción mitocondrial, por activación de células inmunitarias tales como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo tal como radiación de ionización o un agente de quimioterapia citotóxico (por ejemplo, doxorubicina), por trauma u otra lesión de tejido aguda, por isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia localizada o sistémica o hiperoxia, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales tales como hiperglicemia o hipoglicemia.

En modelos animales de muchas de tales afecciones, la expresión de estimulación de oxigenasa inducible del hemo (HO-1), un gen objetivo de la trayectoria Nrf2, se ha mostrado para tener un efecto terapéutico importante incluyendo modelos de infarto al miocardio, insuficiencia renal, rechazo y falla de transplantes, apoplejía, enfermedad

128

cardiovascular, y enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, Sacerdoti et al, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo et al, 2003; Liu et al, 2006; Ishikawa et al, 2001; Kruger et al, 2006; Satoh et al, 2006; Zhou et al, 2005; 5 Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Esta enzima rompe hemo libre abajo en hierro, monóxido de carbono (CO), y biliverdina (que se convierte posteriormente a la molécula antioxidante potente, bilirubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se 10 pueden usar en impedir o tratar el tejido dañado o insuficiencia de órgano, aguda y crónica, que resulta de tensión oxidativa agravada por inflamación. Los ejemplos de enfermedades que caen en esta categoría incluyen: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, rechazo y 15 falla de transplantes, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística y COPD, entre otras), diabetes (incluyendo complicaciones), aterosclerosis, lesión de isquemia reperfusión, glaucoma, apoplejía, enfermedad autoinmunitaria, autismo, degeneración 20 macular, y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso de autismo, los estudios sugieren que el aumento de tensión oxidativa en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan and Chauhan, 2006).

También evidencia enlaces de tensión oxidativa e

129

inflamación al desarrollo y patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, mayor depresión, y trastorno bipolar; trastornos de ataque tales como epilepsia; dolor y síndromes sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o tinnitus; y síndromes de comportamiento tales como los trastornos de déficit de atención. Ver, por ejemplo, Dickerson et al., 2007; Hanson et al., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz et al., 2007; Dudhgaonkar et al., 2006; Lee et al., 2007; Morris et al., 2002; Ruster et al., 2005; McIver et al., 2005; Sarchielli et al., 2006; Kawakami et al., 2006; Ross et al., 2003, que se incorporan todas como referencias en la presente. Por ejemplo, niveles elevados de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF, interferon- γ , y IL-6, se asocian con mal mental importante (Dickerson et al., 2007). La activación de microglial también se ha ligado al mal mental importante. Por lo tanto, citoquinas inflamatorias de subregulación e inhibición de excesiva activación de microglía puede ser benéfico en pacientes con esquizofrenia, mayor depresión, trastorno bipolar, trastornos de espectro de autismo, y otros trastornos neuropsiquiátricos.

En consecuencia, en patologías que implican tensión oxidativa sola o tensión oxidativa agravada por inflamación,

el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, tal como aquellos descritos anteriormente o a través de esta especificación. El tratamiento se puede
5 administrar preventivamente, antes de un estado previsible de tensión oxidativa (por ejemplo, trasplante de órgano o la administración de terapia de radiación a un paciente con cáncer), o se puede administrar terapéuticamente en configuración que implica establecer tensión oxidativa e
10 inflamación.

Los compuestos de la invención se pueden generalmente aplicar al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmunitaria y osteoartritis.

15 En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, por ejemplo, al inducir Nrf2 y/o inhibir NF -KB.

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para funcionar como moduladores de inflamación
20 antioxidante (AIMs) que tienen potentes propiedades anti-inflamatorias que imitan la actividad biológica de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPGs). En una modalidad, los compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de pro-citoquinas inflamatorias al dirigir

131

selectivamente residuos de cisteína reguladores (RCRs) en proteínas que regulan la actividad transcripcional de factores de transcripción sensibles redox. La activación de RCRs por cyPGs o AIMS se ha mostrado para iniciar un programa pro-resolución en el cual la actividad del antioxidante y factor de transcripción citoprotector Nrf2 se induce potentemente, y las actividades de los factores de transcripción pro-antioxidantes y pro-inflamatorios NF- κ B y los STATs se suprimen. Esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductivas (por ejemplo, NQO1, HO-1, SOD1, y/o γ -GCS) y/o disminuye la tensión oxidativa y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (por ejemplo, iNOS, COX-2, y/o TNF- α).

En algunas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus, y EM, enfermedad inflamatoria del intestino, todas las otras enfermedades cuya patogenia se cree que implica excesiva producción de ya sea óxido nítrico o prostaglandinas, y patologías que implican tensión oxidativa sola o tensión oxidativa agravada por inflamación.

132

Otro aspecto de inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tal como prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, extravasación de plasma, dolor localizado, temperatura elevada, y otros
5 síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción, y niveles altos de COX-2 se encuentran en tejidos inflamados. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de inflamación y un número de fármacos anti-inflamatorios
10 importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan al inhibir actividad de COX-2. La investigación reciente, sin embargo, ha demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPGs) (por ejemplo, 15-deoxi prostaglandina J2, a.k.a. PGJ2) juega un papel en estimular la resolución
15 orquestada de inflamación (por ejemplo, Rajakariar et al, 2007). El COX-2 también se asocia con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución completa de inflamación, promover potencialmente la
20 persistencia de células inmunitarias activadas en tejidos y conducir a inflamación "ardiente", crónica. Este efecto puede ser responsable para la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes usando inhibidores COX-2 selectivos para periodos de tiempo largos. En un aspecto, los

133

compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de pro-citoquinas inflamatorias dentro de la célula al activar selectivamente residuos de cisteína reguladores (RCRs) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles redox. La activación de RCRs por cyPGs se ha mostrado para iniciar un programa pro-resolución en el cual la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 se induce potentemente y las actividades de los factores de transcripción pro-antioxidantes y pro-inflamatorios NF- κ B y los STAT se suprimen. En algunas modalidades, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductivas (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) y disminuye la tensión oxidativa y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- α). En algunas modalidades, los compuestos de esta invención pueden hacer que las células que alojan el evento inflamatorio para invertir a un estado no inflamatorio al promover la resolución de inflamación y limitar el daño excesivo de los tejidos al hospedero.

20

A. Cáncer

Además, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para inducir apoptosis en células de tumor, para inducir diferenciación celular, para inhibir proliferación

134

celular de cáncer, para inhibir una respuesta inflamatoria, y/o para funcionar en una capacidad quimiopreventiva. Por ejemplo, la invención proporciona nuevos compuestos que tienen una o más de las siguientes propiedades: (1) una
5 capacidad para inducir apoptosis y diferenciar tanto células malignas como no malignas, (2) una actividad en niveles sub-micromolares o nanomolares como un inhibidor de proliferación de muchas células malignas o pre-malignas, (3) una capacidad para suprimir la síntesis de *de novo* de la sintasa de óxido
10 nítrico inducible de enzima inflamatoria (iNOS), (4) una capacidad para inhibir activación NF- κ B, y (5) una capacidad para inducir la expresión de heme oxigenasa-1 (HO-1).

Los niveles de iNOS y COX-2 son elevados en ciertos cánceres y se han implicado en carcinogenesis e inhibidores
15 COX-2 se han mostrado para reducir la incidencia de adenomas colónicos primarios en humanos (Rostom et al., 2007; Brown and DuBois, 2005; Crowel et al., 2003). iNOS se expresa en células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) (Angulo et al., 2000) y actividad COX-2 en células de cáncer se han
20 mostrado para resultar en la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), que se ha mostrado para inducir la expresión de arginasa en MDSCs (Sinha et al., 2007). La arginasa y iNOS son enzimas que utilizan L-arginina como un sustrato y produce L-ornitina y urea, y L-citrulina y NO,

respectivamente. El agotamiento de arginina del microambiente de tumor por MDSCs, combinado con la producción de NO y peroxinitrito se ha mostrado para inhibir proliferación e induce apoptosis de las células T (Bronte et al, 2003). La
5 inhibición de COX-2 y iNOS se ha mostrado para reducir la acumulación de MDSCs, restaurar actividad citotóxica de células T asociadas con tumor, y retraso en el crecimiento de tumor (Sinha et al, 2007; Mazzone et al., 2002; Zhou et al., 2007).

10 La inhibición de las trayectorias de señalización NF- κ B y JAK/STAT se ha implicado como una estrategia para inhibir la proliferación de células epiteliales de cáncer e induce su apoptosis. La activación de STAT3 y NF- κ B se ha mostrado para resultar en supresión de apoptosis en células de cáncer, y
15 promoción de proliferación, invasión, y metastasis. Muchos de los genes objetivo implicados en estos procesos se han mostrado para regularse transcripcionalmente por tanto NF- κ B como STAT3 (Yu et al., 2007).

Además de su papel directo en las células epiteliales de
20 cáncer, NF- κ B y STAT3 también tienen un papel importante en otras células encontradas dentro del microambiente de tumor. Los experimentos en modelos animales han demostrado que NF- κ B se requiere en tanto células de cáncer como células hematopoyéticas para propagar los efectos de inflamación en

iniciación y progresión de cáncer (Greten et al., 2004). La inhibición NF- κ B en células de cáncer y mieloides reduce el número y tamaño, respectivamente, de los tumores resultantes. La activación de STAT3 en células de cáncer resulta en la
5 producción de diversas citoquinas (IL-6, IL-10) que suprimen la maduración de células dendríticas asociadas con tumor (DC). Por otra parte, STAT3 se activa por estas citoquinas en las mismas células dendríticas. La inhibición de STAT3 en modelos de ratón de cáncer restaura la maduración DC,
10 promueve la inmunidad antitumor, e inhibe el crecimiento de tumor (Kortylewski et al., 2005).

B. Tratamiento de Esclerosis Múltiple y Otras Afecciones Neurodegenerativas

15 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes por esclerosis múltiple (EM). La EM se conoce por ser una afección inflamatoria del sistema nervioso central (Williams et al., 1994; Merrill and Benvenist, 1996; Genain and Nauser, 1997). Con base en
20 diversas investigaciones, hay evidencia que sugiere que los mecanismos inflamatorios, oxidantes, y/o inmunológicos se implican en la patogénesis de enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y EM (Bagasra et al., 1995; McGeer and McGeer, 1995;

177

Simonian and Coyle, 1996; Kaltschmidt et al, 1997). Tanto los
astrocitos reactivos como microglía activada se han implicado
en la causalidad de enfermedad neurodegenerativa (NDD) y
enfermedad neuroinflamatoria (NID); ha habido un énfasis
5 particular en microglía como células que sintetizan tanto NO
como prostaglandinas como productos de las enzimas
respectivas, iNOS y COX-2. La formación *de novo* de estas
enzimas se puede conducir por citoquinas inflamatorias tales
como interferon- γ o interleucina-1. A su vez, la excesiva
10 producción de NO puede llevar a cascadas inflamatorias y/o
daño oxidativo en células y tejidos de muchos órganos,
incluyendo neuronas y oligodendrocitos del sistema nervioso,
con manifestaciones consiguientes en AD y EM, y posible PD y
ALS (Coyle and Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill and
15 Benvenist, 1996; Simonian and Coyle, 1996; Vodovotz et al.,
1996). Los Datos epidemiológicos indican que el uso crónico de
los NSAID que bloquean la síntesis de prostaglandinas de
araquidonato, marcadamente reducen el riesgo para el
desarrollo de AD (McGeer et al., 1996; Stewart et al., 1997).
20 así, agentes que bloquean la formación de NO y
prostaglandinas, se pueden usar en enfoques para la
prevención y tratamiento de NDD. Los candidatos terapéuticos
acertados para tratar tal enfermedad típicamente requieren
una capacidad para penetrar la barrera del cerebro de la

sangre. Ver, por ejemplo, Publicación de Patente de E.U.A. 2009/0060873, que se incorpora para referencia en la presente en su totalidad. Ver también, por ejemplo, los resultados presentados para compuesto 404-02 en los Ejemplos 4 y 5, 5 abajo.

C. Neuroinflamación

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con neuroinflamación. La 10 neuroinflamación encapsula la idea de que las respuestas de microglía y astrocíticas y acciones en el sistema nervioso central tienen un carácter fundamentalmente como inflamación, y que estas respuestas son centrales para la patogénesis y progresión de una amplia variedad de trastornos neurológicos. 15 Esta idea originada en el campo de la enfermedad de Alzheimer (Griffin et al., 1989; Rogers et al., 1988), donde ha revolucionado nuestra comprensión de esta enfermedad (Akiyama et al., 2000). Estas ideas se han ampliado a otras enfermedades neurodegenerativas (Eikelenboom et al., 2002; 20 Ishizawa and Dickson, 2001), a enfermedades isquémicas/tóxicas (Gehrmann et al., 1995; Touzani et al., 1999), a biología de tumor (Graeber et al., 2002) y aún al desarrollo normal del cerebro.

La neuroinflamación incorpora un amplio espectro de

respuestas celulares complejas que incluyen activación de microglía y astrocitos e inducción de citoquinas, quimiocinas, proteínas de complemento, proteínas de fase aguda, lesión oxidativa, y procesos moleculares relacionados.

- 5 Estos eventos pueden tener efectos perjudiciales en función neuronal, que llevan a lesión neuronal, además activación glial, y en última instancia neurodegeneración.

D. Tratamiento de Insuficiencia Renal

- 10 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con insuficiencia renal. Ver Solicitudes de Patentes de E.U.A. 12/352,473, que se incorporan para referencia en la presente en su totalidad. Otro aspecto de la presente descripción concierne nuevos
- 15 métodos y compuestos para el tratamiento y prevención de enfermedad renal. La insuficiencia renal, que resulta en eliminación inadecuada de productos de desecho metabólicos de las concentraciones de sangre y anormales de electrolitos en la sangre, es un problema médico importante en todo el mundo,
- 20 especialmente en países desarrollados. La diabetes e hipertensión están entre las causas más importantes de insuficiencia renal crónica, también conocida como enfermedad renal crónica (CKD), pero también se asocia con otras afecciones tal como lupus. La insuficiencia renal aguda puede

140

surgir de exposición a ciertos fármacos (por ejemplo, acetaminofeno) o químicos tóxicos, o de lesión de reperusión isquemia asociada con choque o procedimientos quirúrgicos tal como trasplante, y puede resultar en insuficiencia renal crónica. En muchos pacientes, la insuficiencia renal progresa a un estado en el cual el paciente requiere diálisis regular o trasplante de riñón para continuar con vida. Ambos de estos procedimientos son altamente invasivos y asociados con efectos secundarios importantes y calidad de vida. Aunque existen tratamientos efectivos para algunas complicaciones de insuficiencia renal, tales como hiperparatiroidismo e hiperfosfatomia, el tratamiento no disponible se ha mostrado para detener o invertir la progresión subyacente de insuficiencia renal. Así, los agentes que pueden mejorar la función renal comprometida representarían un avance importante en el tratamiento de insuficiencia renal.

La inflamación contribuye significativamente a la patología de CKD. También hay un enlace mecánico fuerte entre tensión oxidativa y disfunción renal. La trayectoria de señalización NF- κ B juega un papel importante en la progresión de CKD como NF- κ B regula la transcripción de MCP-1, una quimiocina que es responsable para la recuperación de monocitos/macrófagos que resultan en una respuesta inflamatoria que en última instancia daña el riñón (Wardle,

2001). La trayectoria Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de diversos genes que codifican enzimas antioxidantes, incluyendo hemo oxigenasa-1 (HO-1). La ablación del gen Nrf2 en ratones hembras resulta en el desarrollo de nefritis glomerular tipo lupus (Yoh et al, 2001). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la expresión HO-1 se induce en respuesta a daño renal e inflamación y que esta enzima y sus productos - bilirrubina y monóxido de carbono - juegan un papel protector en el riñón (Nath et al., 2006).

El glomérulo y la cápsula de Bowman circundante constituye la unidad funcional básica del riñón. La velocidad de filtración glomerular (GFR) es la medida estándar de función renal. La eliminación de creatinina se usa comúnmente para medir GFR. Sin embargo, el nivel de creatinina en el suero se usa comúnmente como una medida sustituida de eliminación de creatinina. Por ejemplo, los niveles excesivos de creatinina en el suero se aceptan generalmente para indicar la inadecuada función renal y las reducciones en creatinina en el suero con el tiempo se aceptan como una indicación de función renal mejorada. Los niveles normales de creatinina en la sangre son aproximadamente 0.6 hasta 1.2 miligramos (mg) por decilitro (dl) en machos adultos y 0.5 hasta 1.1 miligramos por decilitro en hembras adultos.

La lesión de riñón aguda (AKI) puede ocurrir después de
reperfusión por isquemia, tratamiento con ciertos agentes
farmacológicos tales como cisplatina y rapamicina, e
inyección intravenosa de medio de radiocontraste usado en
5 formación de imágenes médicas. Como en CKD, la inflamación y
tensión oxidativa contribuyen a la patología de AKI. Los
mecanismos moleculares que subyacen nefropatía inducida por
radiocontraste (RCN) no se entienden bien; sin embargo, es
probable que una combinación de eventos incluyendo
10 vasoconstricción prolongada, auto-regulación de riñón dañada,
y toxicidad directa del medio de contraste todas contribuyen
a insuficiencia renal (Tumlin et al., 2006). La
vasoconstricción resulta en disminución de flujo sanguíneo
renal y causa reperfusión por isquemia y la producción de
15 especies de oxígeno reactivo. El HO-1 se induce fuertemente
bajo estas condiciones y se ha demostrado para prevenir
lesión de isquemia reperfusión en varios diferentes órganos,
incluyendo el riñón (Nath et al., 2006). Específicamente, la
inducción de HO-1 se ha mostrado para ser protector en un
20 modelo de rata de RCN (Goodman et al., 2007). La reperfusión
también induce una respuesta inflamatoria, en parte sin
embargo a activación de señalización NF- κ B (Nichols, 2004).
El direccionamiento NF- κ B se ha propuesto como una estrategia
terapéutica para prevenir daño de órgano (Zingarelli et al.,

2003).

E. Enfermedad Cardiovascular

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden
5 usar para tratar pacientes con enfermedad cardiovascular. Ver
Solicitud de Patente de E.U.A. 12/352,473, que se incorpora
para referencia en la presente en su totalidad. La enfermedad
cardiovascular (CV) está entre las causas más importantes de
mortalidad en todo el mundo, y es la principal causa de
10 muerte en muchos países desarrollados. La etiología de
enfermedad de CV es compleja, pero la mayoría de causas están
relacionadas para interrumpir inadecuadamente o completamente
el suministro de sangre a un tejido u órgano crítico.
Frecuentemente tal afección se deriva de la ruptura de una o
15 más placas ateroscleróticas, que llevan a la formación de un
trombo que boquea el flujo sanguíneo en un vaso crítico. Tal
trombosis es la principal causa de ataques al corazón, en los
que una o más de las arterias coronarias se bloquea y el
flujo sanguíneo al propio corazón se interrumpe. La isquemia
20 resultante es altamente perjudicial al tejido cardíaco, se
restaura tanto de falta de oxígeno durante el evento
isquémico como de formación excesiva de radicales libres
después de flujo sanguíneo (un fenómeno conocido como lesión
de reperfusión isquemia). Daño similar ocurre en el cerebro

144

durante una apoplejía trombótica, cuando una arteria cerebral u otro vaso principal se bloquea por trombosis. Las apoplejías hemorrágicas, en contraste, implican ruptura de un vaso sanguíneo y sangrado en el tejido de cerebro
5 circundante. Esto crea tensión oxidativa en el área inmediata de la hemorragia, debido a la presencia de grandes cantidades de hemo libre y otras especies reactivas, e isquemia en otras partes del cerebro debido a flujo sanguíneo comprometido. La hemorragia subaracnoidea, que se acompaña frecuentemente por
10 vasoespasmo cerebral, también causa lesión de isquemia/reperfusión en el cerebro.

Alternativamente, la aterosclerosis puede ser tan extensa en vasos sanguíneos críticos que la estenosis (estrechamiento de las arterias) se desarrollo y flujo
15 sanguíneo a los órganos críticos (incluyendo el corazón) es crónicamente insuficiente. Tal isquemia crónica puede llevar a daño de órgano final de muchas clases, incluyendo la hipertrofia cardíaca asociada con falla cardíaca congestiva.

La aterosclerosis, el defecto subyacente que lleva a
20 muchas formas de enfermedad cardiovascular, ocurre cuando un defecto físico o lesión en células de revestimiento (endotelio) de disparadores de arteria de una respuesta inflamatoria implica la proliferación de células de músculo liso vasculares y la infiltración de leucocitos en el área

afectada. En última instancia, una lesión complicada conocida como una placa aterosclerótica puede formar, compuesta de las células anteriormente mencionadas combinada con depósitos de lipoproteínas que portan colesterol y otros materiales
5 (por ejemplo, Hansson et al., 2006).

Los tratamientos farmacéuticos para enfermedad cardiovascular incluyen tratamientos preventivos, tales como el uso de fármacos destinados para disminuir presión sanguínea o niveles circulantes de colesterol y
10 lipoproteínas, así como tratamientos diseñados para reducir las tendencias adherentes de plaquetas y otras células sanguíneas (reduciendo así la velocidad de progresión de placa y el riesgo de formación de trombos). Más recientemente, fármacos tales como estreptoquinasa y
15 activador de plasminogeno de tejido se han introducido y se usan para disolver los trombos y restaurar flujo sanguíneo. Los tratamientos quirúrgicos incluyen injerto de derivación de arteria coronaria para crear un suministro de sangre alternativo, angioplastia de balón para comprimir tejido de
20 placa e incrementar el diámetro del lumen arterial, y endarterectomía carótida para remover tejido de placa en la arteria carótida. Tales tratamientos, especialmente angioplastia de balón, se puede acompañar por el uso de endoprótesis vasculares, tubos de malla expandibles diseñados

146

para soportar las paredes de las arterias en el área afectada y mantener el vaso abierto. Recientemente, el uso de endoprótesis vasculares que eluyen el fármaco se han vuelto comunes con objeto de prevenir restenosis post-quirúrgica (re-estrechamiento de la arteria) en el área afectada. Estos dispositivos son endoprótesis vasculares de alambre recubiertos con una matriz de polímero biocompatible que contiene un fármaco que inhibe proliferación celular (por ejemplo, paclitaxel o rapamicina). El polímero permite una lenta, liberación localizada del fármaco en el área afectada con exposición mínima de tejidos no objetivos. A pesar de los beneficios importantes ofrecidos por tales tratamientos, la mortalidad de enfermedad cardiovascular permanece alta y las importantes necesidades incumplidas en el tratamiento de enfermedad cardiovascular permanecen.

Como se nota anteriormente, la inducción de HO-1 se ha mostrado para ser benéfica en una variedad de modelos de enfermedad cardiovascular, y bajos niveles de expresión HO-1 se han correlacionado clínicamente con riesgo elevado de enfermedad CV. Los compuestos de la invención, por lo tanto, se pueden usar para tratar o impedir una variedad de trastornos cardiovasculares que incluye pero no se limita a aterosclerosis, hipertensión, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, apoplejía, hemorragia

247

subaracnoidea, y restenosis.

F. Diabetes

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden
5 usar para tratar pacientes con diabetes. Ver Solicitud de
Patente de E.U.A. 12/352,473, que se incorpora para
referencia en la presente en su totalidad. La diabetes es una
enfermedad compleja caracterizada por la insuficiencia del
cuerpo para regular niveles circulantes de glucosa. Esta
10 insuficiencia puede resultar de una falta de insulina, una
hormona de péptido que regula tanto la producción y absorción
de glucosa en varios tejidos. Insulina deficiente compromete
la capacidad de músculo, grasa, y otros tejidos para absorber
glucosa adecuadamente, que lleva a hiperglicemia (niveles
15 anormalmente altos de glucosa en la sangre). Más comúnmente,
tal deficiencia de insulina resulta de producción inadecuada
en las células de islotes del páncreas. En la mayoría de los
casos esto se debe a destrucción autoinmunitaria de estas
células, una afección conocida como tipo 1 o diabetes
20 juvenil, pero también puede ser debido a trauma físico o
algún otra causa.

La diabetes también puede surgir cuando el músculo y las
células de la grasa se vuelven menos sensibles a insulina y
no absorben glucosa adecuadamente, resultando en

748

hiperglicemia. Este fenómeno se conoce como resistencia a la insulina, y la afección resultante se conoce como Diabetes tipo 2. Diabetes tipo 2, el tipo más común, está altamente asociada con obesidad e hipertensión. La obesidad está asociada con un estado inflamatorio de tejido adiposo se piensa que juega un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina (por ejemplo, Hotamisligil, 2006; Guilherme et al, 2008).

La diabetes se asocia con daño a muchos tejidos, en gran parte ya que la hiperglicemia (e hipoglicemia, que puede resultar de dosis excesiva o a destiempo de insulina) es una fuente importante de tensión oxidativa. La insuficiencia renal crónica, retinopatía, neuropatía periférica, vasculitis periférica, y el desarrollo de úlceras dérmicas que sanan lentamente o no se encuentran entre las complicaciones de diabetes comunes. Debido a su capacidad para proteger contra tensión oxidativa, particularmente por la inducción de expresión HO-1, los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos para muchas complicaciones de diabetes. Como se nota anteriormente (Cai et al., 2005), la inflamación crónica y tensión oxidativa en el hígado se sospecha que es primariamente contribuyente en factores en el desarrollo de Diabetes tipo 2. Por otra parte, los agonistas PPAR γ tales como tiazolidindionas son capaces de reducir resistencia a la

149

insulina y se conoce que son efectivos en tratamientos para Diabetes tipo 2.

El efecto de tratamiento de diabetes se puede evaluar como sigue. Tanto la eficacia biológica de la modalidad del tratamiento así como la eficacia clínica se evalúan, si es posible. Por ejemplo, ya que la enfermedad se manifiesta por aumento de azúcar en la sangre, la eficacia biológica del tratamiento por lo tanto se puede evaluar, por ejemplo, por observación de regreso de la glucosa en la sangre evaluada a la normalidad. La medición de hemoglobina glicosilada, también llamada Alc o HbAlc, es otro parámetro usado comúnmente de control de glucosa en la sangre. La medición de un punto final clínico que puede dar una indicación de regeneración de célula b después de, por ejemplo, un periodo de seis meses de tiempo, puede dar una indicación de la eficacia clínica del régimen de tratamiento.

G. Artritis Reumatoide

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con RA. Típicamente los primeros signos de artritis reumatoide (RA) aparecen en la capa de revestimiento sinovial, con proliferación de fibroblastos sinoviales y su enlace a la superficie articular en el margen de unión (Lipsky, 1998). Posteriormente, macrófagos, células

150

T y otras células inflamatorias se buscan en la unión, donde se produce un número de mediadores, incluyendo las citoquinas interleucina-1 (IL-1), que contribuyen a las secuelas crónicas que lleva a destrucción de hueso y cartílago, y factor de necrosis de tumor (TNF- α), que juega un papel en la inflamación (Dinarello, 1998; Arend and Dayer, 1995; van den Berg, 2001). La concentración de IL-1 en plasma es significativamente mayor en pacientes con RA que en individuos saludables y, notablemente, los niveles de plasma IL-1 correlacionados con actividad de enfermedad RA (Eastgate et al, 1988). Por otra parte, los niveles de fluido sinovial de IL-1 se correlacionan con diversas características radiográficas e histológicas de RA (Kahle et al, 1992; Rooney et al, 1990).

En articulaciones normales, los efectos de estas y otras procitoquinas inflamatorias se equilibran por una variedad de citoquinas anti-inflamatorias y factores reguladores (Burger and Dayer, 1995). La importancia de este quilibrio de citoquina se ilustra en pacientes con RA juvenil, que tienen incrementos clínicos en fiebre durante todo el día (Prieur et al, 1987). Después de cada pico de fiebre, un factor que boquea los efectos de IL-1 se encuentra en suero y orina. Este factor se ha aislado, clonado e identificado como antagonista de receptor IL-1 (IL-1ra), un miembro de la

familia del gen IL-1 (Hannum et al, 1990). El IL-1ra, como su nombre indica, es un antagonista del receptor natural que compite con IL-1 para enlazar a receptores de tipo I IL-1 y, como un resultado, bloquea los efectos de IL-1 (Arend et al, 5 1998). Un exceso de 10 hasta 100 veces de IL-1ra se puede necesitar para bloquear IL-1 efectivamente; sin embargo, las células sinoviales aisladas de pacientes con RA no parecen producir suficiente IL-1ra para contrarrestar los efectos de IL-1 (Firestein et al, 1994; Fujikawa et al, 1995).

10

H. Artritis Psoriásica

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis psoriásica. La psoriasis es un trastorno de la piel inflamatorio y 15 proliferativo con una prevalencia de 1.5-3%. Aproximadamente 20% de pacientes con psoriasis desarrollan una forma característica de artritis que tiene diversos patrones (Gladman, 1992; Jones et al, 1994; Gladman et al, 1995). Algunos individuos se presentan con síntomas de 20 articulaciones primero pero en la mayoría, primero se presenta la psoriasis en la piel. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen agudizaciones simultáneas de su enfermedad de articulaciones y de piel (Gladman et al, 1987) y hay una relación topográfica entre enfermedad de

152

articulaciones interfalángica de uñas y distal (Jones et al, 1994; Wright, 1956). Aunque los procesos inflamatorios que unen piel, enfermedad de uñas y articulaciones permanece evasiva, una patología mediada inmunitaria está implicada.

5 La artritis psoriásica (PsA) es una artropatía inflamatoria crónica caracterizada por la asociación de artritis y psoriasis y se reconoció como una entidad clínica distinta de artritis reumatoide (RA) en 1964 (Blumberg et al, 1964). Los estudios posteriores han revelado que PsA comparte
10 un número de características genéticas, patogénicas y clínicas con otras espondiloartropatías (SpAs), un grupo de enfermedades que comprenden espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis enteropática (Wright, 1979). La noción que PsA pertenece al grupo SpA ha ganado recientemente
15 además el apoyo de estudios de formación de imágenes que demuestran entesitis generalizada en él, incluyendo PsA pero no RA (McGonagle et al, 1999; McGonagle et al, 1998). Más específicamente, entesitis se ha postulado para ser uno de los primeros eventos que ocurren en las SpAs, que lleva al
20 hueso a la remodelación y anquilosis en la espina, así como a sinovitis articular cuando las entesis inflamada se cierran a articulaciones periféricas. Sin embargo, la unión entre entesitis y las manifestaciones clínicas en PsA permanece en gran medida poco clara, como PsA puede presentar con patrones

153

bastante heterogéneos de implicación común con grados variables de severidad (Marsal et al, 1999; Salvarani et al, 1998). Así, otros factores se deben postular para tener en cuenta para las múltiples características de PsA, solamente
5 un poco de los cuales (tal como la expresión de la molécula HLA-B27, que se asocia fuertemente con la enfermedad axial) se han identificado. Como una consecuencia, esto sigue siendo difícil para trazar las manifestaciones de la enfermedad a mecanismos patogénicos específicos, lo que significa que el
10 tratamiento de esta afección permanece en gran medida empírico.

Los estudios de la familia han sugerido una contribución genética al desarrollo de PsA (Moll and Wright, 1973). Otras formas inflamatorias crónicas de artritis, tales como
15 espondilitis anquilosante y artritis reumatoide, se cree que tienen una base genética compleja. Sin embargo, el componente genético de PsA ha sido difícil de evaluar por diversas razones. Hay una fuerte evidencia para una predisposición genética a psoriasis solo que puede enmascarar los factores
20 genéticos que son importantes para el desarrollo de PsA. Aunque la mayoría aceptaría PsA como una entidad patológica distinta, a veces hay una superposición fenotípica con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. También, PsA por sí mismo no es una afección homogénea y diversos

subgrupos se han propuesto.

Cantidades incrementadas de TNF- α se han reportado en tanto piel psoriásica (Ettehadí et al, 1994) como fluido sinovial (Partsch et al, 1997). Ensayos recientes han
5 mostrado un beneficio positivo de tratamiento anti-TNF en tanto PsA (Mease et al, 2000) como espondilitis anquilosante (Brandt et al, 2000).

I. Artritis Reactiva

10 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis reactiva. En artritis reactiva (ReA) el mecanismo de daño en las articulaciones no es claro, pero es probable que las citoquinas jueguen papeles críticos. Los niveles altos de perfil Th1 más frecuentes de
15 interferon gamma (IFN- γ) y bajos niveles de interleucina 4 (IL-4) se han reportado (Laheesmaa et al, 1992; Schlaak et al, 1992; Simon et al, 1993; Schlaak et al, 1996; Kotake et al, 1999; Ribbens et al, 2000), pero diversos estudios han mostrado predominio relativo de IL-4 y IL-10 y relativa falta
20 de IFN- γ y factor de necrosis de tumor alfa (TNF- α) en la membrana sinovial (Simon et al, 1994; Yin et al, 1999) y fluido (SF) (Yin et al, 1999; Yin et al, 1997) de pacientes con artritis reactiva comparados con pacientes con artritis reumatoide (RA). Un menor nivel de secreción TNF- α en

155

artritis reactiva que en pacientes con RA también se ha reportado después de la estimulación ex vivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Braun et al, 1999).

5 Se ha argumentado que la eliminación de bacteria asociada con artritis reactiva requiere la producción de niveles apropiados de IFN- γ y TNF- α , mientras que IL-10 actúa al suprimir estas respuestas (Autenrieth et al, 1994; Sieper and Braun, 1995). IL-10 es una citoquina reguladora que
10 inhibe la síntesis de IL-12 y TNF- γ por macrófagos activados (de Waal et al, 1991; Hart et al, 1995; Chomarat et al, 1995) y de IFN- γ por células T (Macatonia et al, 1993).

J. Artritis Enteropática

15 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis enteropática. Típicamente la artritis enteropática (EA) ocurre en combinación con enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.
20 Esto también puede afectar la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. La artritis enteropática implica las articulaciones periféricas, usualmente en las extremidades inferiores tales como las rodillas o tobillos. Esto comúnmente implica solamente un poco o un número

156

limitado de articulaciones y pueden seguir de cerca la afección del intestino. Esto ocurre en aproximadamente 11% de los pacientes con colitis ulcerativa y 21% de estos con enfermedad de Crohn. La sinovitis se auto-limita generalmente
5 y no se deforma.

Las artropatías enteropáticas comprenden una colección de afecciones reumatológicas que comparten un enlace con patología GI. Estas afecciones incluyen artritis reactiva (esto es, relacionada con infección) debido a bacteria (por
10 ejemplo, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, especies de *Yersinia*, *Clostridium difficile*), parásitos (por ejemplo, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, especies de *Cryptosporidium*), y espondiloartropatías asociadas con enfermedad inflamatoria
15 del intestino (IBD). Otras afecciones y trastornos incluyen derivación intestinal (jejunoileal), artritis, enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple, y colitis de colágeno.

K. Artritis Reumatoide Juvenil

20 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con JRA. La artritis reumatoide juvenil (JRA), un término para la forma más prevalente de artritis en niños, se aplica a una familia de enfermedades caracterizada por inflamación crónica e hipertrofia de las

157

membranas sinoviales. El término superposición, pero no es completamente sinónimo, con la familia de enfermedades que se refieren como artritis crónica juvenil y/o artritis idiopática juvenil en Europa.

5 Ambos sistemas innato e inmunitario adaptativo usan múltiples tipos de célula, una amplia gama de superficie celular y proteínas secretadas, y redes interconectadas de reacción positiva y negativa (Lo et al., 1999). Por otra parte, mientras se separa en pensamiento, las alas inatas y
10 adaptativas del sistema inmunitario se interceptan funcionalmente (Fearon and Locksley, 1996), y los eventos patológicos que ocurren en estos puntos de intersección son probablemente para ser altamente importantes para nuestra comprensión de patogénesis de adulto y formas de la infancia
15 de artritis crónica (Warrington, et al, 2001).

JRA poliarticular es un subtipo clínico distinto caracterizado por inflamación y proliferación sinovial en múltiples articulaciones (cuatro o más), incluyendo las articulaciones pequeñas de las manos (Jarvis, 2002). Este
20 subtipo de JRA puede ser severo, debido a tanto su articulación múltiple implicada y su capacidad para avanzar rápidamente con el tiempo. Aunque clínicamente distintos, JRA poliarticular no es homogéneo, y pacientes varían en manifestaciones de la enfermedad, edad de aparición,

prognosis, y respuesta terapéutica. Estas diferencias muy probablemente reflejan un espectro de variación en la naturaleza del ataque inmune e inflamatorio que puede ocurrir en esta enfermedad (Jarvis, 1998).

5

L. Artritis Inflamatoria Temprana

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis inflamatoria temprana. La presentación clínica de diferentes artropatías inflamatorias es recientemente similar en el curso de la enfermedad. Como un resultado, es frecuentemente difícil para distinguir pacientes que están en riesgo de desarrollar la sinovitis grave y persistente que lleva a daño erosivo en las articulaciones de aquellos cuya artritis es más auto-limitada. Tal distinción es crítica con objeto de dirigir la terapia apropiadamente, tratar agresivamente aquellos con enfermedad erosiva y evitar toxicidad innecesaria en pacientes con más enfermedad auto-limitada. Los criterios clínicos actuales para diagnosticar artropatías erosivas tal como artritis reumatoide (RA) son menos efectivos en enfermedad temprana y los marcadores tradicionales de actividad de enfermedad tal como números de articulación y respuesta de fase aguda no identifican adecuadamente pacientes que posiblemente tienen malos resultados (Harrison

et al, 1998). Los parámetros reflectivos de los eventos patológicos que ocurren en el sinovio tienen más probabilidades de tener un valor pronóstico significativo.

Esfuerzos recientes para identificar predictores de mal pronóstico en artritis inflamatoria temprana han identificado la presencia de anticuerpos específicos RA, en particular anticuerpos hacia péptidos citrulinados, para asociarse con enfermedad erosiva y persistente en cohortes de artritis inflamatoria temprana. En la base de esto, un péptido citrulinado cíclico (CCP) se ha desarrollado para asistir en la identificación de anticuerpos anti-CCP en suero de paciente. Usando este enfoque, la presencia de anticuerpos anti-CCP se ha mostrado para ser específica y sensible para RA, puede distinguir RA de otras artropatías, y puede predecir potencialmente persistente, sinovitis erosiva antes de estos resultados se manifiesten clínicamente. De forma importante, los anticuerpos anti-CCP son frecuentemente detectables en suero muchos años antes de que los síntomas clínicos sugieren que puede ser reflectivo de eventos inmunes subclínicos (Nielen et al, 2004; Rantapaa-Dahlqvist et al, 2003).

M. Espondilitis Anquilosante

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden

160

usar para tratar pacientes con espondilitis anquilosante. La AS es un subconjunto de enfermedad dentro de una clasificación de enfermedad más amplia de espondiloartropatía. Los pacientes afectados con los diversos subconjuntos de espondiloartropatía tienen etiologías de enfermedad que frecuentemente son muy diferentes, que van desde infecciones bacterianas para herencia. Aún, en todos los subgrupos, el resultado final del proceso de la enfermedad es artritis axial. A pesar de las diferencias clínicamente tempranas vistas en las diversas poblaciones de pacientes, muchos de ellos terminan casi idénticos después de un curso de enfermedad de diez hasta veinte años. Estudios recientes sugieren que el tiempo medio de diagnóstico clínico de espondilitis anquilosante de la aparición de la enfermedad de la enfermedad es 7.5 años (Khan, 1998). Estos mismos estudios sugieren que las espondiloartropatías pueden tener prevalencia cercana a tal artritis reumatoide (Feldtkeller et al, 2003; Doran et al, 2003).

La AS es un trastorno reumático inflamatorio sistémico crónico del esqueleto axial con o sin manifestaciones extraesqueléticas. Las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral se afectan principalmente, pero las articulaciones de la cadera y el hombro, y menos comúnmente las articulaciones periféricas o ciertas estructuras extra-

161

articulares tal como el ojo, vasculatura, sistema nervioso, y sistema gastrointestinal se pueden también implicar. Esta etiología no se entiende todavía completamente (Wordsworth, 1995; Calin and Taurog, 1998). Se asocia fuertemente con el alelo HLA-B27 de clase I (MHC I) de histocompatibilidad mayor (Calin and Taurog, 1998). La AS afecta a individuos en la flor de su vida y se teme ya que de su potencial causa dolor crónico y daño irreversible de tendones, ligamentos, articulaciones, y huesos (Brewerton et al., 1973a; Brewerton et al., 1973b; Schlosstein et al., 1973). La AS puede ocurrir sola o en asociación con otra forma de espondiloartropatía tal como artritis reactiva, psoriasis, artritis psoriásica, entesitis, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable, o enfermedad de Crohn, en cuyo caso se clasifica como AS secundaria.

Típicamente, los sitios afectados incluyen las articulaciones discovertebral, apofisarias, costovertebrales, y costotransversas de la columna vertebral, y las estructuras ligamentosas paravertebrales. La inflamación de la entesis, que son sitios de unión musculotendinosa y ligamentosa a huesos, también es importante en esta enfermedad (Calin and Taurog, 1998). El sitio de entesitis se conoce para infiltrarse por células de plasma, linfocitos, y células polimorfonucleares. El proceso inflamatorio frecuentemente

162

resulta en fibrosa gradual y anquilosis ósea, (Ball, 1971; Khan, 1990).

El diagnóstico retrasado es común ya que los síntomas se atribuyen frecuentemente a problemas de espalda más comunes.

5 Una pérdida dramática de flexibilidad en la espina dorsal lumbar es un signo temprano de AS. Otros síntomas comunes incluyen dolor crónico y rigidez en la espalda baja que usualmente comienza donde la espina dorsal baja se une al pelvis, o cadera. Aunque la mayoría de los síntomas comienzan
10 en las zonas lumbar y sacroiliaca, que pueden implicar el cuello y espalda alta también. La artritis también puede ocurrir en el hombro, cadera y pies. Algunos pacientes tienen inflamación en el ojo, y casos más severos se debe observar para implicar válvula del corazón.

15 La presentación más frecuente es dolor de espalda, pero la enfermedad puede comenzar atípicamente en articulaciones periféricas, especialmente en niños y mujeres, y rara vez con iritis aguda (uveítis anterior). Los síntomas y signos tempranos adicionales son expansión de pecho disminuidos de
20 implicaciones costovertebrales difusas, fiebre de grado bajo, fatiga, anorexia, pérdida de peso, y anemia. Dolor de espalda recurrente - frecuentemente nocturno y de intensidad variable - es una enfermedad eventual, como es la rigidez por la mañana típicamente aliviada por actividad. Una postura

flexionada o sobre inclinada facilita el dolor de espalda y espasmos musculares paravertebrales; por lo tanto, cierto grado de cifosis es común en pacientes no tratados.

Las manifestaciones sistémicas ocurren en 1/3 de los
5 pacientes. La iritis aguda recurrente, usualmente auto limitada, (uveitis anterior) rara vez se prolonga y es suficientemente grave para afectar la visión. Los signos neurológicos pueden ocasionalmente resultar de radiculitis de compresión o ciática, la fractura vertebral o subluxación, y
10 síndrome de cola de caballo (que consiste de impotencia, incontinencia urinaria nocturna, vejiga disminuida y sensación rectal, y ausencia de tirones de tobillo). Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir insuficiencia aórtica, angina, pericarditis, y alteraciones de conducción
15 ECG. Un hallazgo pulmonar raro es fibrosis del lóbulo superior, ocasionalmente con cavitación que puede ser equivocada para TB y se puede complicar por infección con *Aspergillus*.

La AS se caracteriza por erupciones leves o moderadas de
20 espondilitis activa que se alterna con periodos de casi o totalmente inflamación inactiva. El tratamiento adecuado en la mayoría de los pacientes resulta en mínima o ninguna discapacidad y en vida plena, productiva a pesar de rigidez en la espalda. Ocasionalmente, el curso es grave y

progresivo, que resulta en pronunciadas deformidades de incapacidad. La prognosis es deprimente para pacientes con iritis refractaria y rara para el paciente con amiloidosis secundaria.

5

N. Colitis Ulcerativa

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con colitis ulcerativa. La colitis ulcerativa es una enfermedad que causa inflamación y llagas, 10 llamadas úlceras, en el revestimiento del intestino grueso. La inflamación usualmente ocurre en el recto y parte inferior del colon, pero puede afectar el colon completo. La colitis ulcerativa rara vez afecta el intestino delgado excepto para la sección final, llamada el íleon terminal. La colitis 15 ulcerativa se puede también llamar colitis o proctitis. La inflamación hace el colon vacío frecuentemente, causando diarrea. Las úlceras se forman en lugares donde la inflamación ha matado las células que revisten el colon; las úlceras sangran y producen pus.

20 La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), el nombre general para enfermedades que causan inflamación en el intestino delgado y colon. La colitis ulcerativa puede ser difícil de diagnosticar ya que sus síntomas son similares a otros trastornos intestinales y

165

a otro tipo de IBD, enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn difiere de colitis ulcerativa ya que causa más inflamación dentro de la pared intestinal. También, la enfermedad de Crohn usualmente ocurre en el intestino delgado, aunque también puede ocurrir en la boca, esófago, estómago, duodeno, intestino grueso, apéndice, y ano.

La colitis ulcerativa puede ocurrir en gente de cualquier edad, pero la mayoría frecuentemente inicia entre las edades de 15 y 30, o menos frecuentemente entre las edades de 50 y 70. Los niños y adolescentes algunas veces desarrollan la enfermedad. La colitis ulcerativa afecta hombres y mujeres igualmente y aparece para desarrollarse en algunas familias. Teorías alrededor de que causa colitis ulcerativa abundan, pero ninguna se ha probado. La teoría más popular es que el sistema inmunitario del cuerpo reacciona a un virus o una bacteria al causar inflamación continua en la pared intestinal. Las personas con colitis ulcerativa tienen anomalías del sistema inmunitario, pero los doctores no saben si estas anomalías son una causa o un resultado de la enfermedad. La colitis ulcerativa no se causa por angustia emocional o sensibilidad a ciertos alimentos o productos alimenticios, pero estos factores pueden provocar síntomas en algunas personas.

Los síntomas más comunes de colitis ulcerativa son dolor

166

abdominal y diarrea con sangre. Los pacientes también pueden experimentar fatiga, pérdida de peso, pérdida de apetito, sangrado rectal, y pérdida de fluidos corporales y nutrientes. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen
5 síntomas leves. Otros padecen de fiebres frecuentes, diarrea con sangre, nausea, y dolores abdominales graves. La colitis ulcerativa puede también causar problemas tales como artritis, inflamación del ojo, enfermedad de hígado (hepatitis, cirrosis, y colangitis esclerosante primaria),
10 osteoporosis, erupciones de piel, y anemia. Nadie sabe a ciencia cierta por qué los problemas ocurren fuera del colon. Los científicos creen que estas complicaciones pueden ocurrir cuando el sistema inmunitario provoca inflamación en otras partes del cuerpo. Algunos de estos problemas desaparecen
15 cuando la colitis se trata.

Un examen físico completo y una serie de pruebas pueden ser necesarios para diagnosticar colitis ulcerativa. Las pruebas en la sangre se pueden hacer para verificar si hay anemia, que podría indicar sangrado en el colon o recto. Las
20 pruebas de sangre también pueden descubrir un alto recuento de glóbulos blancos, que es un signo de inflamación en alguna parte del cuerpo. Al probar una muestra de heces, el doctor puede detectar sangrado o infección en el colon o recto. El doctor puede hacer una colonoscopia o sigmoidoscopia. Para

167

cualquier prueba, el doctor inserta un endoscopio - un tubo largo, flexible, iluminado conectado a una computadora y monitor de TV - en el ano para ver la entrada del colon y recto. El doctor será capaz para ver cualquier inflamación, sangrado, o úlceras en la pared del colon. Durante el examen, el doctor puede hacer una biopsia, que implica tomar una muestra de tejido del revestimiento del colón para ver con un microscopio. Un enema de bario de rayos x del colon puede también ser necesario. Este procedimiento también implica llenar el colon con bario, una solución blanca cremosa. El bario muestra blanco en película de rayos x, que permite al doctor una vista clara del colon, incluyendo cualquiera de las úlceras u otras anormalidades que pueden quedar ahí.

El tratamiento para colitis ulcerativa depende de la gravedad de la enfermedad. La mayoría de las personas se tratan con medicamentos. En casos graves, un paciente puede necesitar cirugía para remover el colon enfermo. La cirugía es la única cura para colitis ulcerativa. Algunas personas cuyos síntomas se provocan por ciertos alimentos son capaces de controlar los síntomas al evitar alimentos que alteran sus intestinos, como alimentos altamente condimentados, vegetales y frutas crudos, o azúcar de leche (lactosa). Cada persona puede experimentar colitis ulcerativa de modo diferente, así el tratamiento se ajusta para cada individuo. El apoyo

emocional y psicológico es importante. Algunas personas tienen remisiones - periodos cuando los síntomas desaparecen - que duran meses o aún años. Sin embargo, la mayoría de los síntomas de los pacientes eventualmente regresan. Este patrón de cambio de la enfermedad significa que uno no siempre puede decir cuando un tratamiento ha ayudado. Algunas personas con colitis ulcerativa pueden requerir atención médica durante algún tiempo, con regulares visitas al doctor para vigilar la afección.

10

O. Enfermedad de Crohn

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con enfermedad de Crohn. Otro trastorno para los que la inmunosupresión se ha pretendido es enfermedad de Crohn. Los síntomas de la enfermedad de Crohn incluyen inflamación intestinal y el desarrollo de estenosis intestinal y fistulas; la neuropatía frecuentemente acompaña estos síntomas. Los fármacos antiinflamatorios, tales como 5-aminosalicilatos (por ejemplo, mesalamina) o corticoesteroides, se prescriben típicamente, pero no son siempre efectivos (revisado en Botoman et al, 1998). La inmunosupresión con ciclosporina es algunas veces benéfica para pacientes resistentes a o intolerantes de los corticoesteroides (Brynskov et al, 1989).

169

Los esfuerzos para desarrollar instrumentos de diagnóstico y tratamiento contra la enfermedad de Crohn se han centrado en el papel central de citoquinas (Schreiber, 1998; van Hogezaand and Verspaget, 1998). Las citoquinas son
5 pequeñas proteínas secretadas o factores (5 hasta 20 kD) que tienen efectos específicos en interacciones célula a célula, comunicación intercelular, o el comportamiento de otras células. Las citoquinas se producen por linfocitos, especialmente linfocitos T_H1 y T_H2 , monocitos, macrófagos
10 intestinales, granulocitos, células epiteliales, y fibroblastos (revisado en Rogler and Andus, 1998; Galley and Webster, 1996). Algunas citoquinas son pro-inflamatorias (por ejemplo, $TNF-\alpha$, $IL-1(\alpha \text{ y } \beta)$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-12$, o factor inhibidor de leucemia [LIF]); otros son anti-inflamatorios
15 (por ejemplo, antagonista receptor $IL-1$, $IL-4$, $IL-10$, $IL-11$, y $TGF-\beta$). Sin embargo, puede haber superposición y redundancia funcional en sus efectos bajo ciertas afecciones inflamatorias.

En casos activos de enfermedad de Crohn, las
20 concentraciones elevadas de $TNF-\alpha$ y $IL-6$ se secretan en la circulación de la sangre, y $TNF-\alpha$, $IL-1$, $IL-6$, y $IL-8$ se producen en exceso localmente por células de la mucosa (id.; Funakoshi et al, 1998). Estas citoquinas pueden tener efectos de largo alcance en sistemas fisiológicos incluyendo

170

desarrollo de los huesos, hematopoyesis, e hígado, tiroides, y función neuropsiquiátrica. También, un desequilibrio de la relación IL-1 β /IL-1 α , en favor de IL-1 β pro-inflamatorio, se ha observado en pacientes con enfermedad de Crohn (Rogler and Andus, 1998; Saiki et al, 1998; Dionne et al, 1998; pero ver Kuboyama, 1998). Un estudio sugiere que los perfiles de citoquina en muestras de heces pueden ser una herramienta de diagnóstico útil para enfermedad de Crohn (Saiki et al, 1998).

Los tratamientos que se han propuesto para enfermedad de Crohn incluyen el uso de diversos antagonistas de citoquina (por ejemplo, IL-1 α), inhibidores (por ejemplo, de IL-1 β que convierten enzima y antioxidantes) y anticuerpos anti-citoquina (Rogler and Andus, 1998; van Hogezaand and Verspaget, 1998; Reimund et al, 1998; Luger et al, 1998; McAlindon et al, 1998). En particular, anticuerpos monoclonales contra TNF- α se han probado con cierto éxito en el tratamiento de enfermedad de Crohn (Targan et al, 1997; Stack et al, 1997; van Dullemen et al, 1995). Estos compuestos se pueden usar en terapia de combinación con compuestos de la presente descripción.

Otro enfoque para el tratamiento de enfermedad de Crohn se ha centrado en al menos parcialmente erradicar la comunidad bacteriana que puede provocar la respuesta

171

inflamatoria y reemplazar esto con una comunidad no patogénica. Por ejemplo, la Patente de E.U.A. 5,599,795 describe un método para la prevención y tratamiento de enfermedad de Crohn en pacientes humanos. Su método se
5 dirigió para esterilizar el tracto intestinal con al menos un antibiótico y al menos un agente anti-hongos para matar la flora existente y reemplazarlos con bacterias diferentes, seleccionadas, bien caracterizadas tomadas de humanos normales. Borody enseñó un método para tratar la enfermedad
10 de Crohn por al menos remoción parcial de la microflora intestinal existente al lavar y reemplazar con una nueva comunidad bacteriana introducida por inóculo fecal de un donador humanos seleccionado por enfermedad o por una composición que comprende especies *Bacteroides* y *Escherichia*
15 *coli*. (Patente de E.U.A. 5,443,826).

P. Lupus Sistémico Eritematoso

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con SLE. También se han producido
20 sin causa conocida para enfermedades autoinmunitarias tal como lupus sistémico eritematoso. El lupus sistémico eritematoso (SLE) es una enfermedad reumática autoinmune caracterizada por deposición en tejidos de autoanticuerpos y complejos inmunes que llevan a lesión de tejido (Kotzin,

172

1996). En contraste con enfermedades autoinmunitarias tales como EM y diabetes mellitus tipo 1, SLE potencialmente implica múltiples sistemas de órgano directamente, y sus manifestaciones clínicas son diversas y variables (revisado por Kotzin and O'Dell, 1995). Por ejemplo, algunos pacientes pueden demostrar principalmente erupciones de piel y dolor de articulaciones, mostrar remisiones espontáneas, y requerir poco medicamento. En el otro extremo del espectro son pacientes que demuestran grave y progresivo implicación del riñón que requiere terapia con alta dosis de esteroide y fármacos citotóxicos tales como ciclofosfamida (Kotzin, 1996).

El sello serológico de SLE, y la prueba de diagnóstico primaria disponible, es niveles de suero elevados de anticuerpos IgG para constituyentes del núcleo celular, tal como ADN de hebra doble (dsADN), ADN de hebra sencilla (ssADN), y cromatina. Entre estos auto-anticuerpos, anticuerpos anti-dsADN IgG juegan un papel importante en el desarrollo de lupus glomerulonefritis (G N) (Hahn and Tsao, 1993; Ohnishi et al, 1994). La glomerulonefritis es una afección seria en la cual las paredes capilares de la sangre del riñón que purifican glomérulos se vuelven espesas por acumulaciones en el lado epitelial de membranas basales glomerulares. La enfermedad frecuentemente es crónica y progresiva y puede

173

llevar una eventual insuficiencia renal.

Q. Síndrome de Intestino Irritable

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden
5 usar para tratar pacientes con Síndrome de Intestino
Irritable (IBS). IBS es un trastorno funcional caracterizado
por dolor abdominal y alteración de hábitos del intestino.
Este síndrome puede comenzar en edad adulta joven y se puede
asociar con discapacidad significativa. Este síndrome no es
10 un trastorno homogéneo. Más bien, los subtipos de IBS se han
descrito en la base del síntoma predominante diarrea,
estreñimiento, o dolor. En la ausencia de síntomas de
"alarma", tales como fiebre, pérdida de peso, y sangrado
gastrointestinal, un análisis limitado es necesario. Una vez
15 que un diagnóstico de IBS se hace, un enfoque de tratamiento
integrado puede reducir efectivamente la gravedad de
síntomas. El IBS es un trastorno común, aunque sus ritmos de
prevalencia han variado. En general, IBS afecta alrededor de
15% de los adultos en E.U.A. y ocurre alrededor de tres veces
20 más frecuente en mujeres que en hombres (Jailwala et al,
2000).

El IBS representa entre 2.4 y 3.5 millones de visitas al
médico cada año. No es solamente la afección más común vista
por gastroenterólogos pero también es una de las afecciones

174

gastrointestinales más comunes vistas por médicos de atención primaria (Everhart et al, 1991; Sandler, 1990).

El IBS también es un trastorno costoso. Comparado con personas que no tienen síntomas de intestino, las personas con IBS pierden tres veces más tantos días de trabajo y y son más propensos a reportarse que están enfermos para trabajar (Drossman et al, 1993; Drossman et al, 1997). Por otra parte, aquellos con IBS incurren en cientos de dólares más en gastos médicos que personas sin trastornos intestinales (Talley et al., 1995).

Ninguna de las anormalidades específicas explica las exacerbaciones y remisiones de dolor abdominal y alteración de hábitos del intestino experimentados por pacientes con IBS. La teoría de desarrollo de IBS sugiere desregulación en múltiples niveles del eje intestinal de cerebro. Dismotilidad, hipersensibilidad visceral, modulación anormal del sistema nervioso central (CNS), e infección han sido implicados. Además, factores psicosociales juegan un papel de modificación importante. La motilidad intestinal anormal ha sido considerada un factor en la patogénesis de IBS. El tiempo de transito a través del intestino delgado después de una comida se ha mostrado que es más corto en pacientes con IBS con diarrea predominante que en pacientes que tienen el subtipo estreñimiento predominante o dolor predominante (Cann

175

et al., 1983).

En estudios del intestino delgado durante el ayuno, la presencia de tanto contracciones agrupadas, discretas como contracciones propagadas, prolongadas se ha reportado en 5 pacientes con IBS (Kellow and Phillips, 1987). Ellos también experimentan dolor con contracciones irregulares más frecuentemente que personas saludables (Kellow and Phillips, 1987; Horwitz and Fisher, 2001)

Estos resultados no tienen en cuenta la motilidad para 10 todo el complejo de síntomas en pacientes con IBS; de hecho, la mayoría de estos pacientes no tienen anormalidades demostrables (Rothstein, 2000). Los pacientes con IBS tienen sensibilidad incrementada a dolor visceral. Los estudios implican distensión de globo del colon rectosigmoides han 15 mostrado que pacientes con IBS experimentan dolor e hinchazón en presiones y volúmenes mucho más bajos que sujetos controlados (Whitecabeza et al, 1990). Estos pacientes mantienen percepción normal de estímulos somáticos.

Las múltiples teorías se han propuesto para explicar 20 este fenómeno. Por ejemplo, los receptores en las vísceras pueden tener sensibilidad incrementada en respuesta a distensión o contenidos intraluminales. Las neuronas en el cuerno dorsal de la médula espinal pueden tener excitabilidad creciente. Además, la alteración en procesamiento CNS de

176

sensaciones se puede implicar (Drossman et al., 1997). Estudios de formación de imágenes de resonancia magnética funcional recientemente han mostrado que comparado con sujetos de control, pacientes con IBS han incrementado la
5 activación de la corteza cingulada anterior, un importante centro de dolor, en respuesta a un estímulo rectal doloroso (Mertz et al., 2000).

Cada vez más, la evidencia sugiere una relación entre enteritis infecciosa y desarrollo posterior de IBS. Las
10 citoquinas inflamatorias pueden jugar un papel. En una encuesta de pacientes con una historia de gastroenteritis bacteriana confirmada (Neal et al., 1997), 25% reportó alteración persistente de hábitos intestinales. La persistencia de síntomas puede ser debido a estrés
15 psicológico en el momento de infección aguda (Gwee et al., 1999).

Datos recientes sugieren que sobre-crecimiento bacteriano en el intestino delgado puede tener un papel en síntomas IBS. En un estudio (Pimentel et al., 2000),
20 (78%) de 202 pacientes IBS referidos para la prueba de respiración de hidrógeno habían resultado de la prueba que fueron positivos para sobrecrecimiento bacteriano. De los 47 sujetos que tenían pruebas de seguimiento, 25 (53%) reportaron mejora en síntomas (esto es, dolor abdominal y

177

diarrea) con tratamiento antibiótico.

IBS puede presentarse con una serie de síntomas. Sin embargo, dolor abdominal y alteración de hábitos del intestino siguen siendo las características principales. La molestia abdominal se describe frecuentemente como calambres en naturaleza y ubicado en el cuadrante inferior izquierdo, a pesar de la gravedad y ubicación puede diferir en gran medida. Los pacientes pueden reportar diarrea, estreñimiento, o episodios de alternancia de diarrea y estreñimiento. Los síntomas de diarrea se describen típicamente como heces blandas, de volumen pequeño, y heces se acompañan algunas veces por secreción mucosa. Los pacientes también pueden reportar hinchazón, urgencia fecal, evacuación incompleta, y inflamación abdominal. Los síntomas gastrointestinales superiores, tales como reflujo gastroesofágico, dispepsia, o náusea, se pueden también presentar (Lynn and Friedman, 1993).

La persistencia de síntomas no es una indicación para pruebas adicionales; es una característica de IBS y es en sí mismo un síntoma esperado del síndrome. La evaluación de diagnóstico más extensa se indica en pacientes cuyos síntomas se empeoran o cambian. Las indicaciones para pruebas adicionales también incluyen presencia de síntomas de alarma, inicio de síntomas después de 50 años de edad, y un historial

178

de familia de cáncer de colon. Las pruebas pueden incluir colonoscopia, tomografía computarizada del abdomen y pelvis, y estudios con bario del intestino delgado o grueso.

5 R. Síndrome de Sjögren

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con SS. El síndrome de Sjogren primario (SS) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, lentamente progresiva, crónica, que afecta predominantemente
10 mujeres de edad media (relación de mujer a hombre 9:1), aunque puede verse en todas las edades incluyendo la infancia (Jonsson et al, 2002). Esto se caracteriza por infiltración linfocítica y destrucción de las glándulas exocrinas, que se infiltran por células mononucleares incluyendo CD4+, CD8+
15 linfocitos y células B (Jonsson et al, 2002). Además, las manifestaciones extraglandulares (sistémico) se ven en un tercio de pacientes (Jonsson et al, 2001).

La infiltración de linfocitos glandulares es una característica progresiva (Jonsson et al, 1993), que, cuando
20 es extensiva, puede reemplazar grandes porciones de los órganos. Es interesante, los infiltrados glandulares en algunos pacientes se parecen mucho a microestructuras linfoides ectópicas en las glándulas salivales (denotadas como centros germinales ectópicos) (Salomonsson et al, 2002;

179

Xanthou et al, 2001). En SS, los GC ectópicos se definen como agregados de células T y B de células de proliferación con una red de células dendríticas foliculares y células endoteliales activadas. Estas estructuras tipo GC formadas dentro del tejido objetivo también describen las propiedades funcionales con producción de auto-anticuerpos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) (Salomonsson and Jonsson, 2003).

En otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, tal como RA, los factores críticos para los GCs ectópicos se han identificado. Los Tejidos sinoviales reumatoides con los GCs se mostraron para producir quimiocinas CXCL13, CCL21 y linfotoxina (LT)- β (detectada en centro folicular y células B de zona del manto). El análisis de regresión multivariante de estos analitos identificados CXCL13 y LT- β como las citoquinas solitarias que predicen los GC en sinovitis reumatoide (Weyand and Goronzy, 2003). Recientemente CXCL13 y CXCR5 en glándulas salivales se ha mostrado que juegan un papel esencial en el proceso inflamatorio al elegir células B y T, por lo tanto contribuir a neogenesis linfoide y formación Gc ectópica en SS (Salomonsson et al, 2002).

S. Psoriasis

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con psoriasis. La psoriasis es una

180

enfermedad de la piel crónica de ampliación e inflamación que afecta 2 hasta 2.6 por ciento de la población en los Estados Unidos, o entre 5.8 y 7.5 millones de personas. Aunque la enfermedad ocurre en todos los grupos de edad, principalmente
5 afecta a adultos. Al parecer igualmente alrededor de hombres y mujeres. La psoriasis ocurre cuando las células de la piel aumentan rápidamente de su origen por debajo de la superficie de la piel y se acumulan en la superficie antes de que tengan la oportunidad de madurar. Usualmente este movimiento
10 (también llamado cambio óseo) toma alrededor de un mes, pero en psoriasis puede ocurrir en solamente unos pocos días. En su forma típica, la psoriasis resulta en parches de piel roja, gruesa (inflamada) cubierta con escamas plateadas. Estos parches, que son algunas veces referidos como placas,
15 usualmente pican o duelen. Tienden a ocurrir en los codos, rodillas, otras partes de las piernas, cuero cabelludo, espalda baja, cara, palmas, y plantas de los pies, pero pueden ocurrir en cualquier parte de la piel en el cuerpo. La enfermedad puede también afectar las uñas, las uñas del piel,
20 y los tejidos suaves de los genitales y dentro de la boca. Si bien no es inusual para la piel afectada alrededor de las articulaciones agrietarse, aproximadamente 1 millón de personas con psoriasis experimentan inflamación de articulaciones que produce síntomas de artritis. Esta

afección se llama artritis psoriásica.

La psoriasis es un trastorno de la piel impulsado por el sistema inmunitario, especialmente que implica un tipo de globulos blancos llamados una célula T. Normalmente, las células T ayudan a proteger al cuerpo contra infección y enfermedad. En el caso de psoriasis, las células T se ponen en acción por error y se vuelven tan activas que pueden provocar otras respuestas inmunes, que llevan a inflamación y a rápido cambio óseo de las células de la piel. En alrededor de un tercio de los casos, hay un historial de familia de psoriasis. Los investigadores han estudiado un gran número de familias afectadas por psoriasis y genes identificados ligados a la enfermedad. Las personas con psoriasis pueden notar que hay veces cuando su piel empeora, entonces mejora. Las afecciones que pueden causar empeoramiento incluyen infecciones, estrés, y cambios en el clima que secan la piel. También, ciertas medicinas, incluyendo litio y bloqueadores beta, que se prescriben para presión arterial alta, pueden provocar un brote o empeorar la enfermedad.

20

T. Enfermedades Infecciosas

Los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones virales y bacterianas. Como se nota

182

anteriormente, tales infecciones se pueden asociar con respuestas inflamatorias sistémicas o localizadas graves. Por ejemplo, la influenza puede causar inflamación grave del pulmón y la infección bacteriana puede causar la respuesta
5 hiperinflamatoria sistémica, incluyendo la excesiva producción de múltiples citoquinas inflamatorias, que es el sello de la sepsis. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en directamente inhibir la replicación de patógenos virales. Los estudios previos han demostrado que
10 compuestos relacionados tales como CDDO pueden inhibir la replicación de VIH en macrófagos (Vazquez et al., 2005). Otros estudios han indicado que la inhibición de señalización de NF-kapa B puede inhibir la replicación del virus de la influenza, y que las prostaglandinas de ciclopentenona pueden
15 inhibir la replicación viral (por ejemplo, Mazur et al., 2007; Pica et al., 2000).

VI. Formulaciones Farmacéuticas y Vías de Administración

Los compuestos de la presente descripción se pueden
20 administrar por una variedad de métodos, por ejemplo, oralmente o por inyección (por ejemplo, subcutáneo, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Dependiendo de la vía de administración, los compuestos activos se pueden recubrir en un material para proteger el compuesto de la acción de ácidos

183

y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. También se puede administrar por perfusión/infusión continua de una enfermedad o sitio de herida.

5 Para administrar el compuesto terapéutico aparte de la administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o co-administrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un portador
10 adecuado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones amortiguadoras salinas y acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF agua en aceite en agua así como liposomas convencionales (Strejan et al, 1984).

15 El compuesto terapéutico se puede también administrar parenteralmente, intraperitonealmente, intraespinalmente, o intracerebralmente. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, glicoles de polietileno líquido, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de
20 almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde soluble en agua) o dispersiones y polvos estériles para la

184

preparación extemporánea de soluciones o dispersiones
inyectables estériles. En todos los casos, la composición
debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista
fácil jeringabilidad. Debe ser estable bajo las afecciones de
5 la fabricación y almacenamiento y se debe conservar se debe
preservar contra la acción contaminante de microorganismos
tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un
solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo,
agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilen glicol, y
10 polietilen glicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de
los mismos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede
mantener, por ejemplo, por el uso de una recubierta tal como
lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula
requerido en el caso de dispersión y por el uso de
15 tensoactivos. La prevención de la acción de microorganismos
se puede alcanzar por diversos agentes antibacterianos y
antihongos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol,
ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, es
preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares,
20 cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y
sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las
composiciones inyectables se puede llevar a cabo al incluir
en la composición un agente que retrasa la absorción, por
ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

185

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar al incorporar el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan al incorporar el compuesto terapéutico en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básica y los otros ingredientes necesarios de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y secado por congelado que proporcionó un polvo del ingrediente activo (esto es, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

El compuesto terapéutico se puede administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes se pueden también incluir en una cápsula de gelatina con recubierta dura o suave, comprimida en comprimidos, o incorporadas directamente en la dieta del sujeto. Para administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usar en la forma de comprimidos ingeridos, comprimidos bucales, trosciscos,

186

cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar. La cantidad del compuesto terapéutico en tales composiciones
5 terapéuticamente útiles es tal que una dosificación adecuada se obtendrá.

Es especialmente ventajoso para formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilidad de la administración y uniformidad de la dosificación. La
10 forma unitaria de dosificación como se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitarias para los sujetos a tratarse; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculado para producir el efecto terapéutico
15 deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención se dictan por y directamente dependen de (a) las únicas características del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a alcanzarse, y (b) las
20 limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico se puede también administrar tópicamente a la piel, ojo, o mucosa. Alternativamente, si el

187

suministro local a los pulmones se desea el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación en un polvo seco o formulación en aerosol.

Los compuestos activos se administran en una
5 dosificación terapéuticamente efectiva suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" preferiblemente reduce la cantidad de síntomas de la afección en el paciente infectado por al menos alrededor de 20%, más preferiblemente
10 por al menos alrededor de 40%, aún más preferiblemente por al menos alrededor de 60%, y todavía más preferiblemente por al menos alrededor de 80% relativo a sujetos no tratados. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de eficacia
15 en tratar la enfermedad en humanos, tales como los sistemas modelos mostrados en los ejemplos y dibujos.

La cantidad de dosificación actual de un compuesto de la presente descripción o composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrado a un sujeto se puede
20 determinar por factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, severidad de la afección, el tipo de enfermedad que se trata, intervenciones terapéuticas previas o simultáneas, idiopatía del sujeto y en la vía de administración. Estos factores se pueden determinar por un

188

técnico experto. El profesional responsable para la administración típicamente determinará la concentración de los ingredientes activos en una composición y dosis adecuadas para el sujeto individual. La dosificación se puede ajustar
5 por el propio médico en el evento de cualquier complicación.

Una cantidad efectiva típicamente variará desde alrededor de 0.001 mg/kg hasta alrededor de 1,000 mg/kg, desde alrededor de 0.01 mg/kg hasta alrededor de 750 mg/kg, desde alrededor de 100 mg/kg hasta alrededor de 500 mg/kg,
10 desde alrededor de 1.0 mg/kg hasta alrededor de 250 mg/kg, desde alrededor de 10.0 mg/kg hasta alrededor de 150 mg/kg. en una o más administración de dosis diaria, durante uno o varios días (dependiendo, por supuesto, del modo de administración y los factores discutidos anteriormente).
15 Otros rangos de dosis adecuados incluyen 1 mg hasta 10,000 mg por día, 100 mg hasta 10,000 mg por día, 500 mg hasta 10,000 mg por día, y 500 mg hasta 1,000 mg por día. En algunas modalidades particulares, la cantidad es menor que 10,000 mg por día con un rango, por ejemplo, de 750 mg hasta 9,000 mg
20 por día.

La cantidad efectiva puede ser menos de 1 mg/kg/día, menos de 500 mg/kg/día, menos de 250 mg/kg/día, menos de 100 mg/kg/día, menos de 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día o menos de 10 mg/kg/día. Esto puede estar alternativamente en

180

el rango de 1 mg/kg/día hasta 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce glucosa en la sangre por al menos 40% con respecto a un tema
 5 no tratado. En otra modalidad, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce glucosa en la sangre a un nivel que es $\pm 10\%$ del nivel de glucosa en la sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitativos, una dosis puede
 10 también comprender desde alrededor de 1 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 5 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 10 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 50 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 100 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 200 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 350 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 500 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 1 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 5 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 10 miligramo/kg/peso corporal,
 15 alrededor de 50 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 100 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 200 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 350 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 500 miligramo/kg/peso corporal, hasta alrededor de 1,000

190

mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier rango derivable en él. En los ejemplos no limitativos de un rango derivable de los números enlistados en la presente, una serie de alrededor de 5 mg/kg/peso corporal hasta alrededor de 100 mg/kg/peso corporal, alrededor de 5 microgramos/kg/peso corporal hasta alrededor de 500 miligramo/kg/peso corporal, etc., se puede administrar, con base en los números descritos anteriormente.

En ciertas modalidades, una composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender, por ejemplo, en al menos alrededor de 0.1% de un compuesto de la presente descripción. En otras modalidades, el compuesto de la presente descripción puede comprender entre alrededor de 2% hasta alrededor de 75% del peso de la unidad, o entre alrededor de 25% hasta alrededor de 60%, por ejemplo, y cualquier rango derivable en él.

La dosis sencilla o múltiple de los agentes se contempla. Los intervalos de tiempo deseados para suministro de múltiples dosis se pueden determinar por un experto ordinario en la técnica que emplea no más de la experimentación de rutina. Como un ejemplo, a los sujetos se les puede administrar dos dosis diarias en aproximadamente intervalos de 12 horas. En algunas modalidades, el agente se administra una vez por día.

191

Los agentes se pueden administrar en un horario de rutina. Como se usa en la presente un horario de rutina se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El horario de rutina puede abarcar periodos de tiempo que son
5 idénticos o que difieren en longitud, siempre y cuando el horario se predetermina. Por ejemplo, el horario de rutina puede implicar la administración dos veces al día, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez por semana, una vez al
10 mes o cualquier número de días o semanas entre ellos. Alternativamente, el horario de rutina predeterminado puede implicar administración en una base dos veces al día para la primera semana, seguido por una base diaria durante varios meses, etc. En otras modalidades, la invención proporciona
15 que los agentes pueden tomar oralmente y que el momento de que sea o no depende de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar cada mañana y/o cada noche, independientemente de cuándo el sujeto ha comido o comerá.

20 VII. Terapia de Combinación

Además de ser utilizado como una monoterapia, los compuestos de la presente descripción pueden también encontrar uso en terapias de combinación. La terapia de combinación efectiva se puede alcanzar con una composición

192

sencilla o formulación farmacéutica que incluye ambos
agentes, o con dos distintas composiciones o formulaciones,
al mismo tiempo, en donde una composición incluye un
compuesto de esta invención, y el otro incluye los segundos
5 agentes. Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir
el otro agente de tratamiento por intervalos que van desde
minutos hasta meses.

Varias combinaciones se pueden emplear, tal como cuando
un compuesto de la presente descripción es "A" y "B"
10 representa un agente secundario, ejemplos no limitativos de
los cuales se describen abajo:

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/B/A
B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B
15 A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

La administración de los compuestos de la presente
descripción a un paciente seguirá protocolos generales para
la administración de farmacéuticos, teniendo en cuenta la
20 toxicidad, en su caso, del fármaco. Se espera que los ciclos
de tratamiento se repitan en caso necesario.

Los interferones beta pueden ser agentes secundarios
adecuados. Estos son medicamentos derivados de citoquinas
humanas que ayudan a regular el sistema inmunitario. Incluyen

193

interferon β -1b e interferon β -1a. El Betaseron se ha aprobado por el FDA para las formas de recaída de EM progresiva secundaria. Por otra parte, el FDA ha aprobado el uso de diversos β -interferones como tratamientos para
5 personas que han experimentado un ataque sencillo que siguiere esclerosis múltiple, y que puede estar en riesgo de ataques futuros y desarrollar EM definida. Por ejemplo, riesgo de EM puede ser sugerir cuando una exploración MRI del cerebro muestra lesiones que predicen un alto riesgo de
10 conversión a EM definida.

El acetato de Glatiramer es un ejemplo adicional de un agente secundario que se puede usar en un tratamiento de combinación. El Glatiramer se usa actualmente para tratar EM remitente de recaída. Se compone de cuatro aminoácidos que se
15 encuentran en mielina. Este fármaco se reporta para estimular células T en el sistema inmunitario del cuerpo para cambiar de agentes dañinos, pro-inflamatorios a agente beneficiosos, anti-inflamatorios que trabajan para reducir inflamación en sitios de lesión.

20 Otro agente secundario potencial es mitoxantrone, un fármaco de quimioterapia usado para muchos cánceres. Este fármaco también es aprobado por FDA para el tratamiento de formas agresivas de EM remitente de recaída, así como ciertas formas de EM progresiva. Se administra intravenosamente,

199

típicamente cada tres meses. Este medicamento es efectivo, pero se limita por toxicidad cardíaca. El Novantrone se ha aprobado por el FDA para la EM secundaria progresiva, recurrente progresiva, y empeoramiento de la remitente de
5 recaída.

Otro agente secundario potencial es natalizumab. En general, natalizumab trabaja al bloquear el enlace de células inmunitarias a los vasos sanguíneos del cerebro, que es una etapa necesaria para células inmunitarias para cruzar en el
10 cerebro, lo que reduce la acción inflamatoria de las células inmunitarias en las neuronas del cerebro. Natalizumab se ha mostrado para reducir significativamente la frecuencia de ataques en personas con EM remitente.

En el caso de EM remitente de recaída, los pacientes se
15 puede administrar corticoesteroides po vía intravenosa, tal como metilprednisolona, como un agente secundario, para terminar con el ataque más temprano y dejar pocos déficits duraderos.

Otros fármacos comunes para EM que se pueden usar en
20 combinación con los derivados de ácido oleanólico presentes incluyen fármacos inmunosupresores tales como azatioprina, cladribina y ciclofosfamida.

Se contempla que otros agentes anti-inflamatorios se pueden usar en conjunto con el tratamiento de la invención

195

actual. Otros inhibidores COX se pueden usar, incluyendo ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, colina magnesio trisalicilato, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, 5 ácido meclofenámico y ácido triflumico), ácidos arilalcanóicos (diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazac, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetin, zomepirac, 10 clopinac, indometacina y sulindac) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, e isoxicam. Ver también Pat. de E.U.A. No. 6,025,395, que se incorpora en la presente como referencia.

Los agentes de bloqueo del receptor histamina H2 también 15 se pueden usar en conjunto con los compuestos de la invención actual, incluyendo cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

El tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa tales como tacrina, donepizil, metrifonato y rivastigmina 20 para el tratamiento de Alzheimer y otra enfermedad en conjunto con los compuestos de la presente descripción se contempla. Otros inhibidores de acetilcolinesterasa que se pueden desarrollar que se pueden usar una vez que se aprueban incluyen rivastigmina y metrifonato. Los inhibidores de

196

acetilcolinesterasa incrementan la cantidad de acetilcolina de neurotransmisor en la terminal nerviosa al disminuir su crisis por la enzima de colinesterasa.

Los inhibidores MAO-B tales como selegileno se pueden
5 usar en conjunto con los compuestos de la invención actual.
El selegileno se usa para enfermedad de Parkinson e inhibe irreversiblemente la oxidasa de monoamina de tipo B (MAO-B). La oxidasa de monoamina es una enzima que inactiva la norepinefrina de neurotransmisores de monoamina, serotonina y
10 dopamina.

Complementos dietéticos y nutricionales con beneficios reportados para tratamiento o prevención de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral
15 amiotrófica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, y todas las otras enfermedades cuya patogenia se cree que implica excesiva producción de ya sea óxido nítrico (NO) o prostaglandinas, tales como acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de onagra, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, o una combinación de
20 dversos antioxidantes se pueden usar en conjunto con los compuestos de la invención actual.

Para el tratamiento o prevención de cáncer, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: radiación, agentes de quimioterapia (por

197

ejemplo, agentes citotóxicos tales como antraciclinas, vincristina, vinblastina, agentes de microtúbulos-objetivo tales como paclitaxel y docetaxel, 5-FU y agentes relacionados, cisplatina y otros compuestos que contienen platino, irinotecan y topotecan, gemcitabina, temozolomida, etc.), terapias dirigidas (por ejemplo, imatinib, bortezomib, bevacizumab, rituximab), o terapias con vacuna diseñadas para promover una respuesta inmune aumentada que dirige células de cáncer.

10 Para el tratamiento o prevención de enfermedad autoinmunitaria, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: corticoesteroides, metotrexato, anticuerpos anti-TNF, otras terapias de proteína dirigidas a TNF, y NSAIDs. Para el tratamiento de prevención
15 de enfermedades cardiovasculares, los compuestos de la invención se pueden combinar con terapias antitrombóticas, terapias anticolesterol tal como estatinas (por ejemplo, atorvastatina), y intervenciones quirúrgicas tal como estenosis o injerto de derivación de arteria coronaria. Para
20 el tratamiento de osteoporosis, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes antirresortivos tales como bisfosfonatos o terapias anabólicas tales como teriparatida o hormona de paratiroides. Para el tratamiento de afecciones neuropsiquiátricas, los compuestos de la

198

invención se pueden combinar con antidepresivos (por ejemplo, imipramina o SSRIs tal como fluoxetina), agentes antipsicóticos (por ejemplo, olanzapina, sertindol, risperidona), estabilizadores del ánimo (por ejemplo, litio, 5 semisodio de valproato), u otros agentes estándares tales como agentes ansiolíticos. Para el tratamiento de trastornos neurológicos, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes anticonvulsivos (por ejemplo, semisodio de valproato, gabapentin, fenitoína, carbamazepina, y 10 topiramato), agentes antitrombóticos (por ejemplo, activador de plasminogeno de tejido), o analgésicos (por ejemplo, opioides, bloqueadores de canal de calcio, y otros agentes antinociceptivos).

Para el tratamiento de trastornos que implican tensión 15 oxidativa, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con tetrahidrobiopterina (BH4) o compuestos relacionados. La BH4 es un co-factor para formas constitutivas de sintasa de óxido nítrico, y se puede agotar por reacciones con peroxinitrito. El peroxinitrito se forma 20 por la reacción de óxido nítrico y superóxido. Así, en condiciones de niveles excesivos de tensión oxidativa de superóxido puede reducir niveles benéficos, normales de óxido nítrico al convertir NO a peroxinitrito. La disminución resultante de BH4 por reacción con peroxinitrito resulta en

el "desacoplamiento" de sintasas de óxido nítrico de modo que forman superóxido en lugar de NO. Esto se suma al exceso de provisión de superóxido y prolonga el agotamiento de NO. Además de BH4 exógenos puede revertir este fenómeno de
5 desacoplamiento, restaurando la producción de NO y reduciendo el nivel de tensión oxidativa en tejidos. Este mecanismo se espera para complementar las acciones de los compuestos de la invención, que reducen la tensión oxidativa por otros medios, como se mencionó anteriormente y en toda esta invención.

10

VIII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades preferidas de la invención. Se debe apreciar por aquellos de experiencia en la técnica que las técnicas
15 descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se pueden considerar para constituir modos preferidos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica deben, a la luz de
20 la presente descripción, apreciar que muchos cambios se pueden hacer en las modalidades específicas que se describen y todavía obtienen un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

200

Ejemplo 1 - Métodos y Materiales

Producción de Óxido Nítrico y viabilidad celular. Los macrófagos RAW264.7 se pre-trataron con DMSO o fármacos durante 2 horas, luego trataron con ratón IFN γ recombinante (Sigma) durante 24 horas. La concentración NO en medios se determinó usando el sistema reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando reactivo WST-1 (Roche).

Fosforilación STAT3. Las células HeLa se trataron con las concentraciones y compuestos indicados durante 6 horas y posteriormente estimularon con 20 ng/ml IL-6 humano recombinante (R&D Systems) durante 15 minutos. Los lisados se inmunotñeron con anticuerpos contra fosforilado o STAT3 total (Señalización celular).

Activación NF- κ B. Las células HeLa se transfectaron con pNF- κ B-Luc (inducible, Estratagene) y plásmidos de reportero pRL-TK (constitutivo, Promega). Veinticuatro horas más tarde las células se pre-trataron con los compuestos indicados durante 2 horas. DMSO servido como un control de vehículo. Después del pre-tratamiento, las células se estimularon con 20 ng/ml TNF α humano recombinante (BD Biosciences) durante 3 horas. La actividad de reportero se midió usando sistema reportero de luciferasa DualGlo (Promega) y la actividad de luciferasa pNF- κ B se normalizó contra actividad de luciferasa pRL-TK. Se muestra

291

la inducción en múltiplos de actividad de luciferasa media relativa a muestras no estimuladas (-TNF α). Las barras de error representan la SD de la media de 6 muestras.

Degradación I κ B α . Las células HeLa se trataron con 5 concentraciones y compuestos indicados durante 6 horas y posteriormente estimularon con TNF α 20 ng/ml durante 15 minutos. Los lisados se tiñeron con anticuerpos contra I κ B α (Santa Cruz) y actina (Chemicon).

Técnica Western blot de inducción COX-2. Las células 10 RAW264.7 se pre-trataron durante 2 horas con compuestos indicados y posteriormente estimularon con IFN γ 10 ng/ml durante 24 horas adicionales. Los niveles de proteína COX-2 se probaron por inmunotinción usando un anticuerpo de Santa Cruz. La actina se usó como un control de carga.

15 **Inducción de gen objetivo Nrf2.** Las células MDA-MB-435 de melanoma humano se trataron con vehículo (DMSO) o las concentraciones y compuestos indicados durante 16 horas. HO-1, reductasa-1 tioredoxina (TrxR1), sintetasa γ -glutamylcisteina (γ -GCS), y niveles de mRNA de cadena pesada 20 de ferritina se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron relativos a una muestra tratada DMSO ejecutada en paralelo. Los valores son promedios de pozos de duplicados. Las primeras secuencias son como sigue.

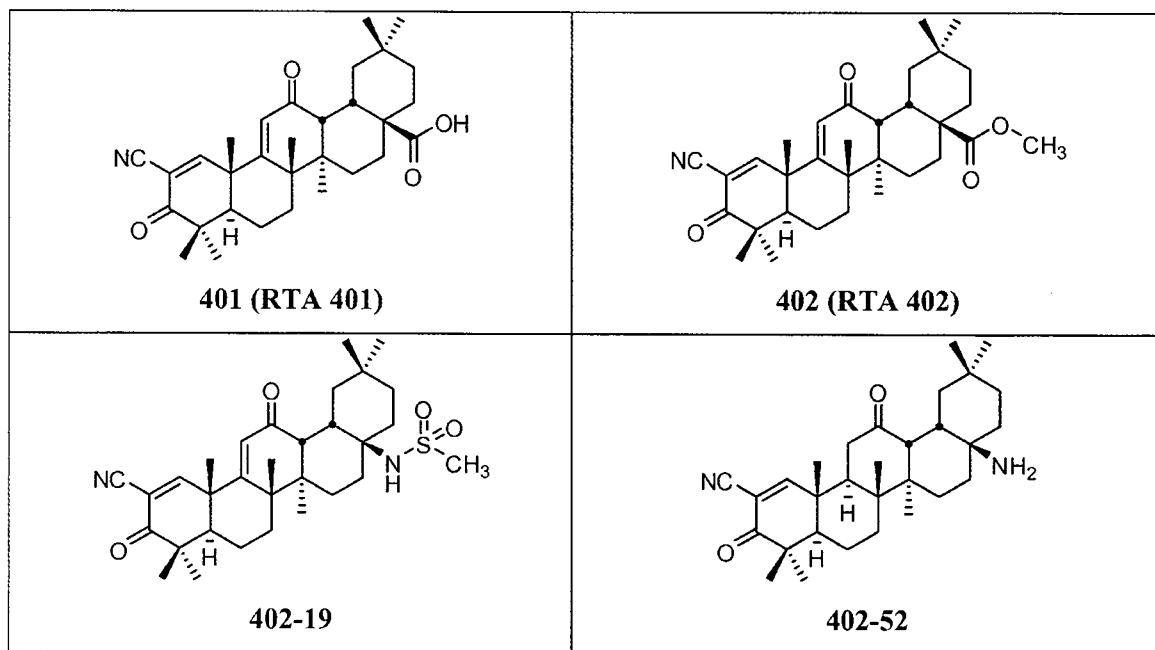
HO-1 FW: TCCGATGGGTCCTTACACTC (SEQ ID NO:1),

202

HO-1 REV: TAGGCTCCTTCCTCCTTTCC (SEQ ID NO:2),
TrxR1 FW: GCAGCACTGAGTGGTCAAAA (SEQ ID NO:3),
TrxR1 REV: GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO:4),
 γ -GCS FW: GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO:5),
5 γ -GCS REV ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6),
Ferritina HC FW: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7),
Ferritina HC REV: TAAAGGAAACCCCAACATGC (SEQ ID NO:8),
S9 FW: GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9),
S9 REV: GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT (SEQ ID NO: 10).

10 **Compuestos de Comparación.** Algunos de los resultados experimentales presentados abajo y en toda esta solicitud presentan datos no sólo para los compuestos discutidos anteriormente, pero también para uno o más de los derivados de triterpenoide mostrados en la tabla de abajo.

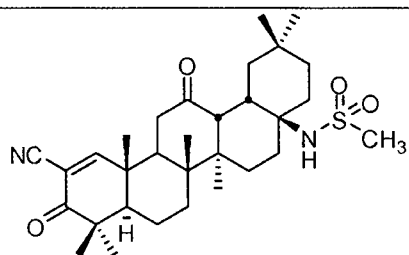
15



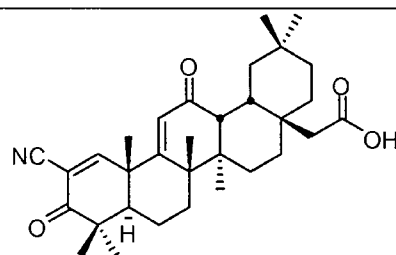
20

207

5

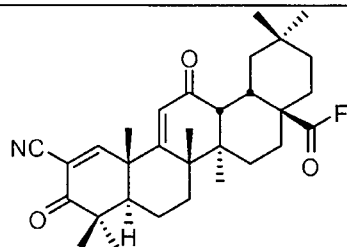


402-53

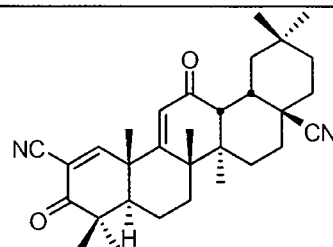


402-54

10

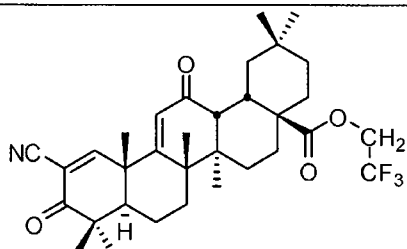


402-55

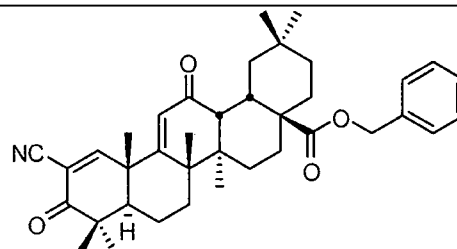


402-56

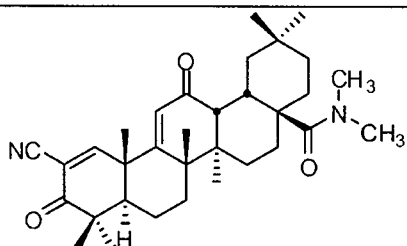
15



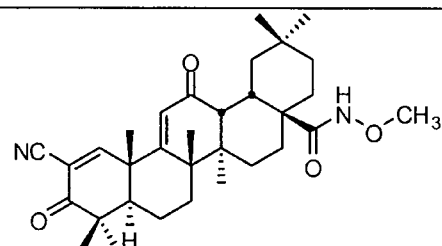
404 (RTA 404)



63112



63324



63166

20

Diversos de los compuestos anteriores, incluyendo 401, 402, 402-56 y 404 se pueden preparar de acuerdo con los métodos enseñados por Honda et al. (1998), Honda et al. (2000b), Honda et al. (2002), Yates et al. (2007), Patente de E.U.A. 6,974,801, y Solicitudes Provisionales de E.U.A.

204

61/046,342, 61/046,352, 61/046,366, 61/111,269, y
61/111,294, que todos se incorporan en la presente como
referencia. La síntesis de los otros compuestos se pueden
preparar de acuerdo con los métodos descritos en una o más
5 de las siguientes solicitudes presentadas al mismo tiempo
junto con esta, cada una se incorpora en la presente como
referencia en su totalidad: Solicitud de Patente de E.U.A.
por Eric Anderson, Xin Jiang y Melean Visnick, titulada
"Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid
10 Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17,"
presentada 20 de abril de 2009; Solicitud de Patente de
E.U.A. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester Maravetz,
Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant
Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic
15 Acid," presentada el 20 de abril de 2009; Solicitud de
Patente de E.U.A. por Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack
Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick titulada,
"Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated
Oleanolic Acid Derivatives," presentada el 20 de abril de
20 2009.

Determinación de Solubilidad Acuosa. El siguiente
procedimiento se usó para obtener los resultados de
solubilidad acuosa resumidos en el Ejemplo 8. Etapa 1. La
determinación de longitudes de onda de UV/vis óptimas y

205

generación de curvas estándar para un compuesto de interés:

(1) Para ocho curvas de calibración estándar (una placa), preparar 34 mL de 50:50 (v:v) solución amortiguadora universal: acetonitrilo en un tubo de 50 mL.

(2) Usar una pipeta multicanal, proporcionar (en μL) la solución amortiguadora: acetonitrilo en una placa de pozo profundo como sigue:

10

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	285	285	380	380	285	285	285	285	285	285	285	285
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

15

(3) Usar una pipeta multicanal, proporcionar DMSO en la misma placa como sigue:

20

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A			12 μL	12 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

206

(4) Agregar compuesto 10 mM en DMSO dentro de las placas como sigue:

5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 µL comp. 1	15 µL comp. 1	8 µL comp. 1	8 µL comp. 1								
B	15 µL comp. 2	15 µL comp. 2	8 µL comp. 2	8 µL comp. 2								
C	15 µL comp. 3	15 µL comp. 3	8 µL comp. 3	8 µL comp. 3								
D	15 µL comp. 4	15 µL comp. 4	8 µL comp. 4	8 µL comp. 4								
E	15 µL comp. 5	15 µL comp. 5	8 µL comp. 5	8 µL comp. 5								
F	15 µL comp. 6	15 µL comp. 6	8 µL comp. 6	8 µL comp. 6								
G	15 µL comp. 7	15 µL comp. 7	8 µL comp. 7	8 µL comp. 7								
H	15 µL comp. 8	15 µL comp. 8	8 µL comp. 8	8 µL comp. 8								

10

(5) Mezclar columnas 1 y 2 al pipetear cada una arriba y abajo de 10 veces. Mezclar columnas 3 y 4 al pipetear arriba y abajo de 10 veces. Diluir en serie como sigue (pipeta arriba y abajo de 10 veces después de cada transferencia):

20

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

297

Observar que las columnas 11 y 12 contienen DMSO solamente y así el compuesto no debe transferirse a estos pozos.

(6) Cubrir la placa con tapa y agitar (200-300 rpm) a temperatura ambiente durante 20 minutos.

(7) Mezclar todos los pozos al pipetear arriba y abajo de 10 veces.

(8) Transferir 120 μ L de cada pozo a una placa transparente de UV. Cubrir y agitar durante 3-5 minutos.
10 Remover las burbujas en los pozos usando una pipeta.

(9) Leer desde 220 nm hasta 500 nm en incrementos de 10 nm en un espectrofotómetro (por ejemplo, SpectraMax®).

Etapla 2. Procedimientos de Priebras de Solubilidad de Compuesto usando la Placa de Filtro de Solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

15 Consumibles: Placa de Filtro de Solubilidad Millipore™ Multiscreen® #MSSLBPC10 Greiner® placa de análisis UV-Star desechable de 96 pozos, VWR#655801 Greiner® placa de colección de fondo V de polipropileno de 96 pozos, VWR#651201

20 Solución Amortiguadora Acuosa Universal:

(a) Para preparar 500 mL de solución amortiguadora universal, agregar los siguiente: 250 mL de agua Nanopure; 1.36 mL (45 mM) de etanolamina; 3.08 g (45 mM) de fosfato diácido de potasio; 2.21 g (45 mM) acetato de potasio; mezclar a fondo.

298

(b) Ajustar el pH hasta 7.4 con HCl y q.s. hasta 500 mL con KCl 0.15 M.

(c) Filtrar para remover partículas y reducir crecimiento de bacterias.

5 (d) Almacenar a 4°C en la oscuridad.

Protocolo de Solubilidad:

(a) Agregar 285 µL de Solución Amortiguadora Acuosa Universal a pozos deseados de la Placa de Filtro de Solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

(b) Agregar 15 µL de compuesto 10 mM en DMSO a los pozos apropiados. Agregar 15 µL de DMSO 100% solamente a 6 pozos del la placa de filtro para espacios en blanco.

(c) Usar una pipeta multicanal, mezclar pozos al pipetear arriba y abajo de 10 veces. Tenga cuidado de no tocar los filtros en la placa con las puntas.

(d) Cubrir y suavemente agitar (200-300 rpm) placa de filtro durante 90 minutos a temperatura ambiente.

(e) Filtrar al vacío la solución acuosa de la placa de filtro de solubilidad Multiscreen® en una placa de fondo V de polipropileno.

(f) Transferir 60 µL del filtrado a una placa transparente de UV (Placa de Análisis UV-Star Greiner®).

(g) Agregar 60 µL de acetonitrilo a cada pozo y mezclar al pipetear arriba y abajo de 10 veces.

209

(h) Cubrir y suavemente agitar durante 3-5 minutos.
Remover las burbujas con una pipeta.

(i) Medir la absorbancia de cada pozo en la placa en el espectofotómetro (UV/vis) en la longitud de onda deseada.

5 Para compuestos en una placa con diferentes picos de absorbancia, conjunto del espectofotómetro para leer un espectro (por ejemplo, desde 220 nm hasta 460 nm).

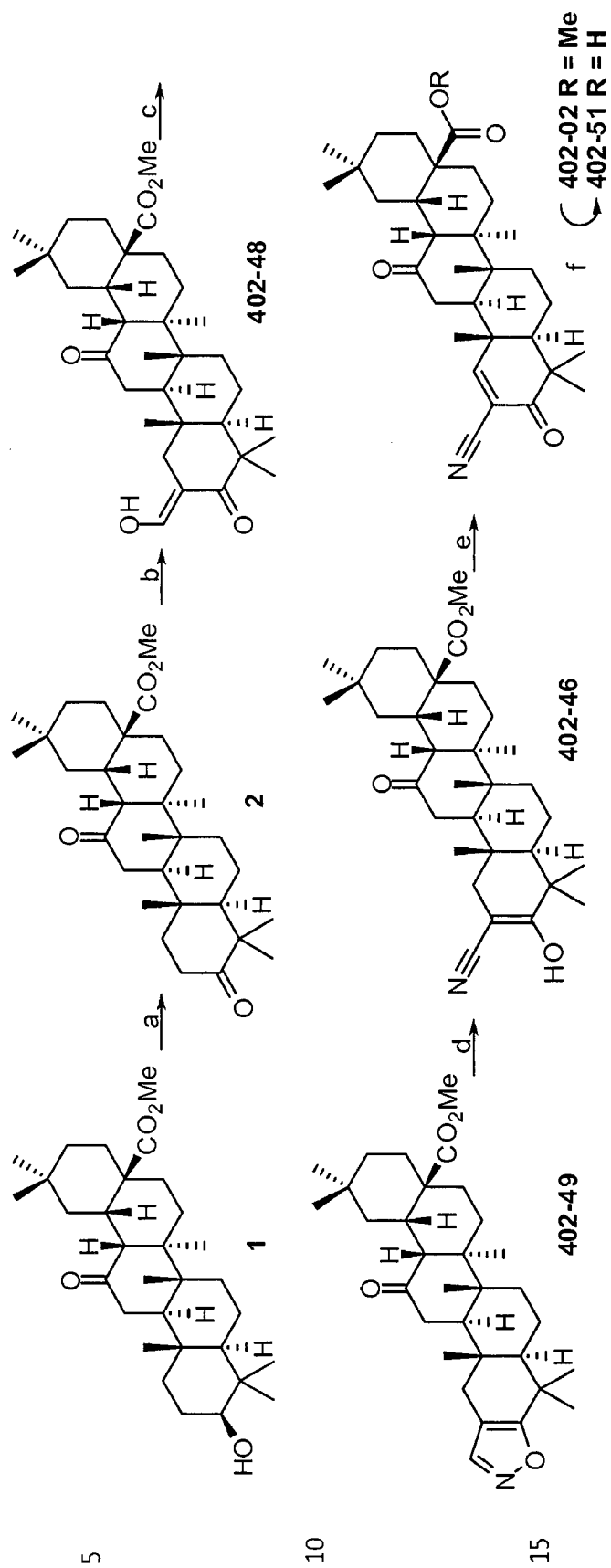
(j) Identificar concentración usando absorbancia medida para cada compuesto y la curva estándar predeterminada (ver Etapa 1).

10 **Ejemplo 2 - Síntesis de Derivados de Ácido Oleanólico**

La síntesis de compuestos **402-02** y **402-51** iniciando desde el compuesto 1 (Esquema de Reacción 1). El compuesto 1 se oxidó con blanqueador para dar cetona 2 en 80% de rendimiento. La Formilación de 2 con formiato de etilo usando metóxido de sodio como la base
15 proporcionó compuesto **402-48** (70% de rendimiento), que se trató luego con clorohidrato de hidroxilamina en EtOH acuoso a 55°C para dar isoxazol **402-49** en 93% de rendimiento. Escisión del isoxazol bajo condiciones básicas dió α -cianocetona **402-46** en rendimiento cuantitativo como una mezcla de formas de cetona y enol. El
20 compuesto **402-46** se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, seguido por eliminación de HBr usando piridina como la base, para dar compuesto **402-02** en 81% de rendimiento (de **402-49**), que se desmetiló con LiI en DMF de reflujo para dar ácido **402-51** en 95% de rendimiento.

210

Esquema de Reacción 1:



24

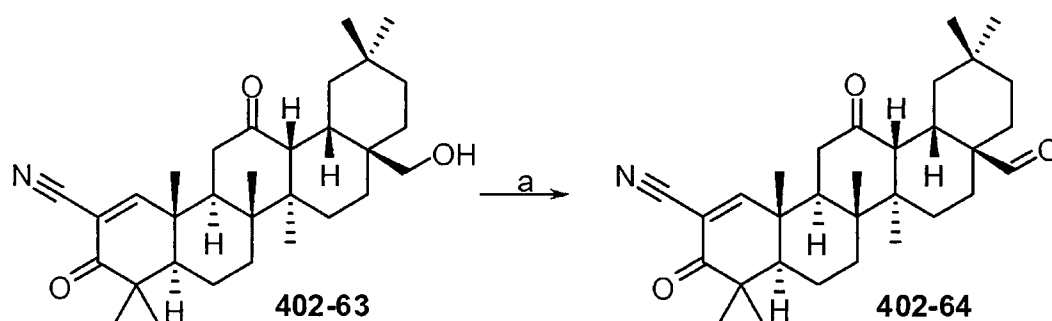
Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 1 son: (a) AcOH, blanqueador, temperatura ambiente, 1h, 80%; (b) HCO₂Et, NaOMe, 55°C, 24 h, 70%; (c) NH₂OH-HCl, 55°C, 16 h, 93%; (d) NaOMe, 55°C, 2h, 100%; (e) (i) 1,3-
5 dibromo-5,5-dimetilhidantoina, temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 15 h, 81%; (f) LiI, 160°C, 8 h, 95%.

El compuesto **402-63** se oxidó con periodinano Dess-Martin para dar aldehído 402-64 en 47% de rendimiento (Esquema de Reacción 2).

10

Esquema de Reacción 2:

15



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 2 son: (a) periodinano Dess-Martin, NaHCO₃, temperatura ambiente, 1 h, 47%.

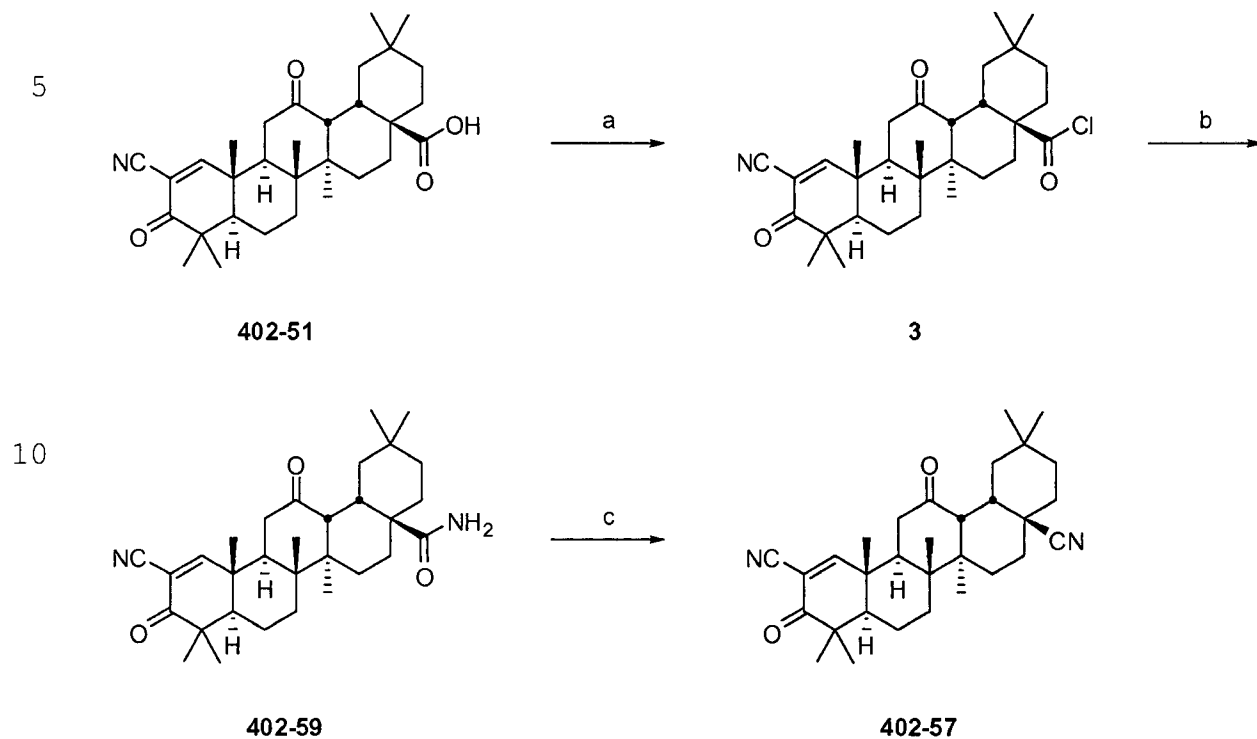
20

La síntesis de compuestos **402-59** y **402-57** comenzó de **402-51**. El compuesto **402-51** se trató con cloruro de oxalilo y DMF catalítico para dar cloruro de ácido 3. El compuesto 3 se trató con amoníaco en metanol para dar **402-59** (99% de **402-51**). La deshidratación de **402-59** que utiliza TFAA y Et₃N dió

212

compuesto **402-57** de diciano (45% de rendimiento).

Esquema de Reacción 3:

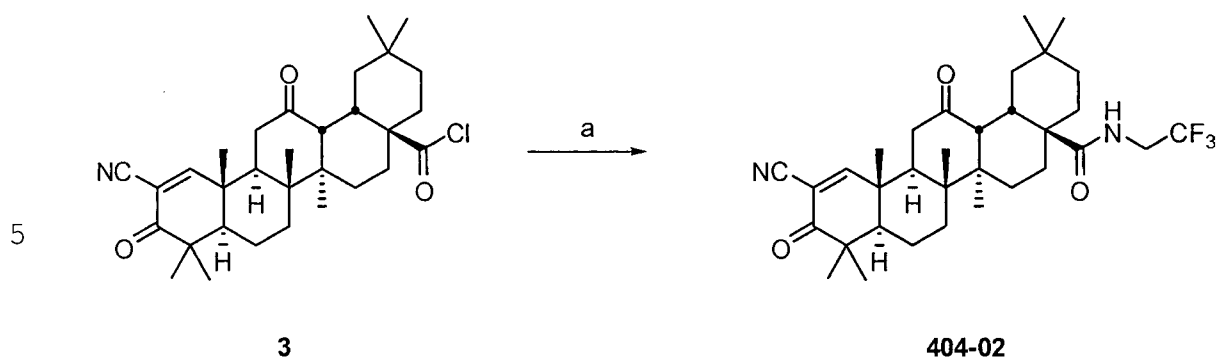


15 Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de
 Reacción 3 son: (a) $(\text{COCl})_2$, DMF (cat.), 0°C a temperatura
 ambiente, 3 h; (b) NH_3 (MeOH), 0°C a temperatura ambiente, 5
 h, 99%; (c) TFAA, Et_3N , 0°C , 3 h, 45%.

20 El **404-02** se sintetizó del compuesto 3 como se resume en
 el Esquema de Reacción 4. El compuesto 3 se reaccionó con
 2,2,2-trifluoroetilamin-HCl en tolueno y agua a 70°C con
 NaHCO_3 como la base, dando **404-02** en 69% de rendimiento.

213

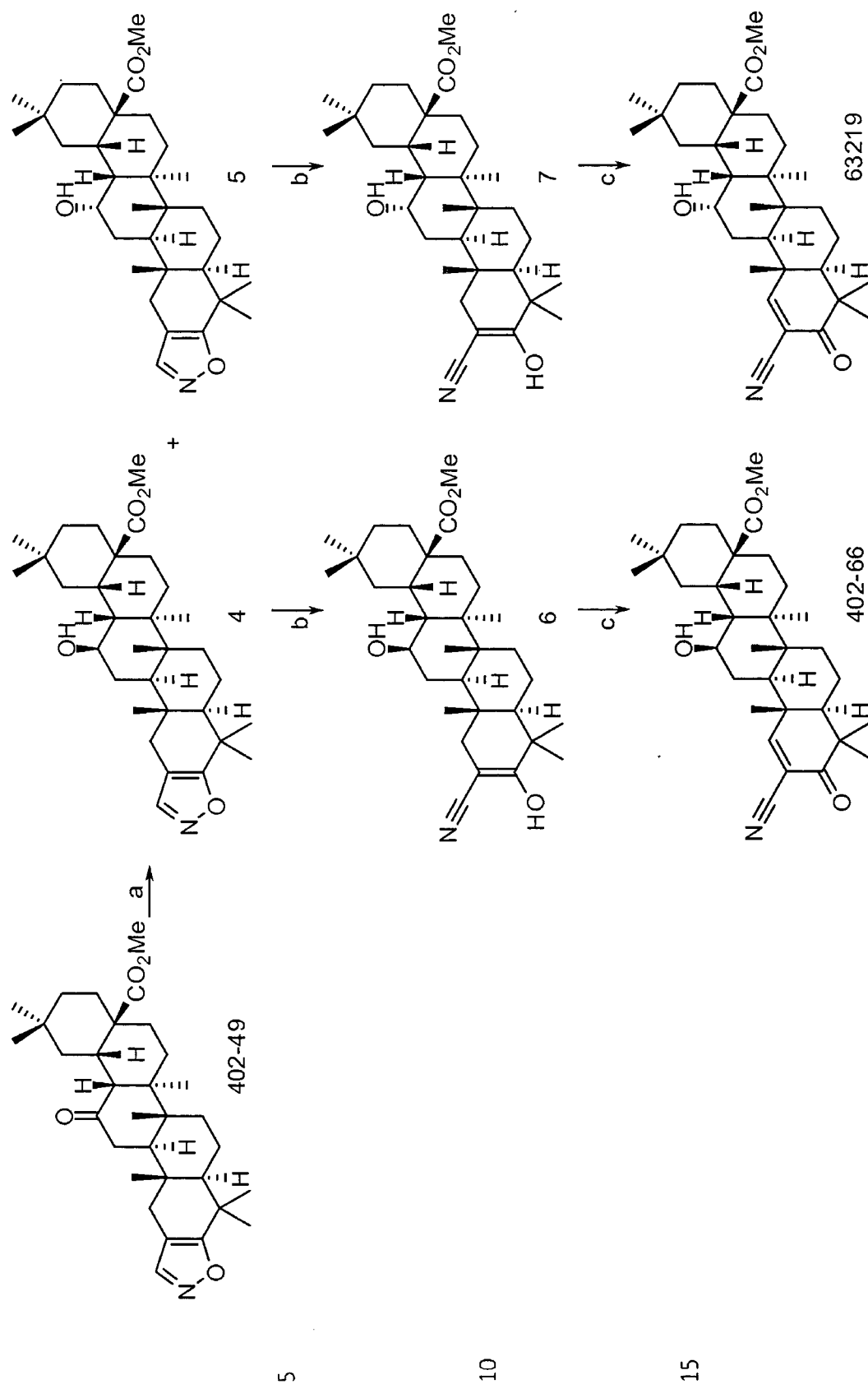
Esquema de Reacción 4:



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de
Reacción 4 son: (a) 2,2,2-trifluoroetilamin-HCl, NaHCO₃,
10 tolueno, H₂O, 70°C, 69%.

214

Esquema de Reacción 5:

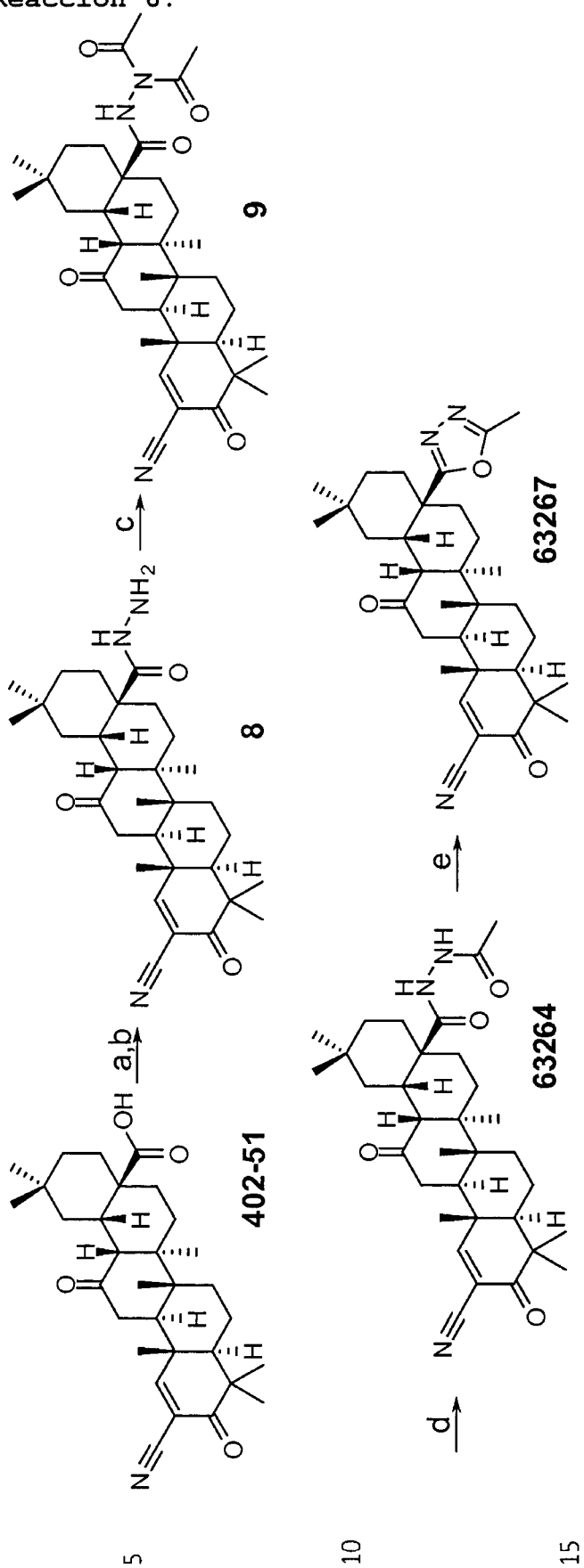


215

Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 5 son: (a) LiAlH_4 , THF, 0°C , 1.5 h, 38% por **4**; 34% por **5**; (b) NaOMe, 55°C , 7 h, 94% por **6**; 89% por **7**; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, t.r., 40 min; (ii) 5 piridina, 55°C , 25 h, 35% por **402-66**; 32% por **63219**.

La síntesis de **402-66** comenzó del compuesto isoxazol **402-49**. La reducción de la cetona en **402-49** se alcanzó por tratamiento con LiAlH_4 en THF a 0°C , dando compuestos **4** y **5** (como una mezcla 1:1 de alcoholes diaestereotópicos). El 10 compuesto **4** se trató con NaOMe en MeOH a 55°C para dar **6**, que existe como una mezcla 3:2 de formas tautoméricas ceto y enol. La bromación y deshidrobromación posterior de **6** por tratamiento con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina y luego 15 piridina dio **402-66** en 33% de rendimiento (de **4**). Usando la misma secuencia sintética, el compuesto **5** se convirtió en **63219** en 28% de rendimiento total.

Esquema de Reacción 6:

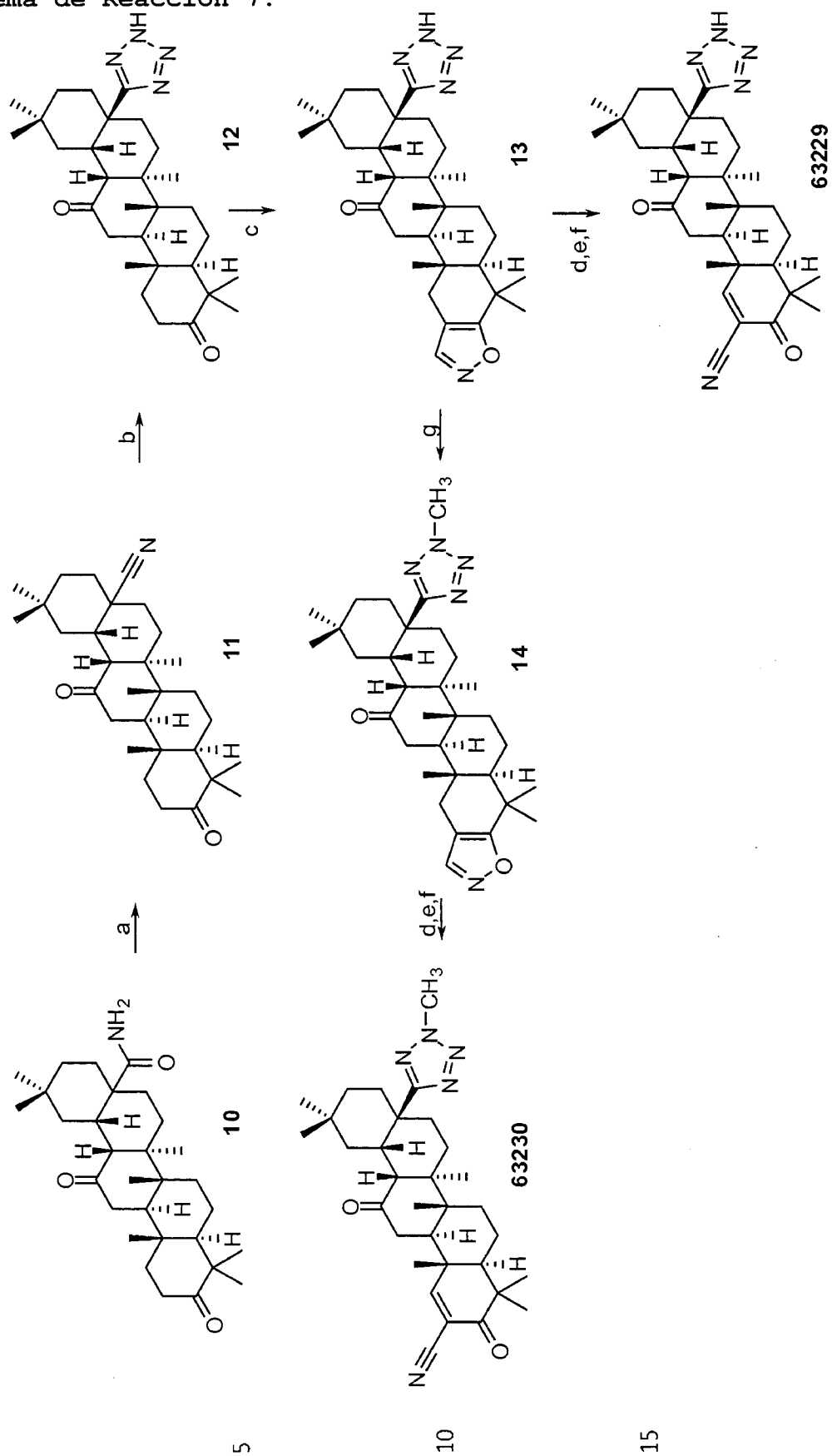


217

Reactivo y condiciones aplicables al Esquema de Reacción
6 son: (a) cloruro de oxalilo, t.r., 2 h; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{-H}_2\text{O}$, 0°C ,
30 min, 97%; (c) AcCl , Et_3N , t.r., 1 h, 77%; (d) NaOMe , t.r.,
10 min, 72%; (e) TsOH , 110°C , 1 h, 33%.

218

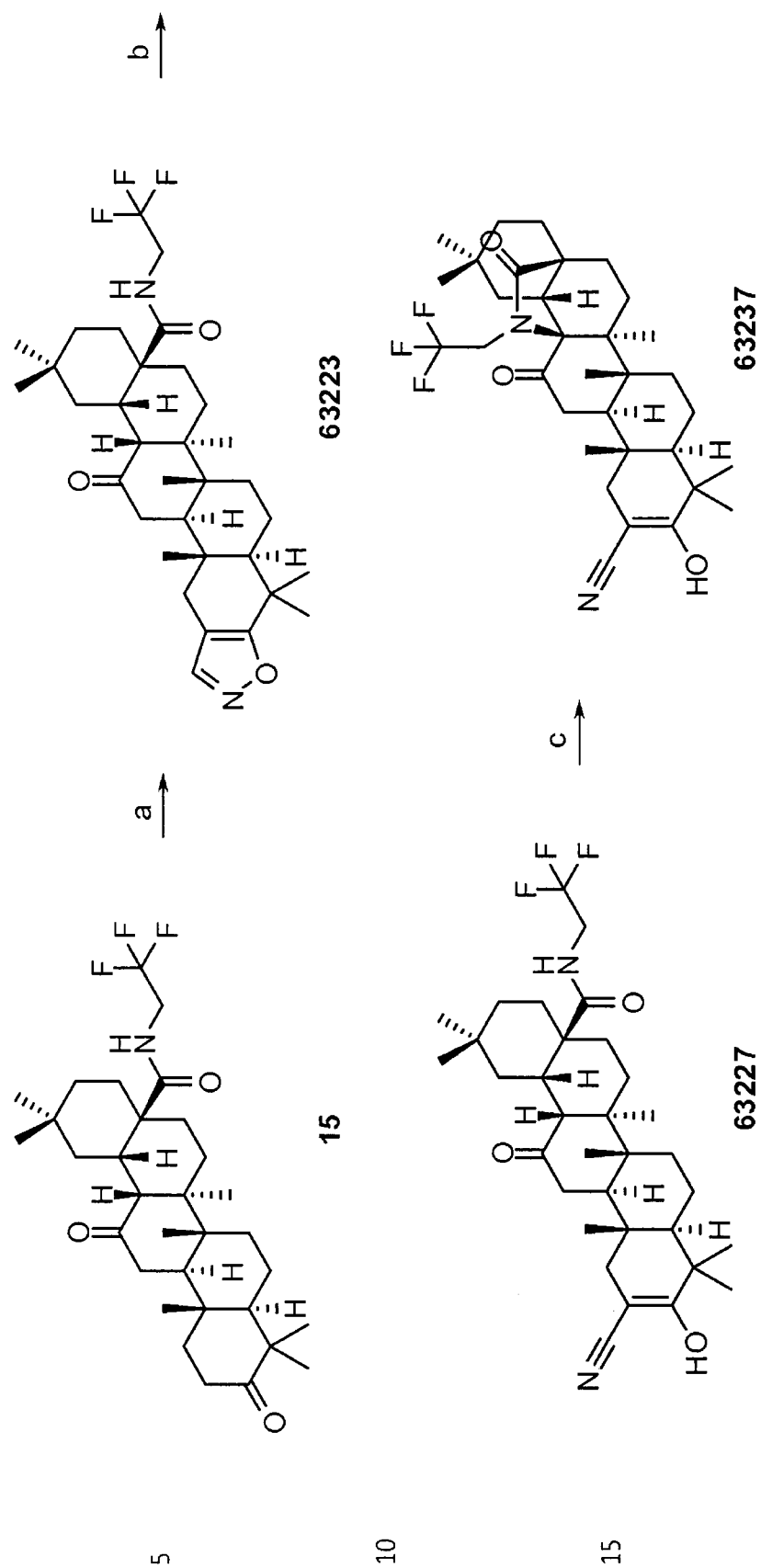
Esquema de Reacción 7:



Reactivo y condiciones aplicables al Esquema de Reacción
7 son: (a) Et_3N , TFAA, t.r., 1.5 h, 85%; (b) Bu_3SnN_3 , 150°C ,
67%; (c) (i) HCO_2Et , NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 1 h;
(ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 60°C , 3 h, 54%; (d) NaOMe, 55°C , 2h; (e) 1,3-
5 dibromo-5,5-dimetilhidantoina, t.r., 2 h; (f) piridina, 55°C ,
16 h, 60% por **63229**; 69% por **63230**; (g) TMSCHN_2 , 0°C , 10 min,
77%.

220

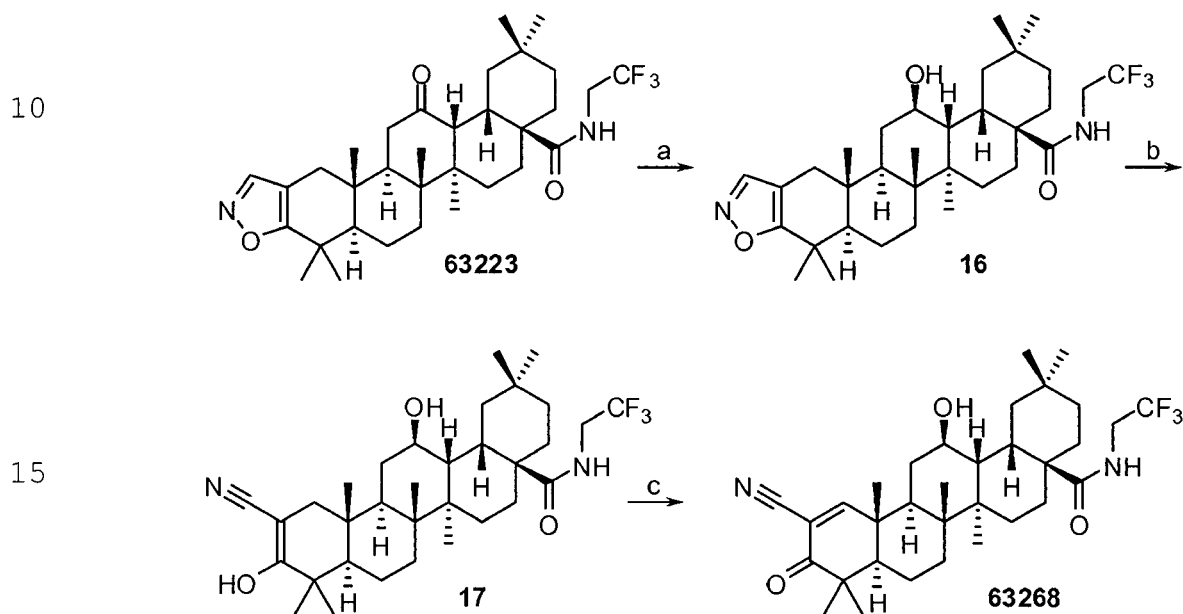
Esquema de Reacción 8:



221

Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 8 son: (a) i) NaOMe, HCO₂Et, 0°C a temperatura ambiente; HCl concentrado ii) NH₂OH-HCl, EtOH, H₂O, 60°C, 14 h, 47%; (b) NaOMe, 55°C, 16 h, cuantitativo; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, temperatura ambiente, 3 h; (ii) piridina, 55°C, 16 h, 12%.

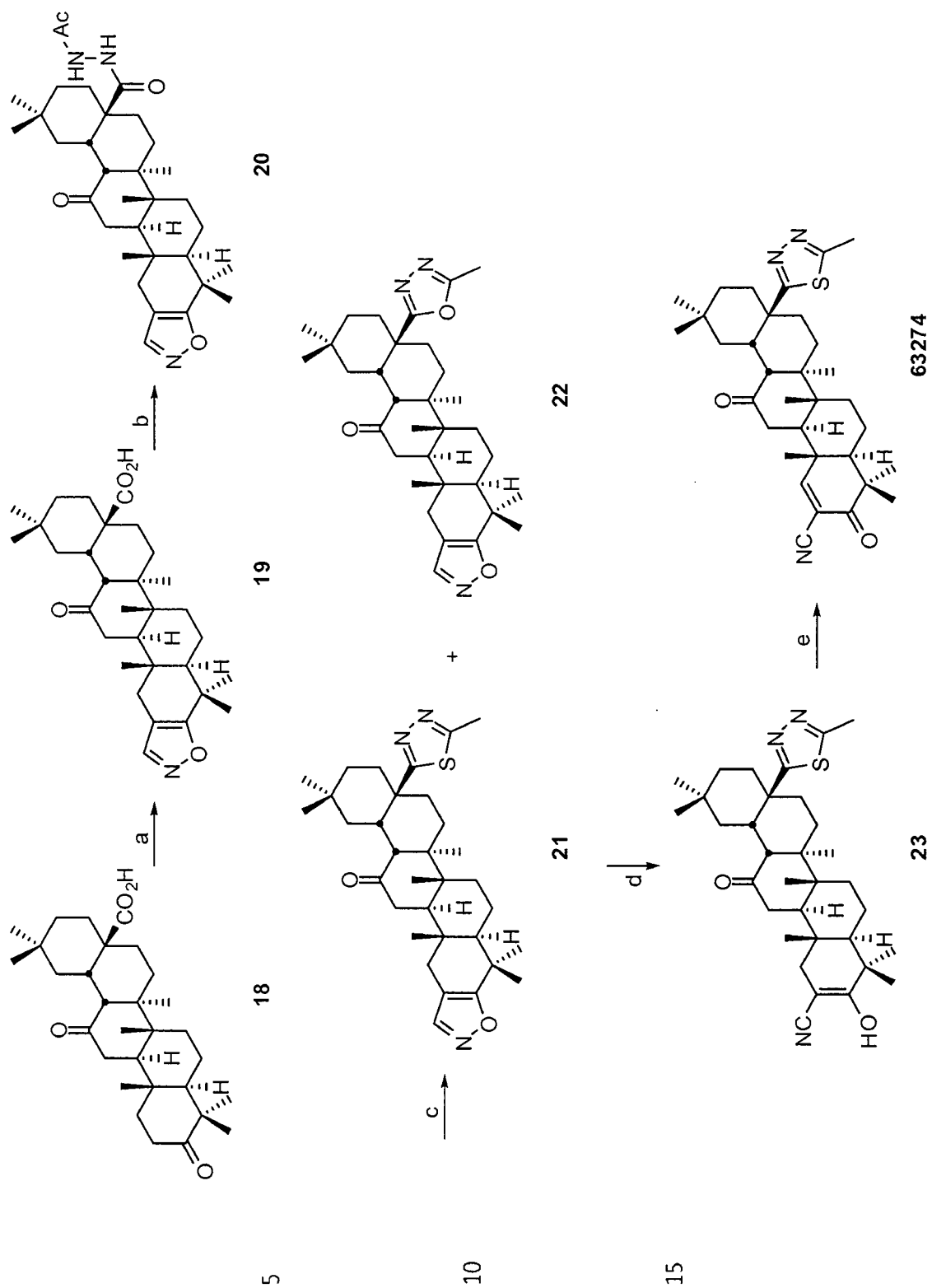
Esquema de Reacción 9:



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 9 son: (a) LiAlH₄, THF, 0°C, 2 h, 19%; (b) NaOMe, 55°C, 7 h, 92%; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, t.r., 50 min; (ii) piridina, 55°C, 7 h, 56%.

222

Esquema de Reacción 10:



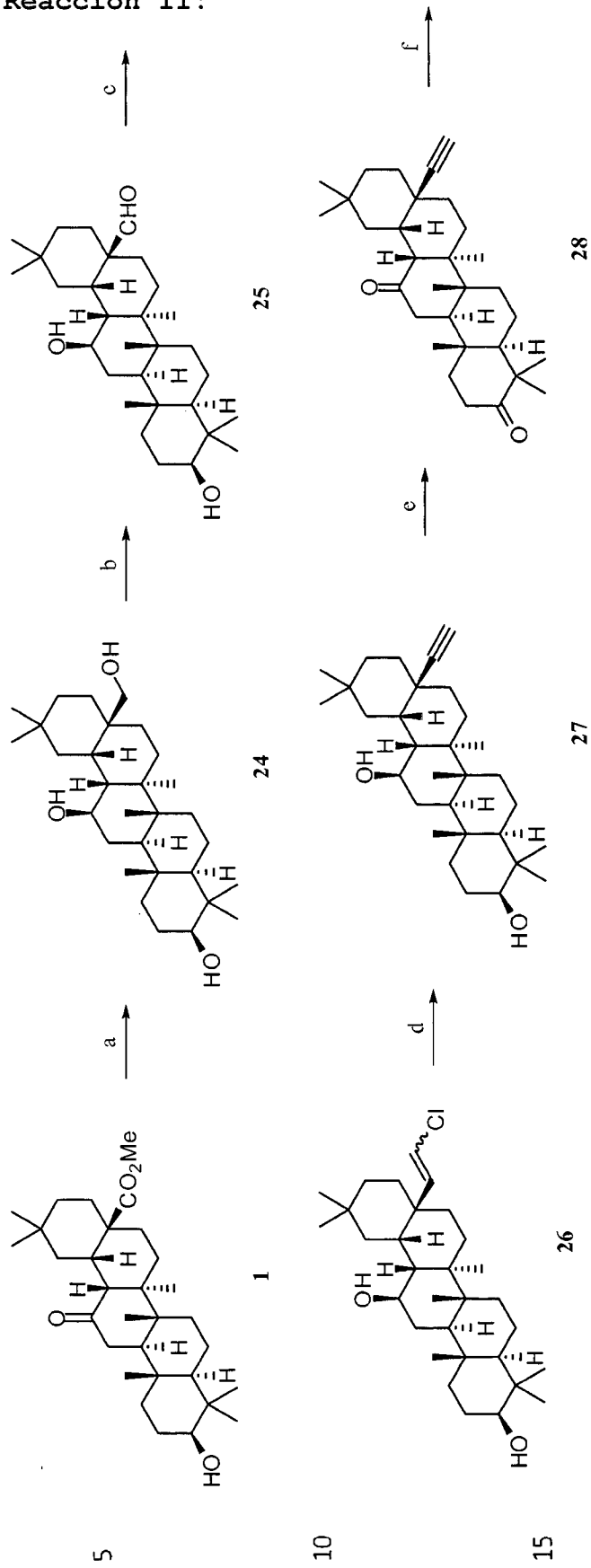
Reactivos y condiciones relativos al Esquema de Reacción

10: (a) (i) HCO_2Et , NaOMe , 0°C , 1.5 h; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 65°C , 3.5 h, 78%; (b) (i) cloruro de oxalilo, 0°C hasta ta, 2 h; (ii) AcNHNH_2 , Et_3N , 0°C hasta ta, 30 min, 99%; (c) reactivo

5 Lawesson, 110°C , 30 min, 10% (para compuesto **21**) y 29% (para compuesto **22**); (d) NaOMe , 55°C , 2 h, 73%; (e) (i) DBDMH, 0°C , 1 h; (ii) piridina, 55°C , 3 h, 79%. Compuesto **18** se reportó por Honda et al. (2000a), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

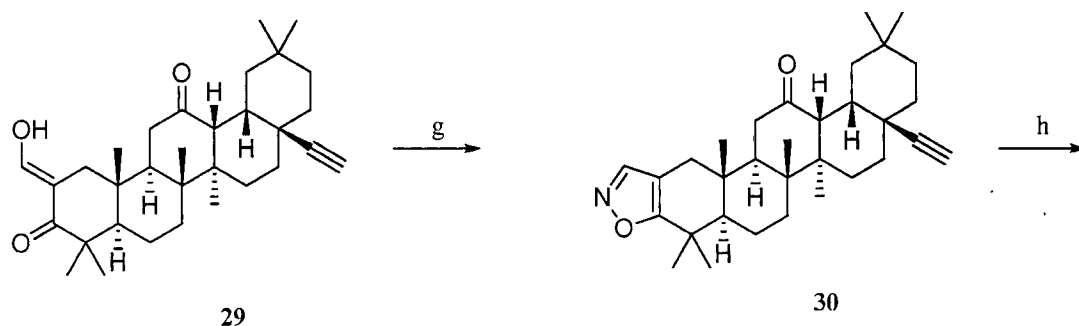
224

Esquema de Reacción 11:

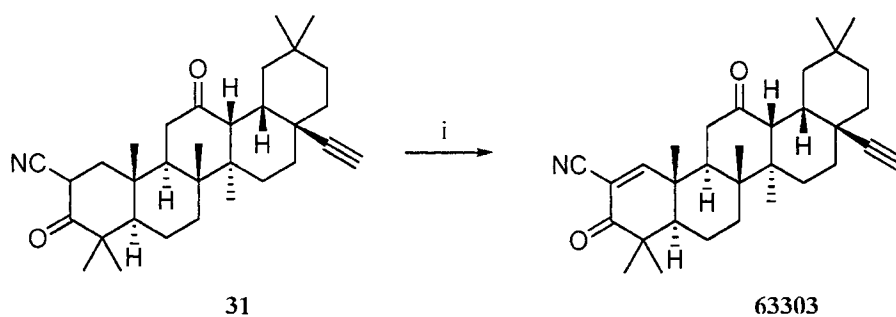


225

5



10

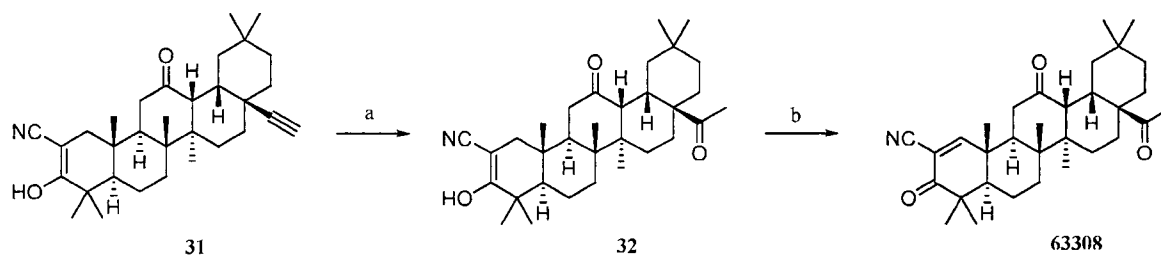


15

Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 11: (a) LAH, t_a hasta 65°C , 1.5 h, 27%; (b) TEMPO, $\text{IPh}(\text{OAc})_2$, tr, 72 h, 77%; (c) $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl})\text{Cl}/n\text{-BuLi}$, THF, HMPA, 0°C hasta t_a , 87%; (d) MeLi, THF, 0°C hasta t_a , 91%; (e) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 , tr, 78%; (f) HCO_2Et , NaOMe, 0°C hasta t_a ; (g) $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, 60°C , 89% de **28**; (h) NaOMe, 55°C , 3 h; (i) DDQ, Benceno, 85°C , 39% de 30.

Esquema de Reacción 12:

20

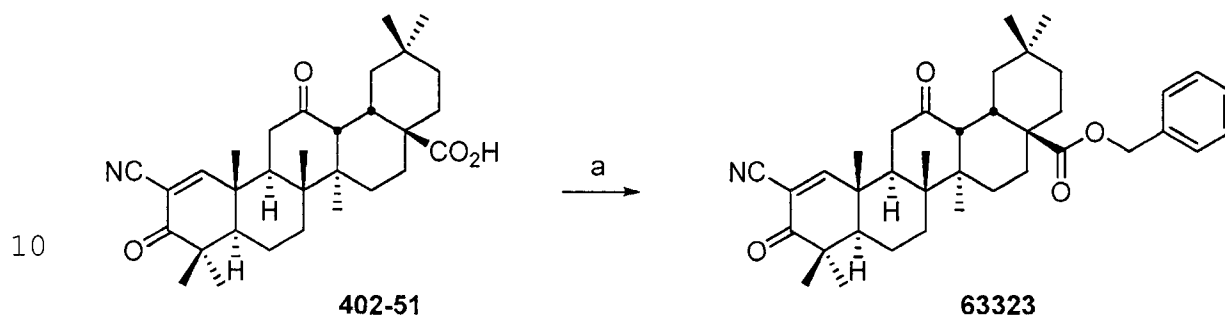


226

Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 12 son: (a) HgSO_4 , H_2SO_4 , acetona/ H_2O , 55°C , 20 h, 91%; (b) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, 0°C , 3 h; (ii) piridina, 55°C , 19 h, 73%.

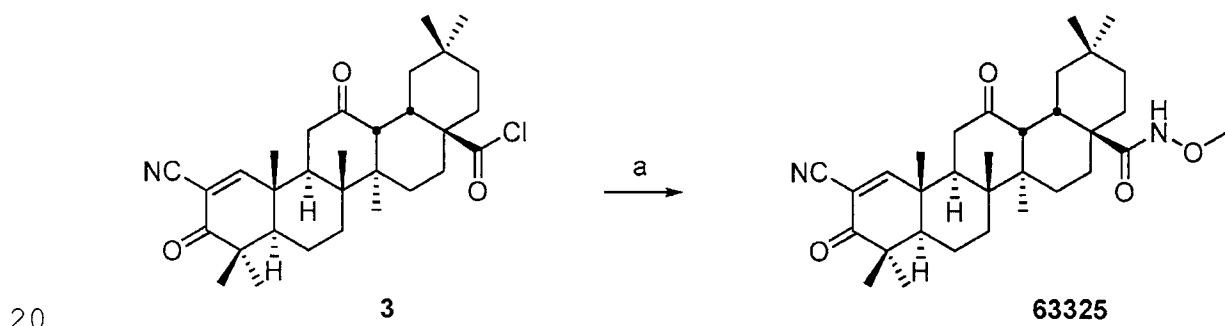
5

Esquema de Reacción 13:



Reactivos y condiciones relativos al Esquema de Reacción 13: (a) bromuro de bencilo, DBU, 100°C , 6 h, 65%.

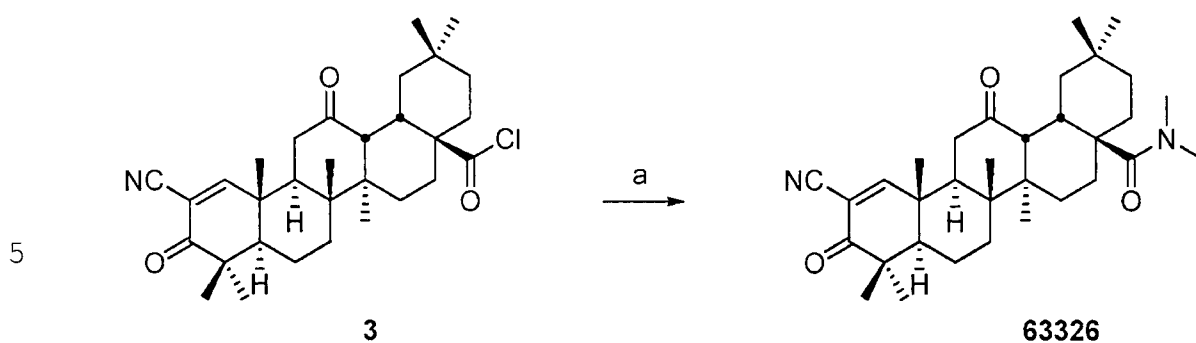
15 **Esquema de Reacción 14:**



Reactivos y condiciones relativos al Esquema de Reacción 14: (a) $\text{MeONH}_2\text{-HCl}$, Et_3N , 40°C , 4 h, 37%.

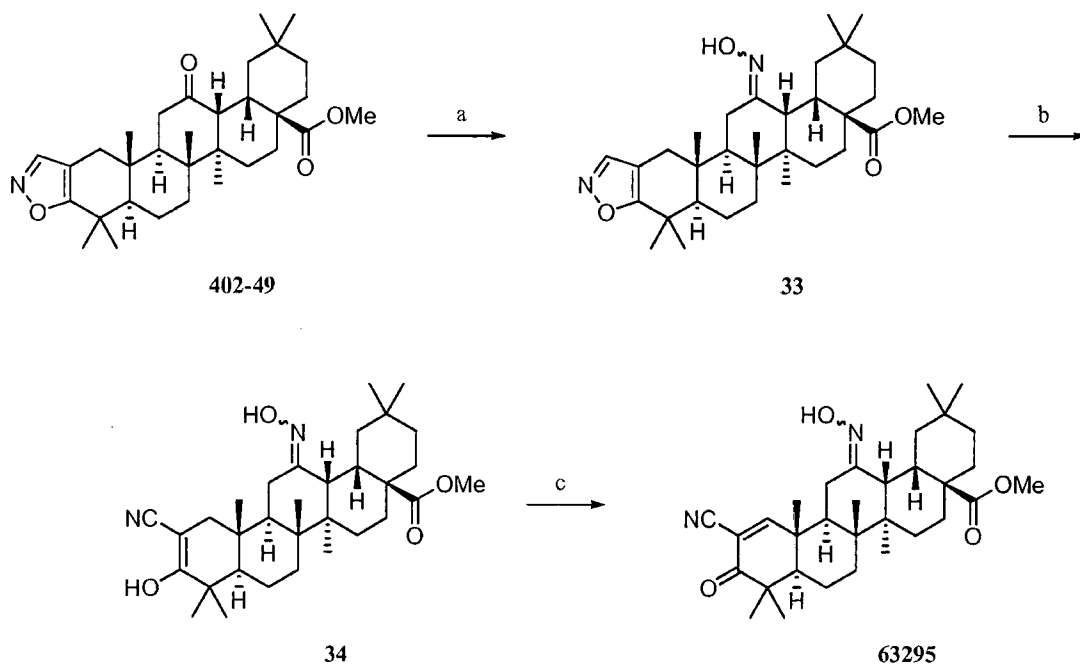
227

Esquema de Reacción 15:

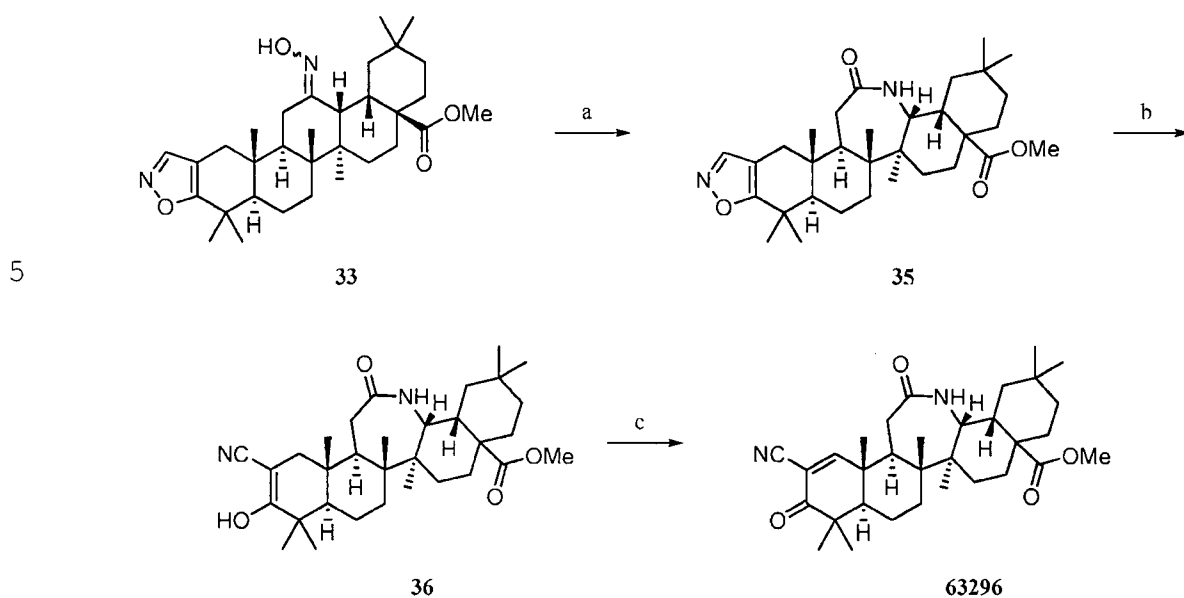


Reactivos y condiciones relativos al Esquema de Reacción 15: (a) Me_2NH , 40°C , 71 h, 61%.

10 Esquema de Reacción 16:

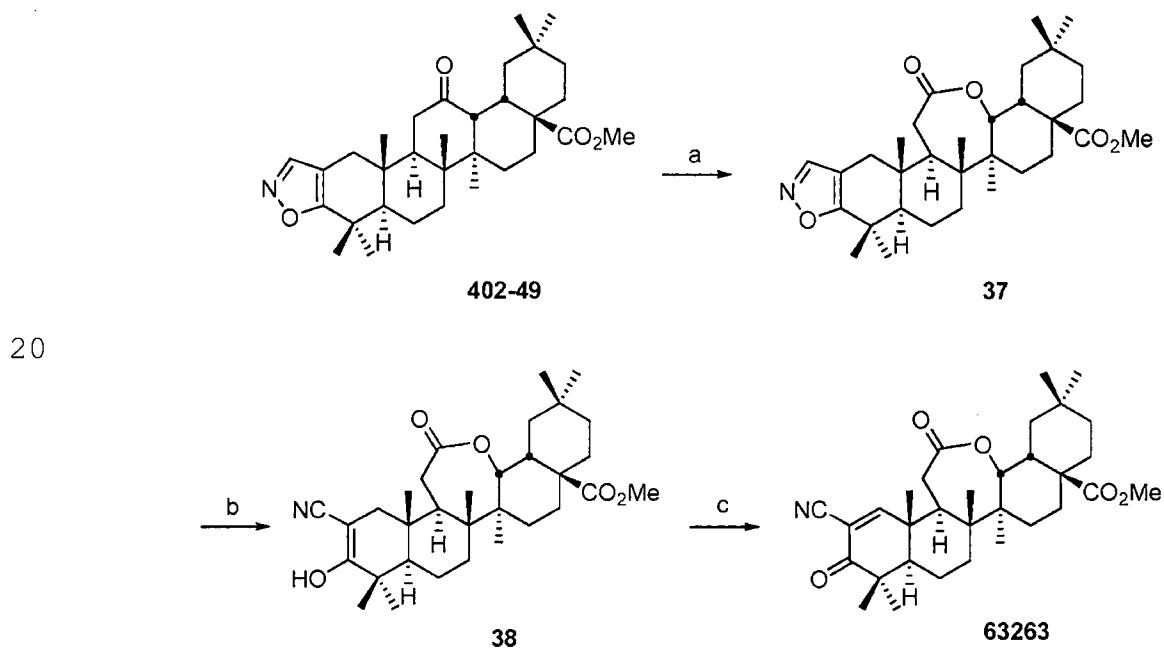


20 Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 16 son: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , EtOH , H_2O , 80°C , 27 h, 72%; (b) NaOMe , MeOH , 55°C , 1 h; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, 0°C , 40 min; (ii) piridina, 55°C , 7 h, 27% de **33**.

Esquema de Reacción 17:

10 Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 17 son: (a) POCl_3 , piridina, tr, 5 h, 75%; (b) NaOMe , MeOH , 55°C , 4 h, 93% (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, 0°C , 1 h; (ii) piridina, 55°C , 23 h, 93%.

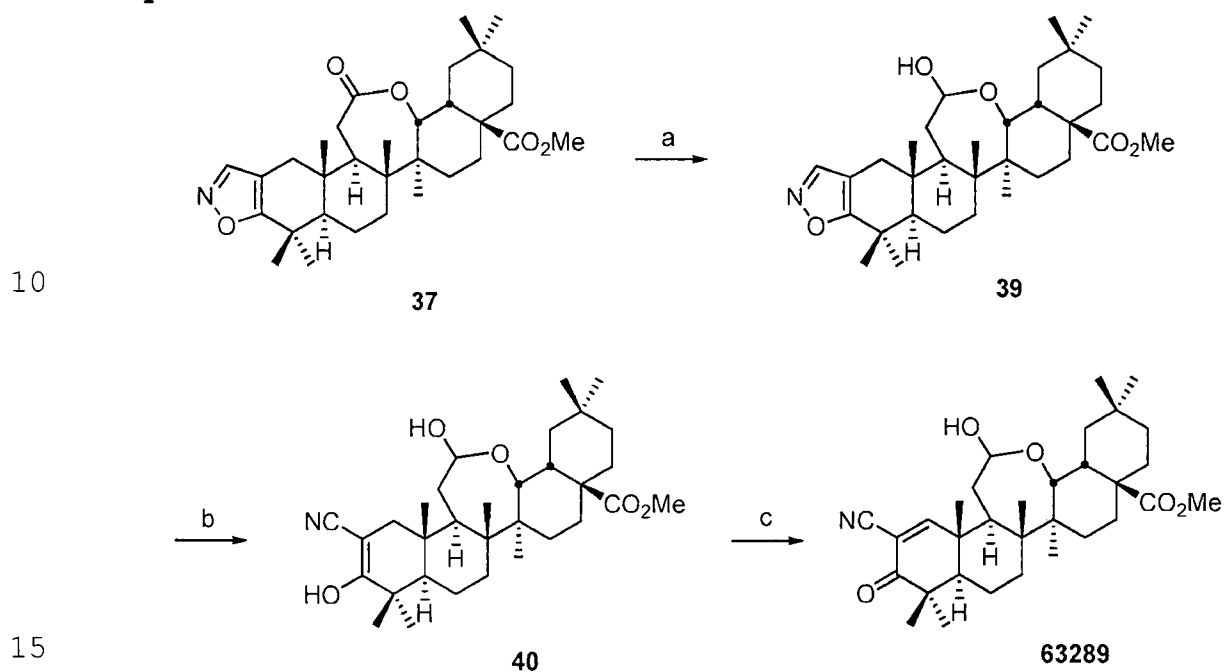
15 **Esquema de Reacción 18:**



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema de Reacción 18 son: (a) m-CPBA, tr, 48 h, 22%; (b) NaOMe, 55 °C, 2 h, 66%; (c) (i) DBDMH, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 72%.

5

Esquema de Reacción 19:



15

Reactivos y condiciones relativos aplicables al Esquema de Reacción 19 son: (a) LiAlH_4 , 0 °C, 40 min, 62%; (b) NaOMe, 55 °C, 2 h, 83%; (c) (i) DBDMH, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 55 °C, 4 h, 40%.

20

Ejemplo 3 - Síntesis y Caracterización de Derivados de Ácido Oleanólico

Compuesto 2: El blanqueador (5.25 % en peso de NaClO (acuoso), 129 mL, 91 mmol) se agregó a una solución agitada

230

de compuesto **1** (34.67 g, 71 mmol) en AcOH (471 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 40 min, la mezcla de reacción se vació en agua-hielo (1.5 L) y se agitó durante 5 min. El precipitado blanco se colectó por filtración y se lavó completamente con agua. El sólido filtrado se disolvió luego en EtOAc y se lavó con solución NaHCC₃ (acuosa), se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% hasta 25% EtOAc en hexanos) para dar producto **2** (27.8 g, 80%) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.53 (ddd, 1H, J = 7.2, 10.8, 16.0 Hz), 2.38 (ddd, 1H, J = 3.6, 6.8, 16.0 Hz), 2.16-2.30 (m, 2 H), 1.95 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 485.3 (M+ 1).

Compuesto 402-48: Solución NaOMe (25% p/p en MeOH, 132.3 mL, 570 mmol) se agregó a una solución del compuesto **2** (27.6 g, 57 mmol) en MeOH (250 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C en un baño de aceite, y HCO₂Et (93 mL, 1.15 mmol, 20 eq) se agregó gota a gota por medio de un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 24 h y luego a temperatura ambiente durante otras 40

231

h. Después de la remoción de MeOH (150 mL) por evaporación, t-BuOMe (200 mL) se agregó, y la mezcla se enfrió a 0 °C. HCl 12 N (acuoso) (50 mL, 600 mmol, 10.5 eq) se agregó luego durante 10 min, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El aceite café obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% hasta 10% EtOAc en hexanos) para dar producto **402-48** (20.5 g, 70%) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 14.89 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.67 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.20-2.34 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.62-1.92 (m, 6H), 1.10-1.56 (m, 10H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); m/z 513.3 (M+1).

Compuesto 402-49: Una mezcla de compuesto **402-48** (20.3 g, 40 mmol) y NH₂OH-HCl (4.12 g, 59 mmol) en EtOH (300 mL) y agua (60 mL) se calentó a 55°C durante 14 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, EtOH se removió por evaporación, y la mezcla espesa blanca obtenida se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% hasta 20% EtOAc en hexanos) para dar producto **402-49** (18.8 g, 93%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s,

232

1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, J = 4.4 Hz),
2.37 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 2.23-2.33 (m, 2H), 1.76-1.98 (m,
5H), 1.68 (m, 3H), 1.11-1.62 (m, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s,
3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H),
5 0.84 (s, 3H); m/z 510.3 (M+1).

Compuesto 402-46: NaOMe (25% p/p en MeOH, 8.75 mL, 38
mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de **402-49** (16.16
g, 31.7 mmol) en MeOH (55 mL) a 0°C bajo N₂. La mezcla de
reacción se calentó a 55°C durante 2 h y luego se enfrió a 0
10 °C. t-BuOMe (150 mL) y HCl 1 N (acuoso) (50 mL) se agregaron
sucesivamente, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los
extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con
MgSO₄, y se concentraron para dar compuesto 402-46 (17.80 g,
100%) como un sólido de espuma blanca. El **402-46** es una
15 mezcla de dos formas de equilibrio, la forma enol (como se
muestra en el Esquema de Reacción 1) y la forma cetona, en la
relación de 2:3. ¹H RMN de la mezcla: (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69
(s, 0.4H), 3.87 (m, 0.6H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 0.82-
2.30 (m, 44H); m/z 510.3 (M+1).

20 **Compuesto 402-02:** 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina
(5.98 g, 20.9 mmol) se agregó a una solución del compuesto
402-46 (17.76 g, 35 mmol) en DMF (75 mL) a 10°C. Después de
agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se agregó piridina
(8.5 mL, 105 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 55°C

233

durante 15 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se vació en agua (700 mL) y se agitó durante 5 min. El precipitado café pálido se colectó por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en 5 CH_2Cl_2 , y la solución se lavó con HCl 1 N (acuoso) y agua, luego se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc 0% hasta 70% en hexanos) para dar producto **402-02** (14.3 g, 81%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 10 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.44 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.0$ Hz), 2.35 (dd, 1H, $J = 12.8, 16.0$ Hz), 1.86-2.00 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.42-1.55 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.10-1.24 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 15 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 508.2 ($M+1$).

Compuesto 402-51: Una corriente de nitrógeno se burbujeó a través de una solución agitada de compuesto **402-02** (6.31 g, 12.4 mmol) y LiI (33.35 g, 248 mmol) en DMF (87 mL) a 160°C durante 8 h. Después del enfriamiento a 50°C , la mezcla de 20 reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La solución HCl 1 N (acuosa) (30 mL) se agregó luego a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% (acuoso) y agua, luego se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo

237

obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% hasta 50% EtOAc en CH₂Cl₂) para dar ácido **402-51** (6.02 g, 95%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.74 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 2.46 (dd, 1H, J= 4.8, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 12.8, 16.0 Hz), 1.86-2.02 (m, 4H), 1.44-1.79 (m, 8H), 1.35 (m, 1H), 1.12-1.29 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 494.3 (M+1).

10 **Compuesto 402-64:** NaHCO₃ (78 mg, 0.93 mmol) y periodinano Dess-Martin (99 mg, 0.23 mmol) se agregaron sucesivamente a una solución de **402-63** (45 mg, 94 μmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, solución Na₂S₂O₃ 5% (acuosa) se agregó. La mezcla
15 de reacción se extrajo con t-BuOMe, y los extractos combinados se lavaron con solución NaHCO₃ (acuosa), se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 35% EtOAc en hexanos) para dar **402-64** (22
20 mg, 49%) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.50 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 2.45 (dd, 1H, J= 4.8, 16.4 Hz), 2.34 (dd, 1H, J=13.2, 16.4 Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.42-1.74 (m, 9 H), 1.28-1.35 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.15

235

(s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.93 (s, 3H); m/z 478.2 (M+1).

Compuesto 402-59: A una solución de **402-51** (2.08 g, 4.21 mmol) en CH₂Cl₂ (28 mL) se agregaron sucesivamente cloruro de oxalilo (1.07 mL, 12.64 mmol) y DMF (5 gotas, cat.) a 0°C. La reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y secó in vacuo 30 min, para dar cloruro de ácido **3** como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. A una solución de **3** (2.16 g, 4.21 mmol) en THF (28 mL) a 0°C se agregó amoníaco (solución 2.0 M en MeOH, 11 mL, 22.00 mmol). La reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Los solventes se evaporaron luego, y el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua, HCl 1 N (acuoso), y agua, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró para dar **402-59** (2.06 g, 99%) como un sólido amarillo pálido. Una pequeña cantidad (53 mg) se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 25% EtOAc en CH₂Cl₂) para dar mayor pureza **402-59** (14 mg, sólido blanco) para ensayo biológico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 2.90 (br d, 1H, J = 5.2 Hz), 2.71 (br d, 1H, J = 12 Hz), 2.42 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 6H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H),

236

1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 493.3 (M+1)

Compuesto 402-57: Una solución de **402-59** (2.01 g, 4.08 mmol) en CH_2Cl_2 (28 mL) se preparó y enfrió a 0 °C. A esta
5 solución se le agregaron TFAA (0.91 mL, 6.55 mmol) y Et_3N (1.48 mL, 10.62 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, después de lo cual se apagó por la adición de solución NaHCO_3 saturada (acuosa) (40 mL). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó
10 con NaHCO_3 saturado (acuoso), agua, HCl 1 N (acuoso), y agua. Los extractos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% hasta 35% EtOAc en hexanos). El producto purificado se trituró con EtOH, luego se filtró y
15 secó en el filtro para dar **402-57** (0.87 g, 45%) como un sólido blanco pulverizado: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 3.04 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.38-2.57 (m, 3H), 1.91-2.19 (m, 5H), 1.61-1.78 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.30 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H),
20 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 475.2 (M+1).

Compuesto 404-02: A una solución de **3** (3.03 g, 5.92 mmol) en tolueno (84 mL) se le agregó NaHCO_3 (1.98 g). Una solución de clorohidrato de trifluoroetilamina (5.64 g, 41.62 mmol) en agua (14 mL) se preparó, luego se agregó a la

237

reacción. La reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 40% EtOAc en CH₂Cl₂) para dar **404-02** (2.35 g, 69%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.94 (br t, 1H, J = 8 Hz), 4.10 (m, 1H), 3.69-3.88 (m, 1H), 2.84 (d, 1H, J= 8 Hz), 2.78 (br d, 1H, J= 16 Hz), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.61-1.83 (m, 5H), 1.24-1.52 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.93 (s, 3H); m/z 575.3 (M+1).

Compuestos 4, 5: A una solución de **402-49** (395 mg, 0.775 mmol) en THF (7.8 mL) se le agregó LiAlH₄ (solución 1.0 M en THF, 0.78 mL, 0.780 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 40 min, después de lo cual se apagó por la adición de agua (5 mL) y se agitó 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. El NaCl sólido se agregó para romper las emulsiones. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% hasta 70% EtOAc en hexanos) para dar tanto **4** (151 mg, 38%) como un sólido blanco y para dar **5** (134 mg,

238

34%) como un sólido blanco:

Compuesto **4**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.52 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.57-1.88 (m, yyH), 1.24-1.54 (m, yyH), 1.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); m/z 512.3 (M+1).

Compuesto **5**: m/z 494.3 (M-17), 434.3 (M-17-60).

Compuesto **6**: A una solución de **4** (371 mg, 66 μmol) en MeOH (7.3 mL) se le agregó NaOMe (solución 25 % en peso en MeOH, 0.42 mL, 1.837 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 55°C y se agitó 7 h. Después del enfriamiento la reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (10 mL), luego se apagó con HCl 1 N (acuoso) (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (acuoso) y salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y concentraron para dar **6** (361 mg, 94%) como un sólido blanco. El compuesto **6** es una mezcla de dos formas de equilibrio, la forma enol (como se muestra en el Esquema de Reacción 5) y la forma cetona, en la relación de 2:3. ^1H RMN de la mezcla: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66 (d, 0.4H, $J = 4.8$ Hz), 4.09 (br, 1H), 3.90 (m, 0.6H), 3.71 (s, 1.2H), 3.68 (s, 1.8H), 2.73 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 0.80-2.02 (m, 39H); m/z 494.3 (M-17), 434.3 (M-77).

239

Compuesto 402-66: Una solución de **6** (361 mg, 0.705 mmol) en DMF (7.1 mL) se preparó. 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina (120 mg, 0.420 mmol) se agregó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La piridina (0.23 mL, 2.858 mmol) se agregó, y la reacción se calentó a 55 °C y se agitó 10 h. Después del enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ 5% (acuoso), agua, HCl 1 N (acuoso), y agua. Los extractos EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, y evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% hasta 40% EtOAc en hexanos) para dar **402-66** (127 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 3.81 (ddd, 1H, J = 4.8, 10.8, 15.6 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 3H), 1.24-1.72 (m, 15 H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); m/z 492.3 (M-17), 432.3 (M-77).

Compuesto 7: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** desde compuesto **4**, compuesto **7** (96 mg, 89% de rendimiento) se produjo del compuesto **5** (108 mg, 0.211 mmol): m/z 494.3 (M-17).

Compuesto 63219: Usando el procedimiento descrito para la síntesis de compuesto **402-66** del compuesto **6**, compuesto **63219** (30 mg, 32% de rendimiento) se produjo del compuesto **7**

240

(95 mg, 0.186 mmol): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (1H, s), 4.16 (1H, bs), 3.68 (3H, s), 2.44-2.54 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 1.78-1.94 (4H, m), 1.42-1.76 (7H, m), 1.00-1.42 (6H, m), 1.32 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.92 (3H, s); m/z 492.3 (M-17).

Compuesto 8: Cloruro de oxalilo (0.11 mL, 1.30 mmol) y cantidad catalítica de DMF se agregaron secuencialmente a una solución del compuesto **402-51** (200 mg, 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de remover el solvente por evaporación, el cloruro de ácido crudo se obtuvo como un sólido de espuma color amarillo ligero. El hidrato de hidrazina (64% de hidrazina, 0.50 mL) se agregó a una solución de cloruro de ácido en Et_2O (8 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, CH_2Cl_2 se agregó. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó para dar compuesto **8** (200 mg, 97% de rendimiento) como sólido blanco, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: m/z 508.3 (M+1).

Compuesto 9: Et_3N (0.12 mL, 0.86 mmol) y cloruro de acetilo (37 μL , 0.52 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución del compuesto **8** (200 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a t.a. Después de agitar durante 30 min, Et_3N (0.36 mL, 2.59 mmol) y cloruro de acetilo (110 μL , 1.55 mmol) se agregaron

241

nuevamente. Después de agitar durante otros 30 min, solución de NaHCO_3 (acuosa) se agregó para apagar la reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con
5 agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 75% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **9** (180 mg, 77% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 592.3 (M+1).

10 **Compuesto 63264:** NaOMe (25% p/p en MeOH, 0.14 mL, 0.61 mmol) se agregó a una solución del compuesto **9** (180 mg, 0.30 mmol) en MeOH (3 mL) a 0 °C. Después de agitar a t.a. durante 10 min, la mezcla de reacción se trató con t-BuOMe (10 mL) y HCl 1N (acuoso) (1 mL), que se transfirió luego a un embudo
15 de separación y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución NaHCO_3 (acuosa), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 100% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **63264** (121 mg, 72% de
20 rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 7.65 (s, 1H), 2.89 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.82 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82-2.02 (m, 4H), 1.60-1.69 (m, 3H), 1.44-1.53 (m, 4H), 1.16-1.40 (m, 4H), 1.22 (s, 3H),

242

1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); m/z 550.3 (M+1).

Compuesto 63267: Una solución de compuesto **63264** (74 mg, 0.13 mmol), TsOH (13 mg, 0.068 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a reflujo con trampa dean-stark durante 1 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se lavó con solución NaHCO₃ (acuosa), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 100% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **63267** (24 mg, 33% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.79 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.54 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.84- 2.06 (m, 5H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.24-1.47 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 532.3 (M+1).

Compuesto 11: Et₃N (1.46 mL, 10.49 mmol) y TFAC (0.88 mL, 6.33 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución del compuesto **10** (1.97 g, 4.20 mmol) en CH₂Cl₂ (42 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 1.5 h, solución NaHCO₃ (acuosa) se agregó a la mezcla de reacción, que se transfirió luego a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron.

243

El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 35% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **11** (1.62 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 452.3.

Compuesto 12: Una solución de Bu_3SnN_3 (1.00 mL, 3.62 mmol) y compuesto **11** (1.36 g, 3.02 mmol) en xileno (5.0 mL) se calentó a reflujo durante 48 h. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 30% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar compuesto **12** (994 mg, 67% de rendimiento) como un sólido de espuma color amarillo ligero: m/z 493.3 (M+1).

Compuesto 13: La solución NaOMe (25% p/p en MeOH, 1.16 mL, 5.07 mmol) se agregó gota a gota a una mezcla de compuesto **12** (168 mg, 0.34 mmol) y HCO_2Et (0.82 mL, 10.19 mmol) a 0°C bajo N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, t-BuOMe (10 mL) se agregó. La mezcla se enfrió a 0°C, y HCl 12 N (acuoso) (0.42 mL, 5.04 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar cetona de 2-formilo cruda, que se mezcló luego con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (36 mg, 0.51 mmol), EtOH (4 mL), y agua (0.4 mL), y se calentó a 60°C durante 3 h. Después de remover EtOH por evaporación, la mezcla espesa blanca obtenida se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos

244

combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 30% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar compuesto **13** (95 mg, 54% de rendimiento) como un sólido de
5 espuma blanca: m/z 520.3 ($M+1$).

Compuesto 63229: Usando el procedimiento descrito para la síntesis de compuesto **402-66** del compuesto **4**, **63229** (12 mg, 60% de rendimiento) se produjo del compuesto **13** (20 mg, 0.038 mmol): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 3.03 (m,
10 1H), 2.69 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.52 (dd, 1H, $J = 4.4, 16.8$ Hz), 2.29-2.36 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 3H), 1.56-1.82 (m, 6H), 1.25-1.57 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); m/z 518.3 ($M+1$).

15 **Compuesto 14:** El TMSCHN_2 (2.0 M en Et_2O , 89 μL , 0.18 mmol) se agregó a una solución del compuesto **13** (84 mg, 0.16 mmol) en THF (1.25 mL) y MeOH (0.31 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, ácido acético se agregó para apagar la reacción. La mezcla de reacción se
20 diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con solución NaHCO_3 (acuosa), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 60% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **14** (67 mg, 77% de rendimiento) como un sólido

ms

blanco: m/z 534.3 (M+1).

Compuesto 63230: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-66** desde el compuesto **4**, **63230** (45 mg, 69% de rendimiento) se produjo del compuesto **14** (65 mg, 0.12 mmol): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.42 (dd, 1H, $J = 4.8, 16.4$ Hz), 2.27 (dd, 1H, $J = 13.2, 16.4$ Hz), 2.22 (dd, 1H, $J = 4.4, 14.8$ Hz), 1.94-2.04 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 5H), 1.36-1.50 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); m/z 532.3 (M+1).

Compuesto 63223: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **13** del compuesto **12**, compuesto **63223** (1.95 g, 47% de rendimiento) se produjo del compuesto **15** (3.93 g, 7.12 mmol) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (1H, s), 5.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.00-4.15 (1H, m), 3.55-3.90 (1H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 1.88-2.16 (4H, m), 1.10-1.84 (13H, m), 1.31 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.98 (6H, s), 0.91 (3H, s), 0.82 (3H, s); m/z 577.3 (M+H).

Compuesto 63227: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** desde el compuesto **4**, compuesto **63227** (1.64 g, rendimiento cuantitativo) se produjo del compuesto **63223** (1.61 g, 2.79 mmol): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

246

para forma enol: δ 5.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.78 (1H, bs, enol), 4.00-4.16 (1H, m), 3.75-3.94 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 1.90-2.30 (5H, m), 0.80-1.88 (36H, m); m/z 577.3 (M+H) (para tanto isómeros enol como cetona).

5 **Compuesto 63237:** Una solución de **63227** (1.61 g, 2.79 mmol) en DMF (9.3 mL) se preparó. 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina (456 mg, 1.59 mmol) se agregó, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La piridina (0.67 mL, 8.33 mmol) se agregó, y la reacción se
10 calentó a 55°C y se agitó 16 h. Después del enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ 5% (acuoso), HCl 1 N (acuoso), y agua. Los extractos EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y evaporaron. El compuesto **63237** fue un
15 componente menor (18%) por análisis CL-EM crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 5% hasta 35% EtOAc en hexanos) para dar **63237** (188 mg, 12%) como un sólido de espuma color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83- 1.94 (m, 2H),
20 1.52-1.74 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.20-1.49 (m, 7H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); m/z 573.3 (M+1).

Compuesto 16: Usando el procedimiento descrito para la

242

síntesis del compuesto 4 desde el compuesto **402-49**, compuesto **16** (100 mg, 19% de rendimiento) se produjo del compuesto **63223** (531 mg, 0.921 mmol): m/z 579.3 (M+1)

Compuesto 17: Usando el procedimiento descrito para la
5 síntesis del compuesto **6** desde el compuesto **4**, compuesto **17**
(90 mg, 92% de rendimiento) se produjo del compuesto **16** (98
mg, 0.169 mmol): m/z 561.3 (M-17).

Compuesto 63268: Usando el procedimiento descrito para
la síntesis del compuesto **402-66**, compuesto **63268** (50 mg, 56%
10 de rendimiento) se produjo del compuesto **17** (90 mg, 0.156
mmol): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 6.09 (t, 1H, J
= 6.4 Hz), 4.06 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.70 (m,
1H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.84 (dd, 1H, J= 4.4, 10.8 Hz), 1.75
(ddd, 1H, J = 4.4, 13.6, 13.6 Hz), 1.20-1.62 (m, 15H), 1.18
15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.98 (s,
3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 559.3 (M-
17).

Compuesto 19: La solución NaOMe (25% en p/p solución en
MeOH, 7.29 mL, 31.88 mmol) se agregó a una solución del
20 compuesto **18** (1.00 g, 2.12 mmol) en formiato de etilo (5.13
mL, 63.78 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 1.5 h, t-
BuOMe (10 mL) y 12 N (acuoso) HCl (2.66 mL, 31.92 mmol) se
agregaron secuencialmente. Después de agitar durante otros 5
min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de

248

separación, el cual se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua. La capa orgánica se separó, lo cual se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El producto crudo se mezcló con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.22 g, 3.17 mmol),
5 agua (2 mL) y EtOH (35 mL). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 3.5 h, después de lo cual EtOH se removió por evaporación. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se separó, lo cual se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía
10 en gel de sílice (0% hasta 60% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **19** (820 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 496.3 ($M+1$).

Compuesto 20: El cloruro de oxalilo (110 μL , 1.30 mmol) se agregó a una solución del compuesto **19** (195 mg, 0.39 mmol)
15 en CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C , seguido por la adición de cantidad catalítica de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual CH_2Cl_2 se evaporó bajo vacío para dar cloruro de ácido como un sólido de espuma color amarillo ligero. Et_3N (113 μL , 0.81 mmol) y una
20 solución de acethidrazida (50 mg, 0.67 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregaron secuencialmente a una suspensión del cloruro de ácido en éter (4 mL) a 0°C . La reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El EtOAc se agregó luego, y la mezcla cruda se transfirió a un embudo de

249

separación, lo cual se lavó con agua, HCl 1N (acuoso), agua. La capa orgánica se separó, lo cual se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 100% EtOAc en hexanos) para dar producto **20** (215 mg, 99% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.00 (s, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80-2.18 (m, 8H), 1.34-1.74 (m, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16-1.26 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

Compuesto 21 y Compuesto 22: Una suspensión de compuesto **20** (215 mg, 0.39 mmol) y reactivo Lawesson (190 mg, 0.47 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 30 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 65% EtOAc en hexanos) para dar producto **21** (21 mg, 10% de rendimiento) como un sólido de espuma color amarillo ligero: m/z 550.3 (M+1). De la columna, el compuesto **22** (60 mg, 29% de rendimiento) también se obtuvo como un sólido de espuma blanca: m/z 534.3 (M+1).

Compuesto 23: NaOMe (solución 25% en p/p en MeOH, 17 µL, 0.074 mmol) se agregó a una solución del compuesto **21** (33 mg, 0.060 mmol) en MeOH (0.6 mL) a temperatura ambiente. La

280

reacción se calentó luego a 55°C, y se agitó durante 1 h. Después del enfriamiento a 0°C, t-BuOMe y HCl 1 N (acuoso) se agregaron, y se agitaron durante 5 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, el cual se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 45% EtOAc en hexanos) para dar producto **23** (24 mg, 73% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 550.3 (M+1). El compuesto **23** es una mezcla isomérica de formas de cetona y enol.

Compuesto 63274: a una solución del compuesto **23** (23 mg, 0.041 mmol) en DMF (0.3 mL) se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (6.1 mg, 0.021 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La piridina (14 µL, 0.17 mmol) se agregó luego, y la mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, el cual se lavó luego con solución Na₂SO₃ (acuosa) y agua. La capa orgánica se separó, lo cual se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 45% EtOAc en hexanos) para dar producto **63274** (18 mg, 79% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: ¹H RMN (400

251

MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 2.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.89 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H, J= 4.8, 16.4 Hz), 2.29 (dd, 1H, J= 13.6, 16.4 Hz), 2.29 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.94 (dd, 1H, J = 4.8, 13.2 Hz), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); m/z 548.3 (M+1).

Compuesto 24: solución LiAlH₄ (1.0 M en THF, 42 mL, 42 mmol) se agregó a una solución del compuesto **1** (5.0 g, 10.3 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, solución LiAlH₄ (1.0 M en THF, 21 mL, 21 mmol) se agregó nuevamente y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento a 0°C, agua (10 mL) se agregó gota a gota, seguido por la adición de HCl 1N (acuoso) (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El residuo obtenido se mezcló con CH₂Cl₂ (200 mL). El sólido blanco que se precipitó se colectó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) para dar compuesto **24** (500 mg, 10%) como un sólido blanco. El filtrado combinado se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 0% hasta 100% EtOAc en hexanos para dar compuesto **24** adicional (800 mg, 17%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (m, 1H), 3.54 (m, 2H),

252

3.20 (dd, 1H, J= 4.8, 10.8 Hz), 1.98 (m, 1H), 1.12-1.88 (m, 23H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.65-1.10 (m, 3H); m/z 443.3 (M-H₂O-H1), 425.3 (100%, M-2xH₂O+1).

5 **Compuesto 25:** TEMPO (27 mg x 4, 0.17 mmol x 4) y
IPh(OAc)₂ (563 mg x 4, 1.74 mmol x 4) se agregaron a una
mezcla espesa blanca del compuesto **24** (725 mg, 1.59 mmol) en
CH₂Cl₂ (200 mL) y agua (0.1 mL) en 0 h, 2 h, 24 h y 48 h a
temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura
10 ambiente durante 72 h (tiempo de reacción total), la mezcla
de reacción se convirtió en una solución color rosa claro,
que se transfirió luego a un embudo de separación y se lavó
con solución Na₂SO₃ (acuosa). La fase orgánica se separó, se
secó sobre MgSO₄, se filtró, y evaporó. El residuo se
15 purificó por cromatografía en gel de sílice (0% hasta 75%
EtOAc en hexanos) para dar compuesto **25** (560 mg, 77%) como un
sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (d, 1H, J = 1.2
Hz), 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J= 4.8, 11.2 Hz), 2.51 (m,
1H), 0.98-1.87 (m, 23H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s,
20 3H), 0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H),
0.75 (s, 3H), 0.65 (m, 1H); m/z 441.3 (M-H₂O+!), 423.3 (M-
2xH₂O+1).

Compuesto 26: A una suspensión agitada de (Ph₃PCH₂Cl)Cl
(4.224 g, 12.1 mmol) en THF (13 mL) se le agregó una solución

253

de n-BuLi (4.8 mL, 11.64 mmol, 2.5 M en hexanos) gota a gota dentro de 5 minutos a 0°C, seguido por la adición de HMPA (2.4 mL). La reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos y luego Compuesto **25** (1.332 g, 2.90 mmol) en THF (13.0 mL) se
5 agregó dentro de 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se apagó con HCl (1N, 20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó por HCl (1N, 10 mL), NaCl (Sat., 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó
10 por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 10% hasta 30% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **26** (1.2508 g, 87.8%, una mezcla de isómeros E/Z) como un sólido blanco:

Compuesto 27: A una solución agitada de **26** (1.2508 g, 2.55 mmol) en THF (17 mL) se le agregó una solución de MeLi
15 (5.16 mL, 15.44 mmol, 3 M en CH₂(OEt)₂) gota a gota dentro de 1 minuto a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 28 h y se apagó con HCl (1N, 15 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, NaCl (sat.), se secó
20 sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró para dar compuesto **27** (1.0630 g, 91.7%) como un sólido blanco: m/z 437.3 (M-OH).

Compuesto 28: A una mezcla agitada de **27** (881.7 mg, 1.94 mmol), NaOAc (628.6 mg, 4 eq.) en CH₂Cl₂ (40 mL) se le agregó PCC (1.257 g, 3 eq.) en una porción a temperatura ambiente.

284

La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 5 h y se diluyó con una mezcla de solvente de EtOAc/Hexanos (1:1, 50 mL). La mezcla se cargó directamente en una almohadilla de gel de sílice, que se eluyó luego por todas partes con una 5 mezcla de solvente de EtOAc/Hexanos (1:1). El eluido se recolectó y se concentró para dar un producto cristalino incoloro. Este producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 10% hasta 25% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **28** (685 mg, 78.8%) como un sólido 10 blanco: m/z 451.3 (M+1).

Compuesto 29: A una suspensión agitada de **28** (22.0 mg, 0.0488 mmol) en HCO₂Et (0.118 mL, 1.46 mmol) se le agregó una solución de MeONa (0.167 mL, 0.732 mmol, 25% p/p en MeOH) a 0°C. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 15 25 h, se diluyó con TBME (1.4 mL) y se apagó con HCl (0.126 mL, concentrado) seguido por agua (3 mL). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró para dar compuesto **29** como una espuma color 20 amarillo ligero, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto 30: El compuesto **29** se disolvió en EtOH (2.1 mL). A esta solución se le agregaron NH₂OH HCl (5.1 mg, 0.0732 mmol) y H₂O (0.27 mL) a temperatura ambiente. La

255

mezcla se calentó a 60°C durante 18 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles orgánicos se removieron in vacuo. La mezcla restante se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 10% hasta 25% EtOAc en hexanos) para dar **30** (20.8 mg, 89.6% de **6**) como un sólido cristalino incoloro: m/z 476.3 (M+1).

Compuesto 31: A una suspensión agitada de **30** (20.8 mg, 0.0437 mmol) en una mezcla de solvente de MeOH (0.66 mL) y THF (0.11 mL) se le agregó una solución de MeONa (23.8 µL, 0.105 mmol, 25% p/p en MeOH) a 55°C. La mezcla se agitó luego a 55°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con HCl 1N (acuoso) (5 mL). La mezcla se extrajo por EtOAc (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró para dar compuesto **31** como una espuma color amarillo ligero: m/z 476.3 (M-17).

Compuesto 63303: Compuesto **31** se disolvió en benceno (2 mL). A esta solución se le agregó una solución de DDQ (10.4 mg, 0.0458 mmol) en benceno (1 mL) a 85 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 1.5 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó con NaHCO₃ saturado (acuoso) (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso) y salmuera, luego se secó sobre

256

Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un residuo sólido (una mezcla de material de partida y producto deseado), que se disolvió luego en piridina (0.5 mL). A esta solución se le agregaron Ac₂O (50 µL) y DMAP (cat.) a temperatura ambiente.

5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se apagó con NaHCO₃ (sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), HCl (IN), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar una mezcla cruda, que se purificó por

10 cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 10% hasta 25% EtOAc en hexanos) para dar **63303** (8.1 mg, 39.1% de **30**) como un sólido incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.25 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 2.25-2.52 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.78-2.15 (m, 5H), 1.44-1.76 (m, 9H), 1.08-1.36 (m, 2H),

15 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 474.3 (M+1).

Compuesto 32: Compuesto **31** (95 mg, 0.2 mmol) se disolvió en una mezcla de solvente de acetona (3.5 mL) y agua (1.5 mL). A esta solución se le agregaron HgSO₄ (5.9 mg, 0.02

20 mmol) y H₂SO₄ (2 gotas, concentrado) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó con agua (20 mL) y HCl 1 N (acuoso) (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (acuoso), agua, NaHCO₃

257

saturado (acuoso), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y concentró para dar un sólido blanco, que se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 10% hasta 25% EtOAc en hexanos) para dar compuesto **32** (90.3 mg, 91.5%)
5 as a white foam: m/z 494.3 ($M+1$).

Compuesto 63308: El procedimiento descrito para la síntesis de producto **63274** del compuesto **23** se empleó luego para convertir compuesto **32** en producto **TX63308** (36.1 mg, 73.4%) como una espuma blanca: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65
10 (s, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.67 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.44 (dt, 1H, $J=16.4, 4.8$ Hz), 2.35 (dt, 1H, $J=16.0, 13.2$ Hz), 2.16 (s, 3H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.30-1.76 (m, 12H), 1.18-1.29 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 492.3
15 ($M+1$).

Compuesto 63323: El 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0.18 mL, 1.204 mmol) se agregó a una suspensión de compuesto **402-51** (402 mg, 0.814 mmol) en tolueno (5.4 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 min, bromuro de bencilo
20 (0.12 mL, 1.009 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó luego con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl 1 N (acuoso) y salmuera. Los extractos orgánicos se

258

separaron, lo cual se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 20% EtOAc en hexanos) para dar producto **63323** (308 mg, 65% de rendimiento) como un sólido de espuma color amarillo pálido: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 5.21 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 5.07 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 2.84 (m, 1H), 2.47 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J=4.4, 16.0$ Hz), 2.17 (dd, 1H, $J=13.6, 16.0$ Hz), 1.81-1.92 (m, 4H), 1.20-1.72 (m, 12H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.65 (s, 3H); m/z 584.4 (M+1).

Compuesto 63325: $\text{MeONH}_2\text{-HCl}$ (109 mg, 1.305 mmol), agua (0.4 mL) y Et_3N (0.24 mL, 1.722 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución del compuesto **3** (439 mg, 0.857 mmol) en THF (4.2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 40°C durante 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl 1 N (acuoso) y salmuera. Los extractos orgánicos se separaron, lo cual se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% hasta 75% EtOAc en hexanos) para dar producto **63325** (165 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.76 (s,

259

3H), 2.86 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 2.71 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H, J= 4.8, 16.4 Hz), 2.34 (dd, 1H, J = 13.2, 16.4 Hz), 1.91-2.08 (m, 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.18-1.38 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 523.4 (M+1).

Compuesto 63326: Me₂NH (2.0 M solución en THF, 1.23 mL, 2.460 mmol) se agregó a una solución del compuesto **3** (408 mg, 0.797 mmol) en THF (4.1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 40 °C durante 71 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl 1 N (acuoso) y salmuera. Los extractos orgánicos se separaron, lo cual se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 10% hasta 70% EtOAc en hexanos) para dar producto **63326** (254 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.97 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 5H), 1.24- 1.54 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 521.4 (M+1).

Compuesto 33: NH₂OH-HCl (705 mg, 10.145 mmol), NaOAc

260

(1.169 mg, 14.251 mmol) y agua (3.3 mL) se agregaron a una suspensión de compuesto **402-49** (520 mg, 1.020 mmol) en EtOH (9.8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 27 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 20% EtOAc en hexanos) para dar producto **33** (387 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 525.3 (M+1).

Compuesto 34: NaOMe (25 p/p% solución en MeOH, 0.12 mL, 0.525 mmol) se agregó a una solución del compuesto **33** (128 mg, 0.244 mmol) en MeOH (1.2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 55 °C y se agitó durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con t-BuOMe (3 mL) y se enfrió a 0 °C. HCl 1 N (acuoso) (5 mL) se agregó. Después de agitar durante otros 5 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron para dar producto **34** (131 mg) como un sólido blanco: m/z 525.3 (M+1). El compuesto **34** es una

261

mezcla isomérica de formas de cetona C3 y enol.

Compuesto 63295: 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina (40 mg, 0.140 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó a una solución del compuesto **34** (126 mg, 0.240 mmol) en DMF (1.6 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 40 min, la reacción se trató con piridina (40 µL, 0.495 mmol), y se calentó a 55°C durante 7 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó salmuera, y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, solución Na₂SO₃ 10% (acuosa), HCl 1 N (acuoso), y agua. La capa orgánica se separó, lo cual se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 20% EtOAc en hexanos) para dar producto **63295** (34 mg, 27% de rendimiento de **33**) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H, J = 16.8, 4.8 Hz), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.54 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 1.76-2.06 (m, 4H), 1.52-1.74 (m, 6H), 1.04-1.50 (m, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 523.3 (M+1);

Compuesto 35: POCl₃ (0.14 mL, 1.502 mmol) se agregó a una solución del compuesto **33** (200 mg, 0.381 mmol) en piridina (1.9 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar

262

durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL), y se apagó con HCl 1 N (acuoso) (5 mL). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (acuoso) y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 50% EtOAc en hexanos) para dar producto **35** (185 mg, 75% de rendimiento) como un sólido vidrioso descolorido: m/z 525.4 (M+1);

Compuesto 36: NaOMe (solución 25% en p/p en MeOH, 0.17 mL, 0.743 mmol) se agregó a una solución del compuesto **35** (177 mg, 0.337 mmol) en MeOH (1.7 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 55 °C y se agitó durante 4 h. Después del enfriamiento a 0 °C, t-BuOMe y HCl 1 N (acuoso) se agregaron, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se transfirió luego a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con HCl 1 N (acuoso) y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron para dar producto **36** (164 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 525.4 (M+1). El compuesto **36** es una mezcla isomérica de Formas de cetona C3 y enol.

Compuesto 63296: La 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina

263

(53 mg, 0.185 mmol) en DMF (0.8 mL) se agregó a una solución del compuesto **36** (163 mg, 0.311 mmol) en DMF (2.1 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se trató con piridina (50 µL, 0.618 mmol) y se calentó a 55 °C durante 5 23 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó salmuera, y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, solución 10% Na₂SO₃ (acuoso), HCl 1 N (acuoso), y agua, luego se secó sobre 10 Na₂SO₄, se filtró, y concentró para dar producto **63296** (150 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.06 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, J = 14.4, 10.4 Hz), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 1.65-1.87 (m, 3H), 1.19-1.64 (m, 13H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 523.3 (M+1).

Compuesto 37: m-CPBA (77%, 7.04 g, 31.52 mmol) se agregó a una solución del compuesto **402-49** (1.60 g, 3.15 mmol) en 20 CH₂Cl₂ (28 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 8 h, m-CPBA adicional (77%, 3.52 g, 15.71 mmol) se agregó, y la reacción se agitó durante otras 40 h. La solución Na₂SO₃ (acuosa) se agregó luego. Después de otros 10 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de

264

separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con solución NaHCO_3 (acuosa), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 45% EtOAc en hexanos) para dar producto **37** (358 mg, 22% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 526.3 ($M+1$).

Compuesto 38: NaOMe (solución 25% p/p en MeOH, 20 μL , 0.087 mmol) se agregó a una solución del compuesto **37** (38 mg, 0.072 mmol) en MeOH (0.7 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 55 °C, y se agitó durante 2 h. Después del enfriamiento a 0 °C, $t\text{-BuOMe}$ y HCl 1 N (acuoso) se agregaron. La mezcla de reacción se transfirió luego a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 50% EtOAc en hexanos) para dar producto **38** (25 mg, 66% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 526.4 ($M+1$). El compuesto **38** es una mezcla isomérica de formas de cetona C3 y enol.

Compuesto 63263: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (6.9 mg, 0.024 mmol) en DMF (0.2 mL) se agregó a una solución del compuesto **38** (25 mg, 0.048 mmol) en

265

DMF (0.8 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se trató con piridina (12 µL, 0.15 mmol), y se calentó a 55°C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó luego con solución Na₂SO₃ (acuosa), HCl 1N (acuoso) y agua. El extracto orgánico se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 45% EtOAc en hexanos) para dar producto **63263** (18 mg) como un sólido de espuma blanca:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 4.95 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.37 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.77 (d, 1H, J= 10.4 Hz), 1.44-1.74 (m, 8H), 1.20-1.41 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 524.3 (M+1).

Compuesto 39: LiAlH₄ (2.0 M en THF, 48 µL, 0.096 mmol) se agregó a una solución del compuesto **37** (50 mg, 0.095 mmol) en THF (0.95 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 40 min, la reacción se apagó al agregar agua (1 mL) cuidadosamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N (acuoso), y agua, se secaron sobre

266

MgSO₄, se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 40% EtOAc en hexanos) para dar producto **39** (31 mg, 62% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 528.3 (M+1). La configuración estereoquímica de C12 no se asignó.

Compuesto 40: NaOMe (solución 25% p/p en MeOH, 16 µL, 0.070 mmol) se agregó a una solución del compuesto **39** (30 mg, 0.057 mmol) en MeOH (0.6 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego a 55°C, y se agitó durante 2 h. Después del enfriamiento a 0°C, t-BuOMe y HCl 1 N (acuoso) se agregaron. La mezcla de reacción se transfirió luego a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 40% EtOAc en hexanos) para dar producto **40** (25 mg, 83% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 510.3 (M-18+1). El compuesto **40** es una mezcla isomérica de formas de cetona C3 y enol. La configuración estereoquímica de C12 no se asignó.

Compuesto 63289: La 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina (6.8 mg, 0.024 mmol) se agregó a una solución del compuesto **40** (25 mg, 0.047 mmol) en DMF (0.47 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se trató con piridina

267

(12 μ L, 0.15 mmol), y se calentó a 55 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó luego con solución Na_2SO_3 (acuosa), HCl 1N (acuoso) y agua. El extracto orgánico se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% hasta 40% EtOAc en hexanos) para dar producto parcialmente purificado **63289** (16 mg), que se purificó nuevamente por placa TLC preparativa (gel de sílice, eluido con EtOAc 8% en hexanos) para dar producto **63289** (10 mg, 40% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.71 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 1.21-1.96 (m, 18H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 508.3 (M-18+1). La configuración estereoquímica de C12 no se asignó.

Ejemplo 4- Absorción de 404-02 en CNS y Pulmones de Monos

20 **Concentraciones de plasma después de la dosificación oral:** El compuesto **404-02** muestra alta absorción en el CNS y pulmón en monos después de la dosificación oral: 2 machos y 2 hembras de monos cinomolgos se administraron 404-02 a 0.5, 5, 25 o 75 mg/kg/día dosis por medio de sonda oral. Las dosis se

268

prepararon en aceite de ajonjolí e individualizaron al peso corporal en el día de dosificación. La sangre se elaboró antes de dosificar y en 1, 2, 4, 8 y 24 horas posterior a la dosis en los días 1 y 12. Las muestras de sangre se
5 colectaron de la vena/arteria femoral para la determinación de concentraciones de plasma 404-02. La sangre se colocó en tubos que contienen K3EDTA y almacenó en hielo hasta la centrifugación a temperatura ambiente. El plasma aislado se transfirió a crioviales y almacenó a -80°C hasta el
10 procesamiento de la muestra y análisis CL-EM/EM. Las curvas estándar de plasma extraídas se prepararon de nuevas soluciones de reserva y analizaron antes de estudiar las muestras. El resumen de los resultados se muestra en las Tablas 2a y 2b.

15 Las estimaciones de parámetros farmacocinéticos medios de población se obtuvieron al realizar análisis no compartimentales de los datos de concentración contra tiempo de plasma 404-02 usando software WinNonlin™ versión 5.2. A través del rango de dosis investigado, 404-02 demostró
20 cinéticos dependientes de dosis con eliminación oral incrementada (Cl/F), acortamiento recíproco de vida media de eliminación ($T_{1/2}$) y un volumen aparente incrementado de distribución (V_z/F) con dosis incrementada. Un incremento de 1.6 veces en el área bajo la curva de concentración contra

26a

tiempo durante 24 horas (AUC_{0-24hr}) se observó en el nivel de dosis 75 mg/kg después de 12 días de dosificación comparada con el AUC correspondiente en el día 1. La acumulación no se observó en cualquiera de los otros niveles de dosis. La
5 concentración de plasma máxima media observada (C_{max}) para los grupos de dosis 0.5, 5, 25 y 75 mg/kg/día en el día 12 fueron 4.6, 12.7, 17.5 y 48.6 nM 404-02, respectivamente.

La Tabla 2a muestra la farmacocinética de plasma de la media de población de 404-02 en mono cinomolgo en el día 1 de
10 estudio (n=4). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos usando análisis no compartimentales, versión WinNonlin™ 5.2.

Tabla 2a: Farmacocinéticos de Plasma del Día 1 de 404-02:

15

Dosis (mg/kg/d)	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (ng/mL) ± SEM	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (nM) ± SEM
0.5	1.95 ± 0.35	3.4 ± 0.61
5	10.1 ± 3.8	17.6 ± 6.6
25	16.8 ± 1.3	29.3 ± 2.3
75	19.4 ± 2.7	33.8 ± 4.7

20 La Tabla 2b muestra la farmacocinética de plasma de la media de población de 404-02 en mono cinomolgo en el día 12 del estudio (n=4). Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron usando análisis no compartimentales usando software WinNonlin™ versión 5.2.

270

Tabla 2b: Farmacocinética de Plasma del Día 12 de 404-02:

Dosis (mg/kg/d)	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (ng/mL) ± SEM	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (nM) ± SEM
0.5	2.65 ± 0.6	4.6 ± 1.0
5	7.3 ± 1.7	12.7 ± 2.9
25	10.0 ± 3.7	17.5 ± 6.4
75	28.0 ± 12.2	48.6 ± 12.2

Concentraciones de CNS y pulmón después de la dosificación oral: A 2 machos y 2 hembras de monos cinomolgos se les administraron 404-02 en dosis por medio de sonda oral 0.5, 5, 25 o 75 mg/kg/día, además de además de un grupo control (sin tratamiento) con 2 animales por sexo. Los animales se sacrificaron aproximadamente 3 horas después de la dosificación en el día 15 después de la cosecha de tejidos de cerebro y pulmón. Cada muestra colectada se enjuagó en solución salina amortiguada con fosfato isotónico 1x y manchado en seco antes de pesar. Las rebanadas de tejido cosechado se transfirieron a crioviales y almacenaron a -80°C hasta el procesamiento y análisis CL-EM/EM. Las curvas estándar se derivaron para 404-02 en homogeneizados de estos tejidos y se usaron para cuantificar las muestras del día 15.

La concentración de 404-02 necesaria para producción de supresión de óxido nítrico (NO) 50% en macrófagos estimulados con interferon-gama es aproximadamente 45 nM. Como se

271

desprende por los datos, 0.5 mg/kg administrados oralmente como la dosis más baja en este estudio para 15 días resultan en una concentración CN 404-02 media de 2,162 nM, que excede marcadamente el valor IC_{50} para la producción NO in vitro. La penetración CNS proporciona un gran margen terapéutico en todas las dosis probadas (Tabla 2c). Por ejemplo, las concentraciones CNS 404-02 medias después de la administración de 0.5, 5, 25 y 75 mg/kg/día 404-02 indica un exceso de 48-, 44-, 37- y 75- veces comparado con la dosis necesaria para suprimir inflamación in vitro. Para comparación, la exposición de tejido de pulmón 404-02 media en 75 mg/kg/día 404-02 mostró un incremento de 133- veces (Tabla 2d). La disposición sin alinear de 404-02 en tejido de CNS y pulmón se observó lo que sugiere **404-02** se toma por mecanismos saturables para transporte a través de membranas y/o enlace intracelular. Además, las concentraciones de 404-02 en tejido CNS y pulmón de mono exceden los niveles de plasma. La Tabla 2c muestra la exposición de tejido CNS de mono cinomolgo 404-02 de media de población en el día 15. La Tabla 2d muestra el contenido de tejido de pulmón de mono cinomolgo 404-02 de media de población en el día 15.

272

Tabla 2c: Día 15 Contenido/Concentración de Tejido de CNS de 404-02:

Dosis (mg/kg/día)	Contenido de Tejido CNS 404-02 Medio (ng/g) ± SEM	Concentración de Tejido CNS 404-02 Medio (nM)* ± SEM
0.5	1198 ± 712	2087 ± 1239
5	1090 ± 564	1900 ± 982
25	930 ± 352	1618 ± 612
75	1898 ± 496	3305 ± 864

* Conversión con base en el supuesto de que la densidad de tejido es igual a agua, 1 g/mL.

Tabla 2d: Día 15 Contenido/Concentración de Tejido de Pulmón de 404-02:

Nivel de Dosis (mg/kg/día)	Contenido de Tejido de Pulmón 404-02 Medio (ng/g) ± SEM	Concentración de Tejido de Pulmón 404-02 Medio (nM)* ± SEM
0.5	705 ± 292	1227 ± 508
5	24 ± 15	55 ± 27
25	141 ± 50	246 ± 87
75	3405 ± 824	5929 ± 1435

Ejemplo 5 - Absorción de 404-02 en CNS y Pulmones de Ratas

El compuesto 404-02 alcanza altas concentraciones en el pulmón y CNS de ratas después de la dosificación oral: Para evaluar parámetros farmacocinéticos básicos después de la

273

dosificación oral, 9 machos y 9 hembras de ratas Sprague Dawley (SD) se administraron 404-02 en dosis de 1, 10 o 50 mg/kg por medio de sonda oral. Las dosis se prepararon en aceite de ajonjolí e individualizaron a peso corporal en el día de dosificación. La sangre se sacó en 0, 1, 2, 4, 8 y 24 horas posteriores a la dosis en los días 1 y 15. La sangre se colectó del seno orbital después de inhalación de dióxido de carbono/oxígeno para la determinación de concentraciones de plasma 404-02. El plasma se transfirió a crioviales y almacenó en -80°C hasta el procesamiento y análisis CL-EM/EM. El resumen de los resultados para el Día 1 y Día 15 se muestra en las Tablas 2a y 2b, respectivamente. Una curva estándar se derivó para 404-02 en plasma de rata, y la cuantificación de resultados experimentales se basó en esta curva estándar.

La Tabla 3a muestra la farmacocinética de plasma de media de población de 404-02 en ratas SD en el día 1 del estudio (n=9/sexo/nivel de dosis). Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron usando análisis no compartimentales, WinNonlinTM versión 5.2.

274

Tabla 3a: Día 1 de Parámetros Farmacocinéticos

	Dosis (mg/kg/día)	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (ng/mL) ± SEM	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (nM) ± SEM
	1	3.3 ± 0.65	5.7 ± 1.1
5	10	66 ± 16.5	116 ± 28.7
	50	713 ± 98.2	1241 ± 171

La Tabla 3b muestra la farmacocinética de plasma de la media de población de 404-02 en ratas SD en el día 15 del estudio (n=9/sexo/nivel de dosis). Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron usando análisis no compartimentales, WinNonlinTM versión 5.2.

Tabla 3b: Día 15 de Parámetros Farmacocinéticos:

15	Dosis (mg/kg/día)	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (ng/mL) ± SEM	Concentración de Plasma 404-02 Máxima Media (nM) ± SEM
	1	6.3 ± 0.9	11.0 ± 1.6
	10	144 ± 24.3	210 ± 42.3
	50	1129 ± 114	1966 ± 199

Para examinar concentraciones de tejido después de la dosificación oral, a 5 machos y 5 hembras de ratas Sprague Dawley (SD) se les administraron 404-02 en 1, 10, 50 o 150 mg/kg/día por medio de sonda oral. Las dosis se prepararon en aceite de ajonjolí e individualizaron a peso corporal en el día de dosificación. Los animales se sacrificaron 3 horas

278

posterior a la dosis en el día 15 del estudio después de la cosecha de especímenes de cerebro y pulmón. Cada muestra colectada se enjuagó en solución salina amortiguada con fosfato isotónico 1x y manchó en seco antes de pesar. Las rebanadas de tejido se transfirieron a crioviales y almacenaron a -80°C hasta el procesamiento y análisis CL-EM/EM. El resumen de los resultados para muestras de CNS y pulmón se muestran en las Tablas 3c y 3d, respectivamente. Las curvas estándar se derivaron para 404-02 en estos tejidos.

Tabla 3c: Contenido de Tejido CNS 404-02 de Media de Población en Ratas SD en el Día 15.

Dosis (mg/kg/día)	Contenido de Tejido CNS 404-02 Medio (ng/g = ng/mL)* ± SEM	Concentración de Tejido CNS 404-02 Media (nM) ± SEM
1	29 ± 6.8	51 ± 11.8
10	421 ± 99	733 ± 173
50	750 ± 108	1306 ± 188
150	640 ± 82	1114 ± 143

* Conversión con base en el supuesto de que la densidad de tejido es igual a agua, 1 g/mL.

276

Tabla 3d: Contenido de Tejido de Pulmón 404-02 de Media de Población en Ratas SD en el Día 15.

5

Dosis (mg/kg/día)	Contenido de Tejido de Pulmón dh404 Medio (ng/g = ng/mL)* ± SEM	Concentración de Tejido de Pulmón dh404 Media (nM) ± SEM
1	558 ± 123	972 ± 215
10	4032 ± 928	7020 ± 1616
50	7165 ± 1221	12474 ± 2126
150	9719 ± 1643	16921 ± 2860

* Conversión con base en el supuesto de que la densidad de
10 tejido es igual a agua, 1 g/mL.

Ejemplo 6 - Comparación de Toxicidad en Roedores entre 402 y
402-02

Un estudio se realizó en ratas Sprague Dawley usando tanto 402
15 como 402-02. Los animales se dosificaron oralmente una vez al día
durante 7 días. El grupo 402 de dosis bajas tenía elevados niveles de
bilirrubina total y GGT así como aumento de peso suprimido. Los
animales de dosis alta que se trataron con 402 se sacrificaron todos
in extremis el Día 6 antes de la finalización del estudio. Los niveles
20 de GGT y bilirrubina total se elevaron en estos animales también. Sin
embargo, ninguna toxicidad según lo evaluado por las observaciones
clínicas, aumento de peso, GGT, y bilirrubina total se observó en
cualquier animal tratado con **402-02** (Tabla 4). En un segundo estudio
que implica administración oral a ratas Sprague-Dawley durante 14

277

días, 402-02, niveles de sangre comparables alcanzados a la de 402. Sin embargo, ninguna toxicidad importante se observó según lo evaluado por la pérdida de peso, observaciones clínicas, y elevaciones de GGT y bilirrubina total relativos a controles en dosis hasta 1,500 mg/m /día durante 14 días, que es 50 veces mayor que el MTD de RTA 402 en esta especie (Tabla T).

Tabla 4: Comparación de Compuestos 402-02 y 402 para Toxicidad de Roedores

Punto de tiempo/Nivel de Dosis	Sobrevivencia	Peso vs Control	GGT (U/L)	Bilirrubina Total (mg/dL)
Estudio Día 7 – Formas Cristalinas de 402 y 402-02				
Control de Vehículo	4/4 (100%)	100%	< 5	0.13
402 - 60 mg/m ² / día	4/4 (100%)	35%	8.7	0.25
402 - 180 mg/m ² / día	0/4 (0%)	NA	5.0	0.78
402-02 - 60 mg/m ² / día	4/4 (100%)	106%	< 5	0.20
402-02 - 180 mg/m ² / día	4/4 (100%)	132%	< 5	0.20
Estudio Día 14 – Forma Cristalina de 402-02				
Control de Vehículo	10/10 (100%)	100%	< 5	0.20
402-02 - 60 mg/m ² / día	10/10 (100%)	95%	< 5	0.24
402-02 - 180 mg/m ² / día	5/5 (100%)	102%	< 5	0.22
402-02 - 600 mg/m ² / día	5/5 (100%)	96%	< 5	0.20
402-02 - 1,500 mg/m ² / día	5/5 (100%)	105%	< 5	0.20

2x8

Ejemplo 7 - Comparación de Toxicidad en Ratones

En este estudio, seis compuestos (401, 402, 404, 401-2, 402-2, y 404-2) se evaluaron para toxicidad en ratones en un estudio de 14 días. Cada compuesto se formuló en aceite de ajonjolí y se administró diariamente por sonda oral en dosis de 10, 50, 100, o 250 mg/kg (n = 4 por grupo). En dosis mayores (arriba de 10 mg/kg/día) tanto 401 como 402 causados en al menos 50% de mortalidad; 404 fue no tóxico. En contraste, no se observó mortalidad en los grupos 402-2 y 404-2 y solamente la dosis más alta de 401-02 causó cualquier letalidad (Tabla 5). Las mediciones de peso corporal (FIGS. 29-31) fueron consistentes con las observaciones de mortalidad. Las dos más altas dosis de 401 y 402 fueron letales dentro de 4 días, en contraste con los efectos de 401-2 y 402-2.

279

Tabla 5: Observaciones de Mortalidad en Estudios de Toxicidad Día 14

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Horario	N	Número de Muertes	Comentarios
1	vehículo		QD×14, D1-14	4	0	
2	401	10	QD×14, D1-14	4	0	
3	401	50	QD×14, D1-14	4	2	
4	401	100	QD×14, D1-14	4	4	
5	401	250	QD×14, D1-14	4	4	
6	401-02	10	QD×14, D1-14	4	0	
7	401-02	50	QD×14, D1-14	4	1*	* Debido a lesión por sonda
8	401-02	100	QD×14, D1-14	4	0	
9	401-02	250	QD×14, D1-14	4	1	Sacrificados debido a ingravidez en el Día 11
10	402	10	QD×14, D1-14	4	0	
11	402	50	QD×14, D1-14	4	4	
12	402	100	QD×14, D1-14	4	4	
13	402	250	QD×14, D1-14	4	4	
14	402-02	10	QD×14, D1-14	4	0	
15	402-02	50	QD×14, ID1-14	4	0	
15	402-02	100	QD×14, D1-14	4	0	
17	402-02	250	QD×14, D1-14	4	0	
18	404	10	QD×14, D1-14	4	0	
19	404	50	QD×14, D1-14	4	0	
20	404	100	QD×14, D1-14	4	0	
21	404	250	QD×14, D1-14	4	0	
22	404-02	10	QD×14, D1-14	4	0	

280

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Horario	N	Número de Muertes	Comentarios
23	404-02	50	QD×14, D1-14	4	0	
22	404-02	100	QD×14, D1-14	4	0	
23	404-02	250	QD×14, D1-14	4	0	

5

En un segundo experimento, seis compuestos adicionales diferentes solamente en la saturación o no saturación del anillo C se probaron para toxicidad en ratones por administración oral diaria durante 9 días, usando aceite de ajonjolí como el vehículo. En este estudio, no se observó toxicidad importante. Las muertes de dos animales se atribuyeron a errores de la sonda durante la administración del artículo de prueba. No se observaron diferencias importantes en el peso en ningún grupo comparado con los controles tratados por vehículo. Los resultados se resumen en la Tabla 6 abajo. Como con compuestos 402-2, 401-2 y 404-2 de arriba, los compuestos con saturación en el anillo C consistentemente muestran baja toxicidad en roedores. Los compuestos que carecen de saturación en el anillo C muestran toxicidad en roedores importante en algunos casos (por ejemplo, 401 y 402). Previsiblemente la baja toxicidad en roedores proporciona una ventaja ya que la alta toxicidad en roedores puede ser una complicación importante en llevar a cabo estudios

10

15

20

281

pre-clínicos necesarios para el desarrollo y registro de compuestos terapéuticos para usar en humanos o animales no humanos.

5 **Tabla 6: Resultados de Toxicidad de Ratón Adicionales.**

10

15

20

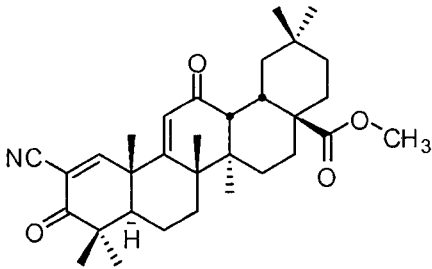
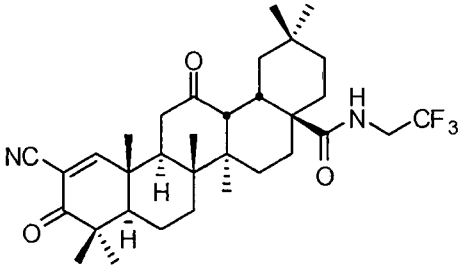
Compuesto	Dosis (por día, p.o.)	Mortalidad
63112	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	0/5
	30 mg/kg	1/5
63323	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	0/5
	30 mg/kg	0/5
63324	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	0/5
	30 mg/kg	0/5
63325	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	0/5
	30 mg/kg	0/5
63166	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	0/5
	30 mg/kg	0/5
63326	3 mg/kg	0/5
	10 mg/kg	1/5
	30 mg/kg	0/5

282

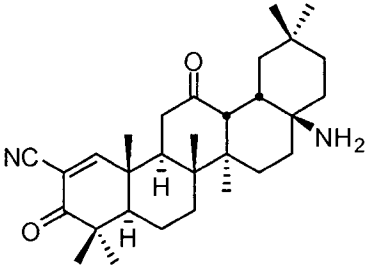
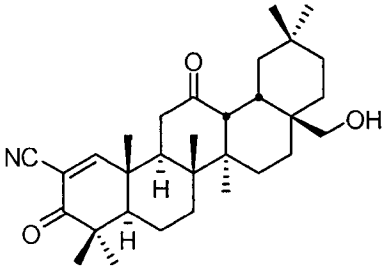
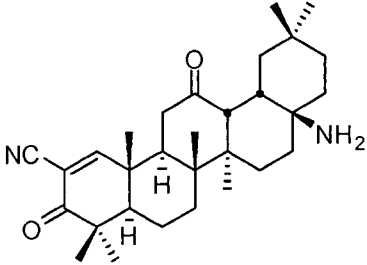
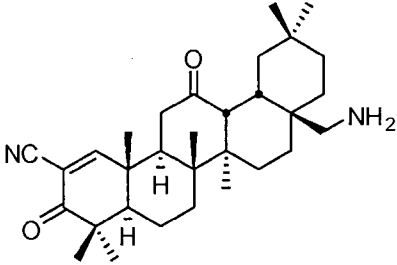
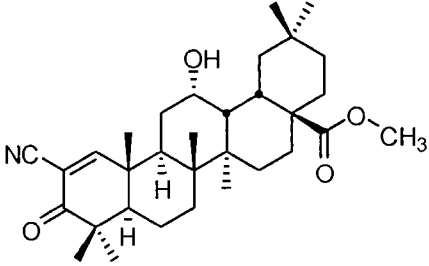
Ejemplo 8 - Solubilidad Acuosa de Derivados de Ácido Oleanólico

La solubilidad acuosa de los compuestos mostrados aquí se determinó usando los procedimientos resumidos en el

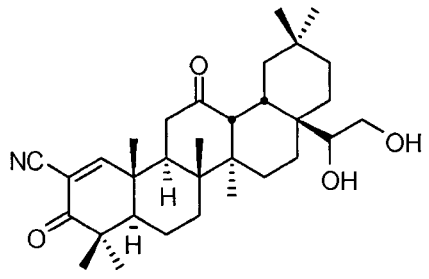
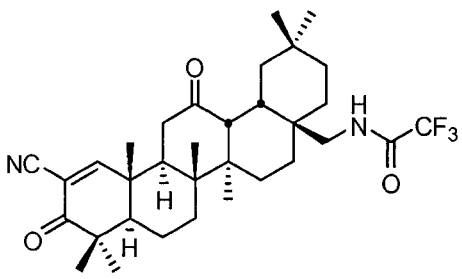
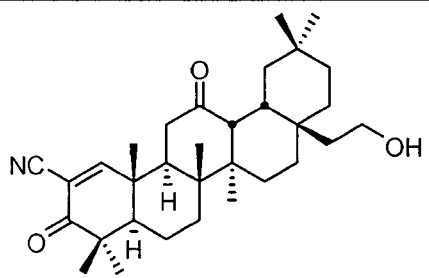
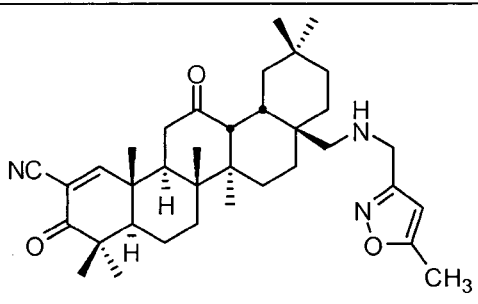
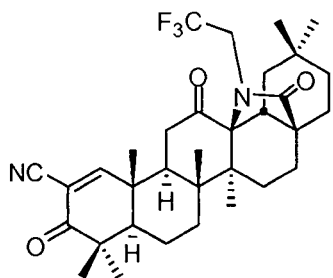
5 Ejemplo 1.

Compuesto de los ID	Estructura	Solubilidad Acuosa (µM)
63097 (402)		1.46
63102 (dh404)		0.06

283

Compuesto de los ID	Estructura	Solubilidad Acuosa (μM)
63198		163.6
63202		1.89
63208		9.49
63214		112.2
63219		13.58

284

Compuesto de los ID	Estructura	Solubilidad Acuosa (μM)
63221		8.78
63226		0.71
63231		1.23
63232		0.75
63237		5.16

285

Todos los métodos descritos y reivindicados en la presente se pueden hacer y ejecutar sin experimentación indebida a la luz de la presente descripción. Mientras que las composiciones y métodos de esta invención se han descrito
5 en términos de modalidades preferidas, será evidente para aquellos de experiencia en la técnica que se pueden aplicar variaciones a los métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en la presente sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más
10 específicamente, será evidente que ciertos agentes que se relacionan ambos químicamente y fisiológicamente pueden ser sustituidos por los agentes descritos en la presente mientras que se pueden alcanzar los mismos o similares resultados. Todos los sustitutos y modificaciones similares evidentes
15 para aquellos expertos en la técnica se consideran que están dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención como se define por las reivindicaciones anexas.

286

REFERENCIAS

Las siguientes referencias, y aquellas enlistadas en el Apéndice, en la medida en que proporcionen procedimientos ejemplares u otros detalles complementarios a aquellos
5 establecidos en la presente, se incorporan específicamente en la presente como referencia.

Patente de E.U.A. 5,443,826

Patente de E.U.A. 5,599,795

Patente de E.U.A. 6,025,395

10 Patente de E.U.A. 6,974,801

Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/046,342

Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/046,352

Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/046,363

Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/046,366

15 Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/111,269

Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/111,294

Publicación de Patente de E.U.A. 2009/0060873

Serie de E.U.A. No. 12/352,473

Serie de E.U.A. No. 12/151,425

20 Solicitudes de Patentes de E.U.A. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Krai, Jr., Patrick M. O'Brian and Melean Visnick, titulada "Natural Products Including an Anti-inflammatory Pharmacore and Methods of Use," presentada el 20 de abril 2009.

287

Solicitudes de Patentes de E.U.A. por Eric Anderson, Xin Jiang and Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17," presentada el 20 de abril de 2009.

5 Solicitudes de Patentes de E.U.A. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid," presentada el 20 de abril 2009.

10 Solicitudes de Patentes de E.U.A. por Xin Jiang, Xioafeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick titulada, "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives," presentada el 20 de abril de 2009.

15 Abraham and Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1): 1-25, 2005.

Adult Treatment Panel III, or ATP III

Ahmad et al, *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.

Ahmad et al, *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.

20 Akiyama et al, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.

Angulo et al, *Eur. J. Immunol*, 30:1263-1271, 2000.

Araujo et al, *J. Immunol*, 171(3): 1572-1580, 2003.

Arend and Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.

288

- Arend et al, *Annu. Rev. Immunol*, 16:27-55, 1998.
- Autenrieth et al, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- Bach, *Hum. Immunol*, 67(6):430-432, 2006
- Bagasra et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-
 5 12045, 1995.
- Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- Beal, *Curr. Opin. Neurobiol*, 6:661-666, 1996.
- Bendzen et al, *Scand. J. Rheumatol*, 28:599-606, 1988.
- Blumberg et al, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.
- 10 Botoman et al, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- Brandt et al, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- Braun et al, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- Brewerton et al, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.
- Brewerton et al, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.
- 15 Bronte et al, *Trends Immunol*, 24:302-306, 2003.
- Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol*, 23:2840-2855, 2005.
- Brynskov et al, *N. Engl. J. Med*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger and Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.
- Cai et al, *Nat. Med.*, 11 (2): 183- 190, 2005.
- 20 Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin et
 al (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann et al, *Gut.*, 24(12): 1135-1140, 1983.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3): 171-181
 2006.

284

- Chomarat et al, *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.
- Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell et al, *Mol Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- Culver et al, *Science*, 256:1550-1552, 1992.
- 5 de Waal et al, *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.
- Dickerson et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.
- Dinareello, *Int. Rev. Immunol*, 16:457-499, 1998.
- Dinkova-Kostova et al, *Proc Natl Acad Sci USA*,
 10 102(12):4584-4589, 2005.
- Dionne et al, *Clin. Exp. Immunol*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran et al, *J. Rheumatol*, 30(2):316-320, 2003.
- Drossman et al, *Dig. Dis. Sci*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman et al, *Gastroenterol*, 112(6):2120-2137, 1997.
- 15 Dudhgaonkar et al, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eikelenboom et al, *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi et al, *Clin. Exp. Immunol*, 96(1):146-151, 1994.
- Everhart et al, *Gastroenterol*, 100(4):998-1005, 1991.
- Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- 20 Feldtkeller et al, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein et al, *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fujikawa et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.
- Funakoshi et al, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.

290

- Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- Gehrmann et al, *Glia*, 15(2): 141-151, 1995.
- Genain and Nauser, *J. Mol Med.*, 75:187-197, 1997.
- Gladman et al, *Br. J. Rheumatol*, 22:675-679, 1995.
- 5 Gladman et al, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman et al, *Kidney Int.*, 72(8): 945 -953, 2007.
- Grachev et al., *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten et al, *Cell*, 118:285-296, 2004.
- 10 Griffin et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.
- Guilherme et al, *Nat. Rev. Mol Cell Biol*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee et al, *Gut*, 44(3):400-406., 1999.
- 15 Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (Stahl & Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- 20 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hannum et al, *Nature*, 343:336-340, 1990.
- Hanson et al, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

291

- Hansson et al, *Annu. Rev. Pathol Mech Dis.*, 1: 297-329, 2006.
- Harrison and Symmons et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.
- 5 Harrison et al, *J. Rheumatol*, 25(12):2324-2330, 1998.
- Hart et al, *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- Hohler et al, *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.
- Hohler et al, *J. Invest. Dermatol*, 109:562-565, 1997.
- Honda et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 10 2002.
- Honda et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.
- Honda et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- 15 Honda et al, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.
- Honda et al, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med*, 344(24): 1846-1850, 2001.
- Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- 20 Ishikawa et al, *Circulation*, 104(15): 1831-1836, 2001.
- Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol Exp. Neurol*, 60(6):647-657, 2001.
- Jacob et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.

292

- Jailwala et al, *Ann. Intern. Med.*, 133(2): 136-147, 2000.
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol*, 10(5):459-467, 1998.
- Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- 5 Jones et al, *Br. J. Rheumatol*, 33(9):834-839, 1994.
- Jonsson et al, *Br. J. Rheumatol*, 32(7):578-581 1993.
- Jonsson et al., *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.
- Jonsson et al, *Trends Immunol*, 22(12):653-654, 2001.
- Kahle et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- 10 Kaltschmidt et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.
- Kawakami et al , *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kellow and Phillips, *Gastroenterol*, 92(6):1885-1893, 1987.
- 15 Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2): 117-126, 2007.
- Khan et al, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.
- Khan et al, *Toxicol. Applied Pharmacol*, 103:482-490, 1990.
- 20 Kortylewski et al, *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.
- Kotake et al, *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.
- Kotzin and O'Dell, In: *Samler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank et al. (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.

293

- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- Kruger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.
- 5 Lahesmaa et al., *J. Immunol*, 148:3079-3085, 1992.
- Lee et al, *GHa.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz et al, *Mol Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby et al, *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.
- Lipsky, In: *Harrison's principles of internal medicine*,
10 Fauci et al.(Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888,
1998.
- Liu et al, *FASEB J*, 20(2):207-216, 2006.
- Lo et al, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- Lugering et al, *Ital J. Gastroenterol. Hepatol*,
15 30(3):338-344, 1998.
- Lynn and Friedman, *N Engl. J. Med.*, 329(26): 1940-1945,
1993.
- Macatonia et al, *J. Immunol*, 150:3755-3765, 1993.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,
20 Mechanisms, and Structure, 2007.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,
Mechanisms, and Structure (March's Advanced Organic
Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.
- Marsal et al, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.

294

- Mazur et al, *Cell Microbiol*, 9(7):1683-94, 2007.
- Mazzoni et al, *J. Immunol*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon et al, *Gut*, 42(2) :214-219, 1998.
- McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-
5 218, 1995.
- McGeer et al, *Neurology*, 19:331-338, 1996.
- McGonagle et al, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- McGonagle et al, *Curr. Opin. Rheumatol*, 11:244-250,
1999.
- 10 Mclver et al, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease et al, *Lancet*, 356:385-390, 2000.
- Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338,
1996.
- Mertz et al, *Gastroenterol*, 118(5):842-848, 2000.
- 15 Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.
- Moll and Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- Morris et al, *J. Mol Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*,
172(6):660-670, 2005.
- 20 Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-
16, 2002.
- Nath et al, *Neurology*, 66(1): 149-150, 2006.
- National Institutes of Health, NIH Publication No. 01-
3670, 2001.

- Neal et al, *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- Nielen et al, *Arthritis Rheum.*, 50(2): 380-386, 2004.
- Ohnishi et al, *Int. Immunol*, 6:817-830, 1994.
- 5 Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Partsch et al, *Br. J. Rheumatol*, 24:518-523, 1997.
- Pica et al, *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4,
2000.
- Pimentel et al, *Am. J. Gastroenterol*, 95(12):3503-3506,
10 2000.
- Pociot et al, *Scand. J. Immunol*, 42(4):501-504, 1995.
- Prieur et al, *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.
- Rajakariar et al, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*,
104(52):20979-84, 2007.
- 15 Rantapaa-Dahlqvist et al, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-
2749, 2003.
- Reimund et al, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150,
1998.
- Ribbens et al, *Eur. Citoquina Netw.*, 11:669-676, 2000.
- 20 Rogers et al, *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- Rogler and Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- Rooney et al, *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.
- Ross et al, *Nutr. Neurosci*, 6(5):277-81, 2003.
- Rostom et al, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.

- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5): 1247-1257, 2000.
- Ruster et al, *Scand. J. Rheumatol*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti et al, *Curr Neurovasc Res.* 2(2): 103-111, 2005.
- 5 Saiki et al, *Scand. J. Gastroenterol*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- Salomonsson et al, *Scand. J. Immunol*, 55(4):336-342, 10 2002.
- Salvarani et al, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- Salvemini et al, *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- Sandler, *Gastroenterol*, 99(2):409-415, 1990.
- 15 Sarchielli et al, *Cephalalgia*, 26(9): 1071-1079, 2006.
- Satoh et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schellekens et al, *Arthritis Rheum.*, 43(1): 155-163, 2000.
- 20 Schlaak et al., *Clin. Exp. Rheumatol*, 14:155-162, 1996.
- Schlaak et al, *Eur. J. Immunol*, 22:2771-2776, 1992.
- Schlosstein et al, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- Schulz et al, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

297

- Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.
- Simon et al, *Clin. Exp. Immunol*, 94:122-126, 1993.
- Simon et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-8566, 1994.
- 5 Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 36:83-106, 1996.
- Sinha et al, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack et al, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- Stewart et al, *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- 10 Strejan et al, *J. Neuroimmunol*, 7:27, 1984.
- Szabo et al, *Nature Rev. Drug Disc*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi et al, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Talley et al, *Gastroenterol*, 109(6):1736-1741, 1995.
- Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-
15 F36, 1996.
- Targan et al, *N Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH
20 Publication No. 01-3670.
- Touzani et al, *J. Neuroimmunol*, 100(1-2):203-215, 1999.
- Tumlin et al, *Am. J. Cardiol*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16,

298

- 2001.
- van Dullemen et al., Gastroenterol, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezaand and Verspaget, Drugs, 56(3):299-305, 1998.
- 5 Vazquez et al, J. Virol, 79(7):4479-91, 2005.
- Vodovotz et al, In; Handbook of Experimental Immunology, Volumes I-IV, 1996.
- Wardle, Nephrol. Dial. Transplant., 16(9):1764-8, 2001.
- Warrington et al, Arthritis and Rheumatism, 44:13-20, 10 2001.
- Weyand and Goronzy, Ann. NY Acad. Sci., 987:140-149, 2003.
- Whitecabeza et al, Gastroenterol, 98(5 Pt 1): 1187-1192, 1990.
- 15 Williams et al, Clin. Neurosci, 2(3-4):229-245, 1994.
- Wordsworth, In: Genes and Arthritis, Brit. Medical Bulletin, 51: 249-266, 1995. Wright, Ann. Rheum. Dis., 15:348-356, 1956.
- Wright, Clin. Orthop. Related Res., 143:8-14, 1979.
- 20 Xanthou et al, Arthritis Rheum., 44(2):408-418, 2001.
- Yates et al, Cancer Res., 66(4): 2488-2494, 2006.
- Yin et al, Arthritis Rheum., 40:1788-1797, 1997. Yin et al, Rheumatology, 38:1058-1067, 1999.
- Yoh et al, Kidney Int., 60(4): 1343-1353, 2001.

299

Yu et al, Nat. Rev. Immunol, 7:41-51, 2007.

Zhou et al, Am. J. Pathol, 166(1):27-37, 2005.

Zhou et al, Cancer Sci., 98:882-889, 2007. Zingarelli et al, J. Immunol, 171(12):6827-6837, 2003.

300

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

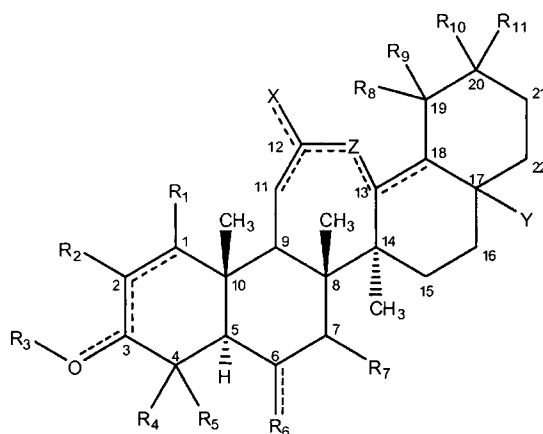
Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

10



caracterizado porque:

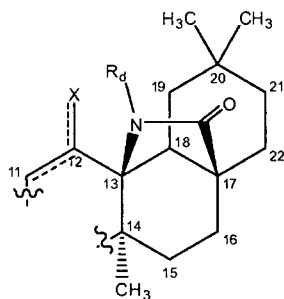
15 Y es ciano, heteroarilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12) sustituido, o -C(O)R_a, además en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido, sililo o mercapto; alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12), aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12),
 20 heteroaralquilo_(c≤12), alcoxi_(c≤12), alquenoil-oxo_(c≤12), alquinoiloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12), aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12), aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12), alcóxiamino_(c≤12),

301

alquenilamino_(C≤12), alquinilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12),
 aralquilamino_(C≤12), heteroarilamino_(C≤12), heteroaralquil-
 amino_(C≤12), alquilsulfonilamino_(C≤12), amido_(C≤12), alquiltio_(C≤12),
 alqueniltio_(C≤12), alquiniltio_(C≤12), aril-tio_(C≤12),
 5 aralquiltio_(C≤12), heteroariltio_(C≤12), heteroaralquiltio_(C≤12),
 aciltio_(C≤12), alquilamonio_(C≤12), alquilsulfonio_(C≤12),
 alquilsililo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de
 estos grupos; o

R_a comprende un átomo de nitrógeno que también se enlaza
 10 a átomo de carbono 13 y R_d para formar:



15

en donde R_d es alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Z es un enlace sencillo o doble, -O- o -NR_e-, en donde R_e
 20 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8) o alcoxi_(C≤8);

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente: hidrógeno o hidroxilo;

alquilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), acilo_(C≤8),
 alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

302

arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
5 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

10 alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15 R₂ es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
20 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₃ es:

ausente o hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

307

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

con la condición de que R_3 está ausente cuando el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_3 está ausente el
 5 átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido;

R_6 es hidrógeno, hidroxilo u oxo;

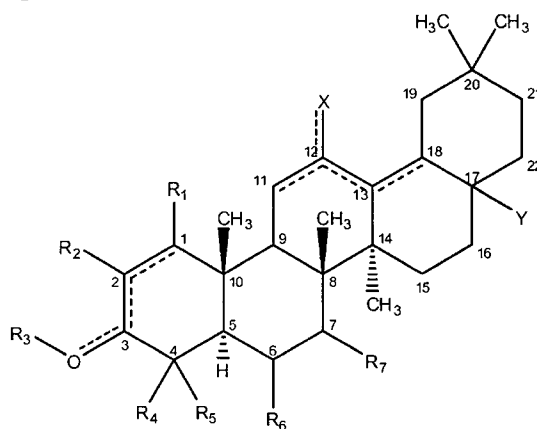
10 R_7 es hidrógeno o hidroxilo; y

R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
 15 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además se define como:

20



304

en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, además en donde:

R_a es:

5 hidrógeno, hidroxí, halo, amino, hidroxiamino, azido o
mercapto; o

alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
alcoxi_(c≤12), alquenil-oxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
10 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12),
alcoxiamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
alquiltio_(c≤12), alqueniltio_(c≤12), alquiniltio_(c≤12), aril-
15 tio_(c≤12), aralquiltio_(c≤12), heteroariltio_(c≤12),
heteroaralquiltio_(c≤12), aciltio_(c≤12), alquilamonio_(c≤12),
alquilsulfonio_(c≤12), alquilsililo_(c≤12), o una versión
sustituida de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b , NR_bR_c , o SR_b , en donde R_b y R_c son cada uno
20 independientemente:

hidrógeno o hidroxí;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de

305

cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
5 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
10 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

15 ciano, hidroxilo, halo o amino; o fluoroalquilo_(c≤8),
alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8),
acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),
alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

20 R_3 es:

ausente o hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

306

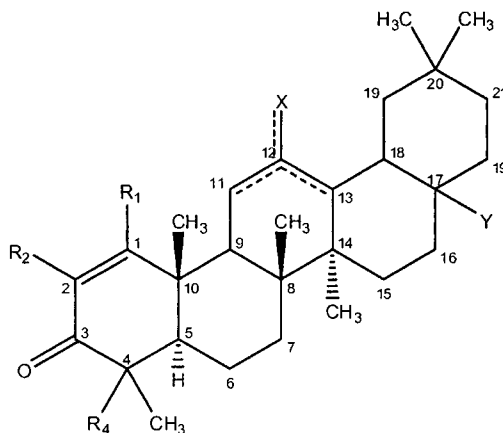
con la condición de que R_3 está ausente cuando el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_3 está ausente el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace
 5 doble; R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo_(C≤8) o sustituido alquilo_(C≤8); y

R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
 10 mismos.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque además se define como:

15



20 en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, además en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, azido, mercapto o sililo; o

307

alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alquenil-oxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 5 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 dialquilamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

10 X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

hidrógeno o hidroxí;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 15 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 20 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 enlaza es parte de un enlace doble;

R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),

308

aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

5 R₂ es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

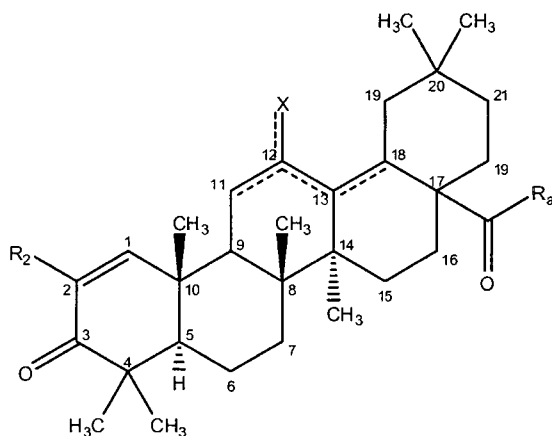
fluoroalquilo_(c≤8), alqueno_(c≤8), alquino_(c≤8), arilo_(c≤8),
 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 10 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₄ es alquilo_(c≤8) o alquilo_(c≤8) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
 mismos.

15 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3,
 caracterizado porque además se define como:

20



en donde:

R_a es:

309

hidrógeno, hidroxí, halo, o amino; o

alquilo_(c≤8), alquénilo_(c≤8), alquínilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8),
 alquéniloxi_(c≤8), alquíniloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8),
 5 heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),
 alquilamino_(c≤8), alcoxiamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8),
 alquénilamino_(c≤8), alquínilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8),
 aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8),
 heteroaralquilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida
 10 de cualquiera de estos grupos;

X es OR_b o NR_bR_c, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

hidrógeno o hidroxí;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 15 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 20 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 enlaza es parte de un enlace doble; y

R₂ es:

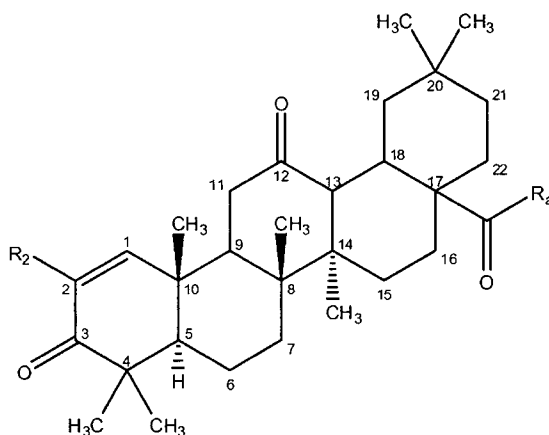
ciano, hidroxí, halo o amino; o

310

fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
5 farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos,
tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4,
caracterizado porque además se define como:

10



15 en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8),
20 alqueniloxi_(c≤8), alquiniloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8),
heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),
alquilamino_(c≤8), alcoxiamino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8),
alquenilamino_(c≤8), alquinilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8),
aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤8),

311

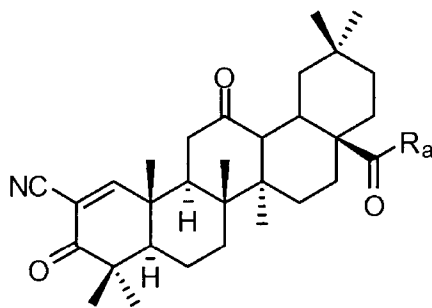
heteroaralquilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₂ es:

ciano o fluoro; o

5 fluoroalquilo_(c≤5), alquenilo_(c≤5), alquinilo_(c≤5),
heteroarilo_(c≤5), acilo_(c≤5), aciloxi_(c≤5), amido_(c≤5), o una
versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales
farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos,
tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

10 6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5,
caracterizado porque además se define como:



en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
20 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8),
alqueniloxi_(c≤8), alquiniloxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8),
heteroariloxi_(c≤8), heteroaralcoxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8),
alquilamino_(c≤8), alcoxi-amino_(c≤8), dialquilamino_(c≤8),
alquenilamino_(c≤8), alquinilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8),

312

aralquilamino_(c≤8),

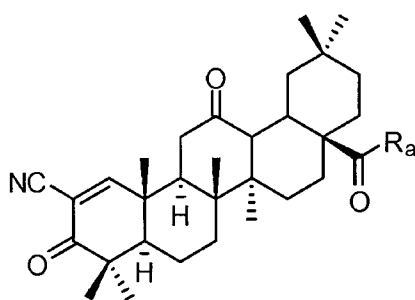
heteroarilamino_(c≤8),

heteroaralquilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
5 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

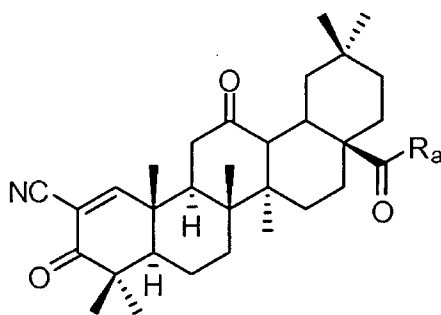
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque además se define como:

10



en donde R_a es alcoxi_(c1-4), alquilamino_(c1-4), alcoxiamino_(c1-4),
15 dialquilamino_(c2-4), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6,
20 caracterizado porque además se define como:

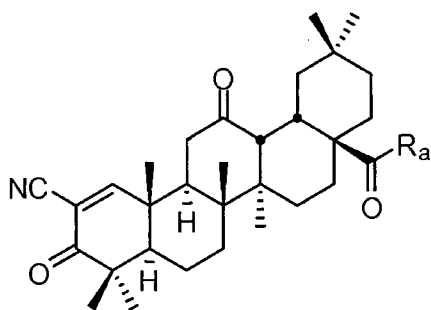


313

en donde R_a es alquilo_(C1-4) o aralcoxi_(C7-8) o una versión
sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales
farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos,
5 tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6,
caracterizado porque además se define como:

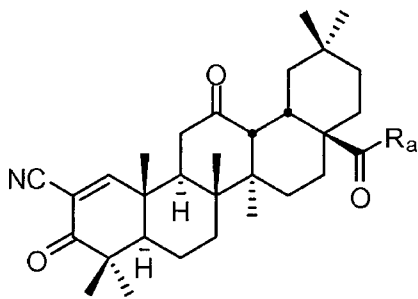
10



en donde R_a es hidrógeno, hidroxilo, amino, dimetilamino,
metilo, metoxi, metoxiamino, benciloxi, o 2,2,2-
15 trifluoroetilamino; o sales farmacéuticamente aceptables,
hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los
mismos.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6,
caracterizado porque además se define como:

20

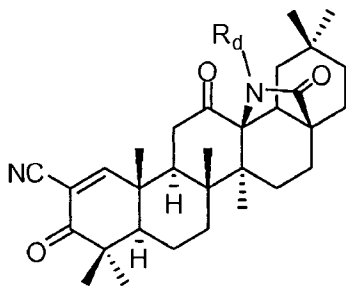


314

en donde R_a es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, o 2,2,2-trifluoroetilamino; o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

- 5 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además se define como:

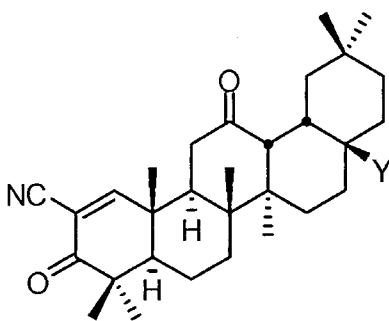
10



en donde R_d es alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sales
15 farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además se define como:

20



en donde Y es heteroarilo_(C≤8) o un heteroarilo_(C≤8) sustituido;

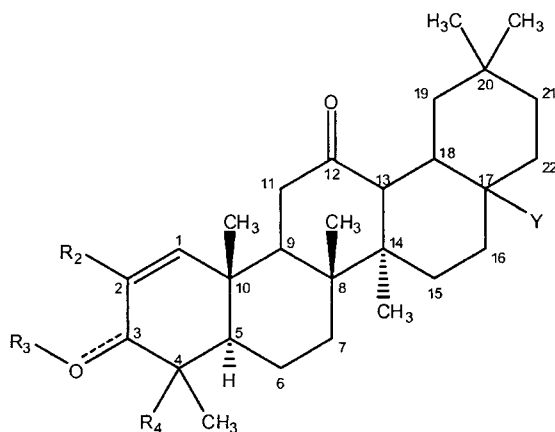
315

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque además se define como:

5

10



en donde:

en donde Y es ciano o $-C(O)R_a$, además en donde:

15

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, azido, mercapto o sililo; o alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12), aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12), alcoxi_(c≤12), alquenil-oxo_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12), aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12), aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxi-amino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12), arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12), heteroaralquil-

316

amino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₂ es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

5 fluoroalquilo_(c≤8), alqueno_(c≤8), alquino_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₃ es:

10 Ausente o hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

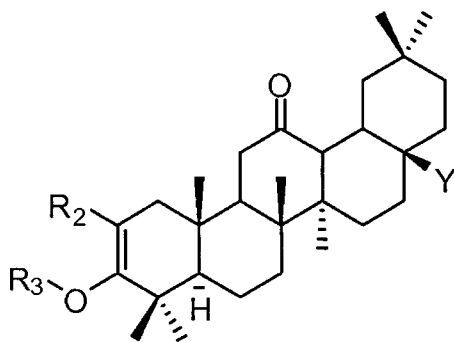
con la condición de que R₃ está ausente cuando el átomo
15 de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R₃ está ausente el átomo de oxígeno al cual se enlaza es parte de un enlace doble; y

R₄ es alquilo_(c≤8) o alquilo_(c≤8) sustituido;

20 o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque además se define como:

317



5

en donde:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o
10 mercapto; o

alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
alcoxi_(c≤12), alqueniloxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12), acil-
15 oxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12), dialquil-
amino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12), aril-
amino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
heteroaralquilamino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

20 R_2 es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una

318

versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3 es:

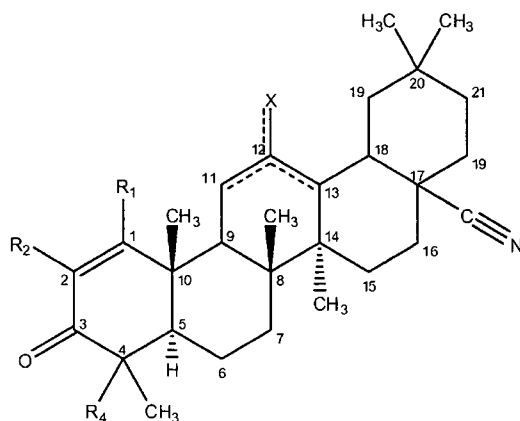
hidrógeno; alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8),
acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos
5 grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
mismos.

10 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3,
caracterizado porque además se define como:

15



en donde:

20 X es OR_b , NR_bR_c , o SR_b , en donde R_b y R_c son cada uno
independientemente:

hidrógeno; alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8),
acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos
grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

319

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble;

5 R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 10 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

ciano, hidroxí, halo o amino; o

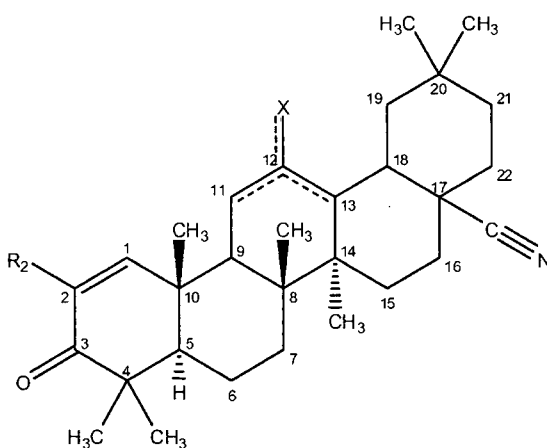
fluoroalquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 15 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_4 es alquilo_(c≤8) o alquilo_(c≤8) sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
 20 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
 mismos.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 15, caracterizado porque además se define como:

320



en donde:

X es OR_b o NR_bR_c , en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo a hidrógeno;

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se enlaza es parte de un enlace doble; y

R_2 es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

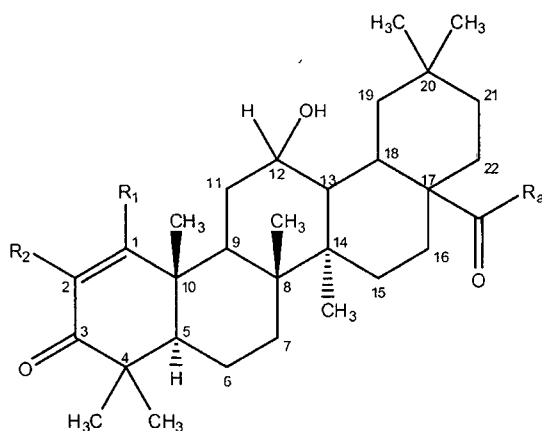
fluoroalquilo_(c≤8), alqueno_(c≤8), alquino_(c≤8), arilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,

321

solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque además se define como:



en donde:

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, azido, mercapto o sililo; o

alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alqueniloxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 aciloxi_(c≤12), alquil-amino_(c≤12), alcoxiamino_(c≤12),
 dialquilamino_(c≤12), alquenil-amino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquilamino_(c≤12), amido_(c≤12), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

R₁ es:

322

hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o

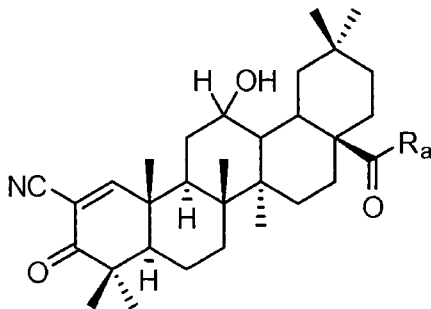
alquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquínilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 5 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

R₂ es:

ciano, hidroxí, halo o amino; o

fluoroalquilo_(c≤8), alquenoilo_(c≤8), alquínilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 10 heteroarilo_(c≤8), acilo_(c≤8), alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8),
 aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8), arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y o sales
 farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos, solvatos,
 tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los mismos.

15 18. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 17, caracterizado porque además se define como:



20

en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxí, halo o amino; o

alquilo_(c≤6), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8),

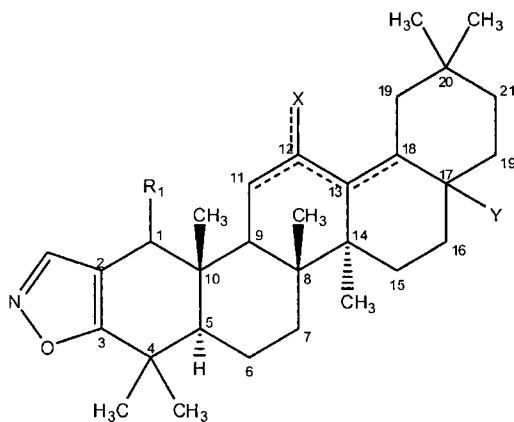
323

alcoxi_(c≤6), ariloxi_(c≤8), aralcoxi_(c≤8), alquilamino_(c≤6),
 alcoxiamino_(c≤6), alcoxiamino_(c≤6), dialquilamino_(c≤6),
 arilamino_(c≤8), aralquilamino_(c≤8), heteroarilamino_(c≤6),
 heteroarilamino_(c≤8), amido_(c≤6), o una versión sustituida de
 5 cualquiera de estos grupos;

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, hidratos,
 solvatos, tautómeros, profármacos, o isómeros ópticos de los
 mismos.

19. Un compuesto de la fórmula:

10



15

caracterizado porque:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o
 20 mercapto; o

alquilo_(c≤12), alqueno_(c≤12), alquino_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alquenoil-oxi_(c≤12), alquinoil-oxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),

324

aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12),
 alcoxi-amino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),
 5 alquiltio_(c≤12), alqueniltio_(c≤12), alquiniltio_(c≤12), ariltio_(c≤12),
 aralquiltio_(c≤12), heteroariltio_(c≤12), heteroaralquiltio_(c≤12),
 aciltio_(c≤12), alquilamonio_(c≤12), alquilsulfonio_(c≤12),
 alquilsilil_(c≤12), o una versión sustituida de cualquiera de
 estos grupos;

10 X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

15 con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 enlaza es parte de un enlace doble; y

R₁ es:

20 hidrógeno, ciano, hidroxilo, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de

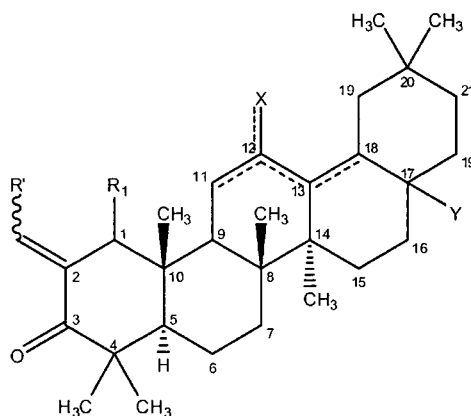
325

cualquiera de estos grupos;

o sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

5 20. Un compuesto de la fórmula:

10



caracterizado porque:

Y es ciano o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es:

15 hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, hidroxiamino, azido o mercapto; o

20 alquilo_(c≤12), alquenilo_(c≤12), alquinilo_(c≤12), arilo_(c≤12),
 aralquilo_(c≤12), heteroarilo_(c≤12), heteroaralquilo_(c≤12),
 alcoxi_(c≤12), alquenil-oxi_(c≤12), alquiniloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12), heteroariloxi_(c≤12), heteroaralcoxi_(c≤12),
 aciloxi_(c≤12), alquilamino_(c≤12), dialquilamino_(c≤12),
 alcóxiamino_(c≤12), alquenilamino_(c≤12), alquinilamino_(c≤12),
 arilamino_(c≤12), aralquilamino_(c≤12), heteroarilamino_(c≤12),
 heteroaralquil-amino_(c≤12), alquilsulfonilamino_(c≤12), amido_(c≤12),

326

alquiltio_(c≤12), alqueniltio_(c≤12), alquiniltio_(c≤12), ariltio_(c≤12),
 aralquiltio_(c≤12), heteroariltio_(c≤12), heteroaralquiltio_(c≤12),
 aciltio_(c≤12), alquilamonio_(c≤12), alquilsulfonio_(c≤12),
 alquilsililo_(c≤12), o una versión sustituida de cualquiera de
 5 estos grupos;

X es OR_b, NR_bR_c, o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno
 independientemente:

hidrógeno;

alquilo_(c≤8), arilo_(c≤8), aralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8), o una
 10 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

con la condición de que R_b está ausente cuando el átomo
 al cual se enlaza es parte de un enlace doble, además con la
 condición de que cuando R_b está ausente el átomo al cual se
 enlaza es parte de un enlace doble; y

15 R₁ es:

hidrógeno, ciano, hidroxí, halo o amino; o

alquilo_(c≤8), alquenilo_(c≤8), alquinilo_(c≤8), arilo_(c≤8),
 aralquilo_(c≤8), heteroarilo_(c≤8), heteroaralquilo_(c≤8), acilo_(c≤8),
 alcoxi_(c≤8), ariloxi_(c≤8), aciloxi_(c≤8), alquilamino_(c≤8),
 20 arilamino_(c≤8), amido_(c≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

R' es hidroxí, alcoxi_(c≤12), alcoxi_(c≤12) sustituido,
 ariloxi_(c≤12), ariloxi_(c≤12) sustituido, aralcoxi_(c≤12),
 aralcoxi_(c≤12) sustituido, aciloxi_(c≤12), o aciloxi_(c≤12)

327

sustituido;

o sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado porque Z es un enlace sencillo.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque Z es -O-.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque Z es -NH-.

10 24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3, 13, 14, y 19-23, caracterizado porque Y
es ciano.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3, 13, 14, y 19-23, caracterizado porque Y
15 es -C(O)R_a.

26. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3, 13, 14, y 19-25, caracterizado porque X
es OR_b.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación
20 26, caracterizado porque R_b está ausente.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación
26, caracterizado porque R_b es hidrógeno.

29. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1-3, 13, 14, y 19-25, caracterizado porque X

328

es NR_b.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque R_b es hidroxil.

5 31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_a es hidroxil.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_a es alcoxi_(c≤6), ariloxi_(c≤8), aralquiloxi_(c≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

10 33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R₃ es alcoxi_(c2-6).

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R₃ es alcoxi_(c1-5) o alcoxi_(c1-5) sustituido.

15 35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R_a es alcoxi_(c2-4) o alcoxi_(c2-4) sustituido.

20 36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R_a es alcoxi_(c1-4) o alcoxi_(c1-4) sustituido.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_a es alcoxi_(c1-2) o alcoxi_(c1-2) sustituido.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación

329

37, caracterizado porque R_3 es metoxi.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_3 es amino.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C1-6), alcoxi-amino_(C1-6), arilamino_(C1-8), aralquilamino_(C1-8), dialquilamino_(C2-8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C2-6) o alquilamino_(C2-6) sustituido.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C3-6).

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque R_3 es alquilamino_(C1-5), dialquilamino_(C2-6), o versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C2-4), dialquilamino_(C2-5), o versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C1-4) o alquilamino_(C1-4) sustituido.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación

330

45, caracterizado porque R_a es alquilamino_(C1-3).

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque R_a es metilamino o etilamino.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 43, caracterizado porque R_3 es sustituido alquilamino_(C1-3).

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R_3 es 2,2,2-trifluoroetilamino.

50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_a es alquilo_(C1-5), arilo_(C≤8), 10 aralquilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_3 es heteroarilo_(C1-5) o heteroarilo_(C1-8) sustituido.

15 52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque R_a es imidazolilo.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_3 es -H.

54. El compuesto de conformidad con cualquiera de las 20 reivindicaciones 1-3, 15, 17, 19 y 20, caracterizado porque R_1 es -H, -OH o -F.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque R_1 es -H.

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

331

reivindicaciones 1-5 y 13-17, caracterizado porque R_2 es $-\text{CN}$.

57. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 13-17, caracterizado porque R_2 es fluoroalquilo_(C≤8).

5 58. El compuesto de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque R_2 es $-\text{CF}_3$.

59. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 13-17, caracterizado porque R_2 no es fluoroalquilo_(C≤8).

10 60. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 13-17, caracterizado porque R_2 es un acilo_(C1-3) sustituido.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque R_2 es $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$.

15 62. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 13 y 14, caracterizado porque R_3 es hidrógeno o acetilo.

63. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 13 y 14, caracterizado porque R_3 está
20 ausente.

64. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 13 y 15, caracterizado porque R_4 es metilo.

65. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

332

reivindicaciones 1-3, 13 y 15, caracterizado porque R_4 es hidroximetilo.

66. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R_6 y R_7 cada uno son hidrógeno.

67. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_8 y R_9 cada uno son hidrógeno.

68. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_{10} y R_{11} cada uno son metilo.

69. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R' es acetiloxi.

70. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R' es hidroxil.

71. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque R_d es alquilo_(C1-5), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroaralquilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

72. El compuesto de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque R_d es alquilo_(C1-4) o una versión sustituida del mismo.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque R_d es alquil_(C1-3) o una versión sustituida del mismo.

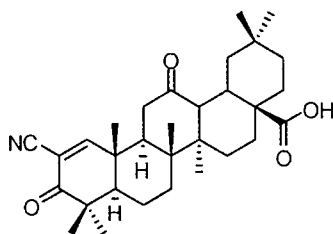
74. El compuesto de conformidad con la reivindicación

333

73, caracterizado porque R_d es alquilo_(C1-2) o una versión sustituida del mismo.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se define además como:

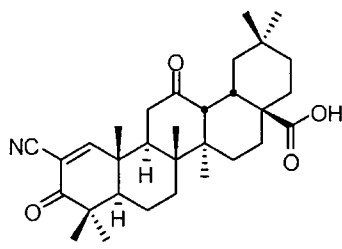
5



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

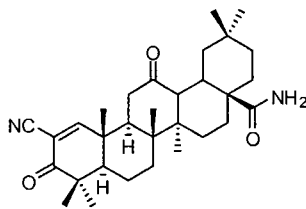
76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque además se define como:

15



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

20 77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque además se define como:

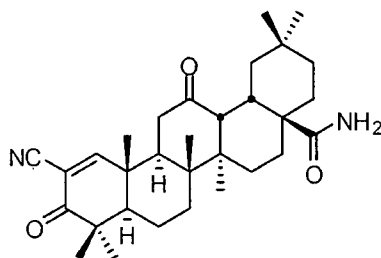


334

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

78. El compuesto de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque además se define como:

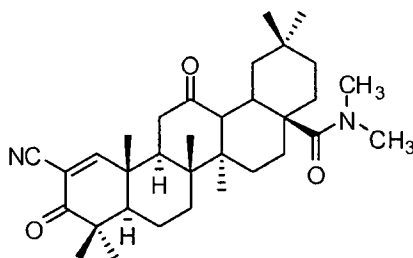
5



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y
10 sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

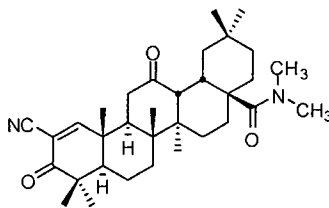
79. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque además se define como:

15



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

20 80. El compuesto de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque además se define como:

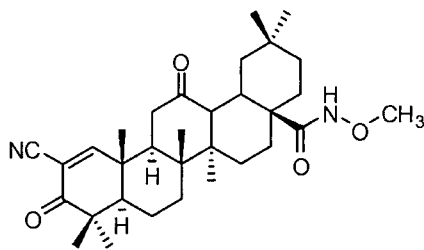


335

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

81. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque además se define como:

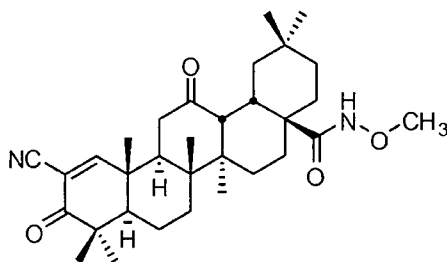
5



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

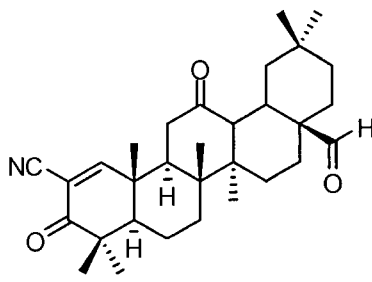
82. El compuesto de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque además se define como:

15



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

83. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es:

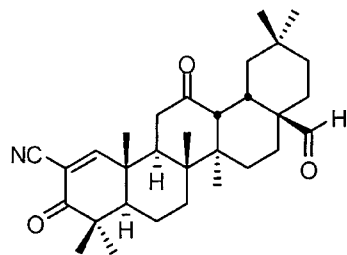


336

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

84. El compuesto de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque además se define como:

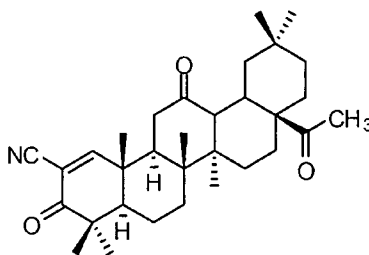
5



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y
10 sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los
mismos.

85. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto es:

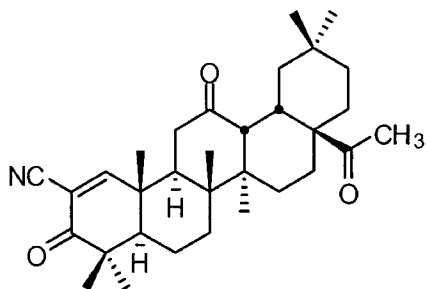
15



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

20 86. El compuesto de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque además se define como:

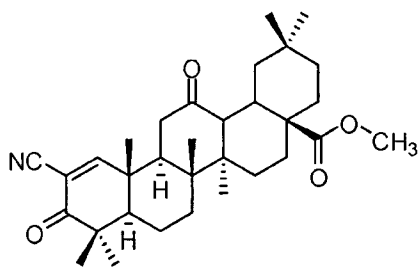
337



5

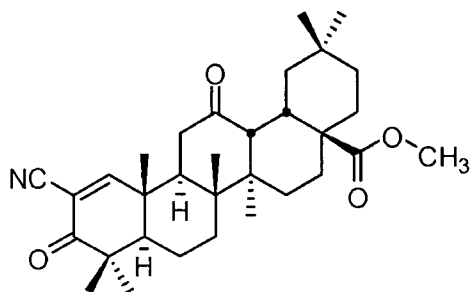
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

87. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque además se define como:



15 o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

88. El compuesto de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque además se define como:



20

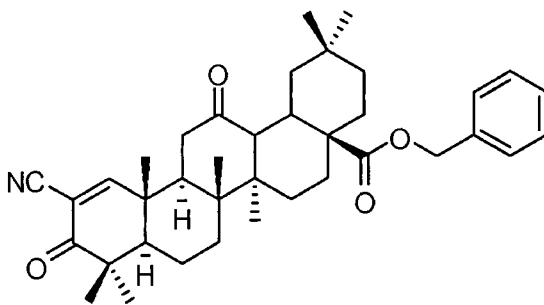
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y

338

sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

89. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque además se define como:

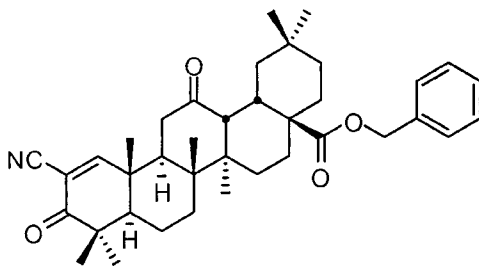
5



10 o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

90. El compuesto de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado porque además se define como:

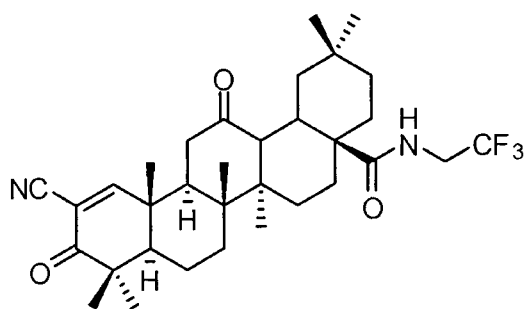
15



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los
20 mismos.

91. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es:

329

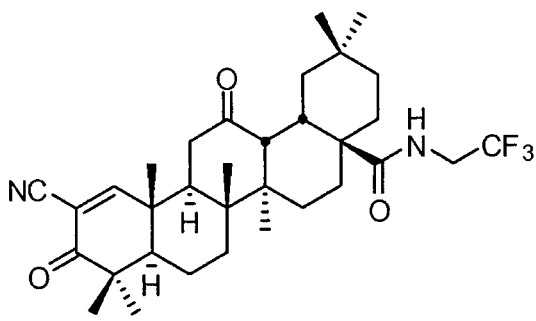


5

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

92. El compuesto de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque además se define como:

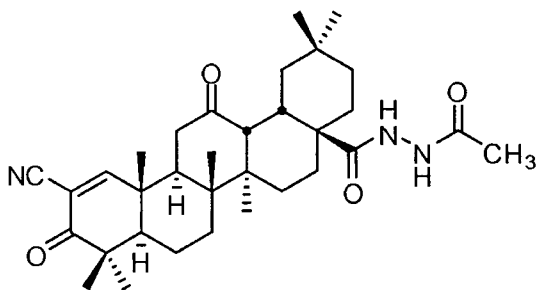
10



15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

93. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque además se define como:

20

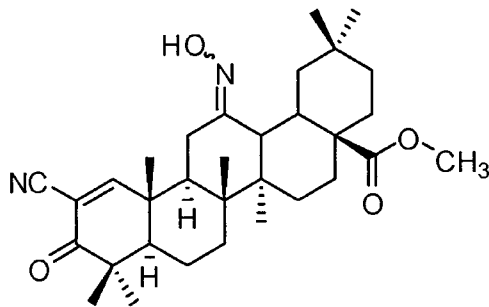


340

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

94. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque además se define como:

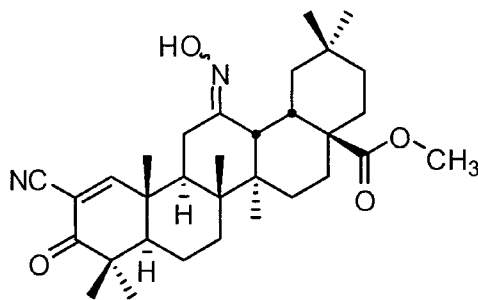
5



10 o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

95. El compuesto de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado porque además se define como:

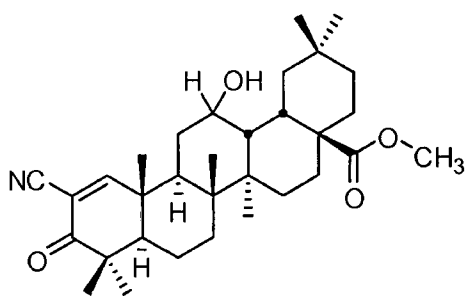
15



20 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

96. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque además se define como:

341

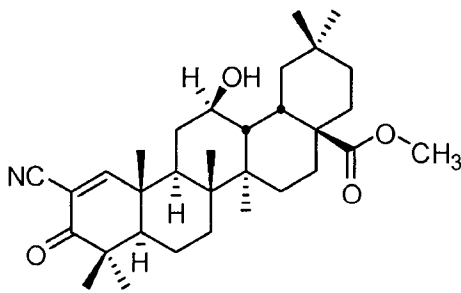


5

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

97. El compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque además se define como:

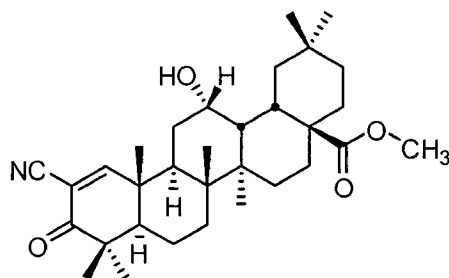
10



15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

98. El compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque además se define como:

20



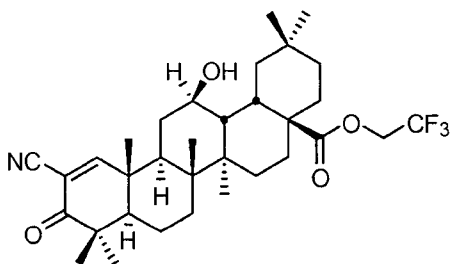
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y

342

sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

99. El compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque además se define como:

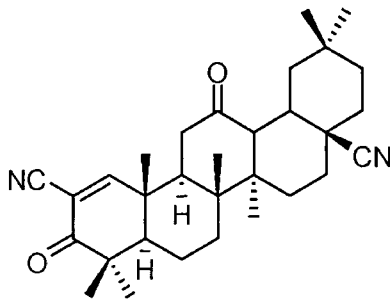
5



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y
10 sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los
mismos.

100. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque además se define como:

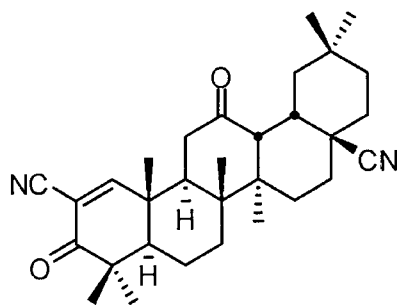
15



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,
20 tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

101. El compuesto de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado porque además se define como:

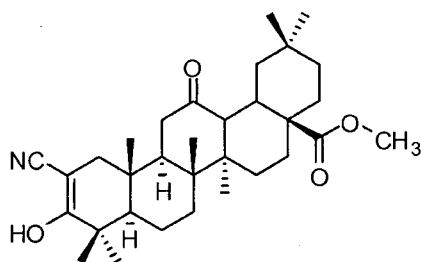
343



5

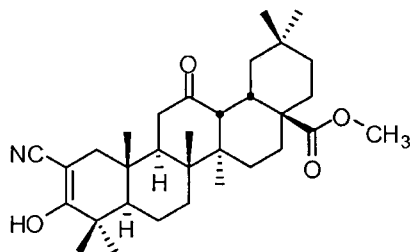
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

102. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto es:



15 o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

103. El compuesto de conformidad con la reivindicación 102, caracterizado porque además se define como:



20

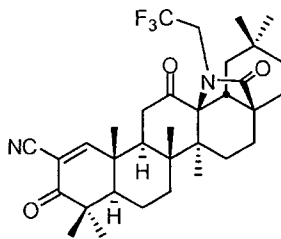
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los

344

mismos.

104. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque además se define como:

5

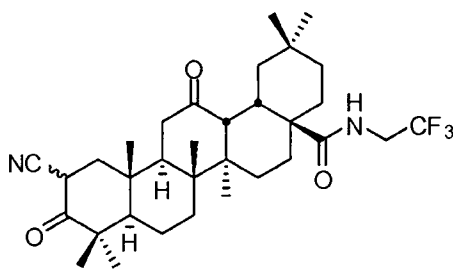


o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

10

105. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque además se define como:

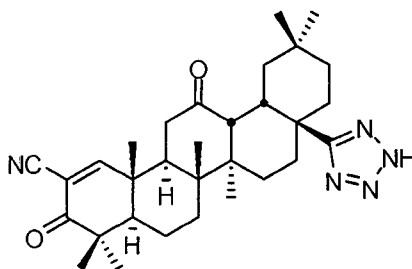
15



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

106. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además se define como:

20



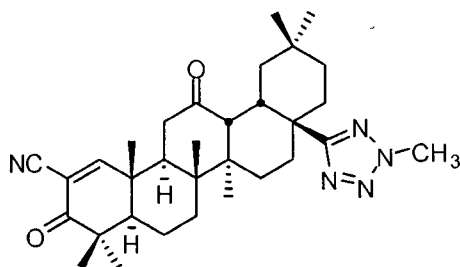
o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,

345

tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

107. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además se define como:

5

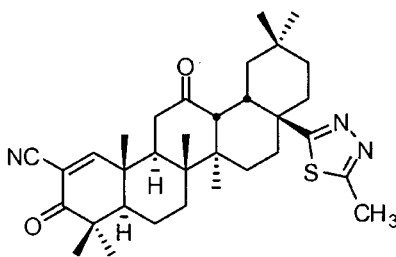


o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

10

108. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además se define como:

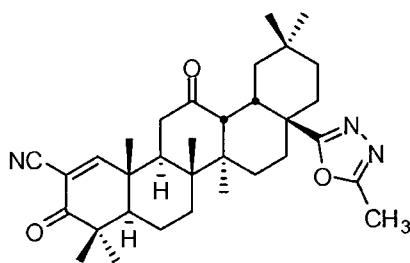
15



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

109. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además se define como:

20



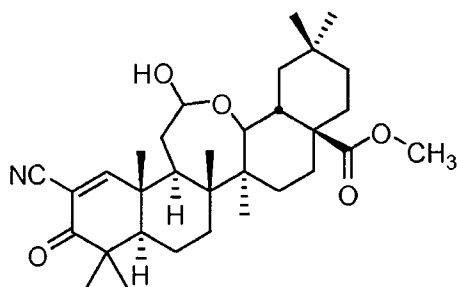
o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,

346

tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

110. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque además se define como:

5

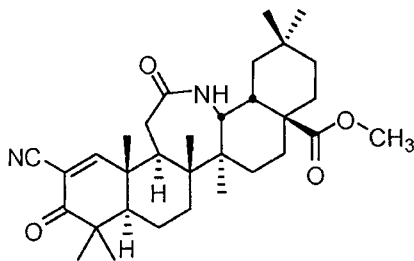


,
o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,
tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

10

111. El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque además se define como:

15



,
o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,
tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

112. A compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-
20 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-
icosahidropicen-4a-carboxilato de
(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-metilo,

11-ciano-10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-14-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14,14a,14b-

347

icosahidropicen-4a-carboxilato de

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-metilo,

Ácido (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxílico,

(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-

heptametil-3,13-dioxo-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-

10 icosahidropicen-2,8a-dicarbonitrilo,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxamida,

15 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bR)-8a-formil-

4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-2-carbonitrilo,

11-ciano-14-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-

20 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxilato

de

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14R, 14aR, 14bS)-metilo,

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14aR, 14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-

348

trifluoroetil)-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxamida,

11-ciano-14-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-

5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxilato

de

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14R,14aR,14bS)-2,2,2-

trifluoroetilo,

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-

10 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-

trifluoroetil)-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxamida,

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-N'-acetil-11-

15 ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carbohidrazida,

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-N-(2,2,2-

20 trifluoroetil)docosahidropicen-4a-carboxamida,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-

4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(2H-tetrazol-5-

il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-2-carbonitrilo,

349

- (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(2-metil-2H-tetrazol-5-il) -
 3, 13-dioxo-
 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-
 5 icosahidropicen-2-carbonitrilo,
 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(5-metil-1, 3, 4-oxadiazol-2-
 il)-3, 13-dioxo-
 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-
 10 icosahidropicen-2-carbonitrilo,
 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -
 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-8a-(5-metil-1, 3, 4-tiadiazol-2-
 il)-3, 13-dioxo-
 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-
 15 icosahidropicen-2-carbonitrilo,
 (4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR) -8a-acetil-
 4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-heptametil-3, 13-dioxo-
 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-
 icosahidropicen-2-carbonitrilo,
 20 11-ciano-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptametil-10, 14-dioxo-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-
 icosahidropicen-4a-carboxilato de
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS) -bencilo,
 (4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS) -11-ciano-

350

N,N,2,2,6a,6b,9,9,12a-nonametil-10,14-dioxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxamida,

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-N-metoxi-

5 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxamida

11-ciano-14-(hidroxiimino)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-

10-oxo-

10 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-

icosahidropicen-4a-carboxilato

de

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,11bR,14aR,14bS)-metilo,

2-ciano-14-hidroxi-4,4,6a,6b,11,11,15b-heptametil-3-oxo-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,14,15,15a,15b-

15 icosahidrodinaphtho[1,2-b:2',1'-d]oxepina-8a-carboxilato de

(4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,15aR,15bR)-metilo, y

2-ciano-4,4,6a,6b,11,11,15b-heptametil-3,14-dioxo-

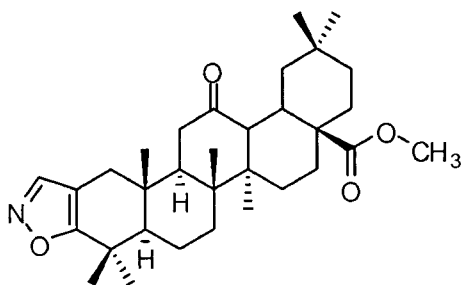
4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,15,15a,15b-

icosahidro-3H-dinafto[1,2-b:2',1'-d] azepina-8a-carboxilato

20 de (4aR,6aR,6bS,8aS,12aR,12bR,15aR,15bR)-metilo.

113. El compuesto de conformidad con la reivindicación
19, caracterizado porque además se define como:

351

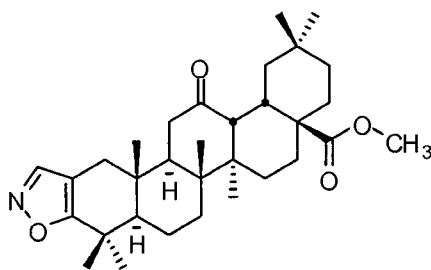


5

o sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

114. El compuesto de conformidad con la reivindicación 113, caracterizado porque además se define como:

10

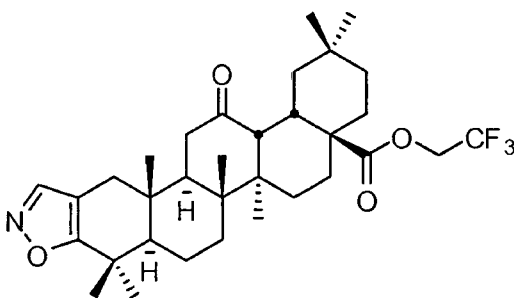


sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

15

115. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque además se define como:

20

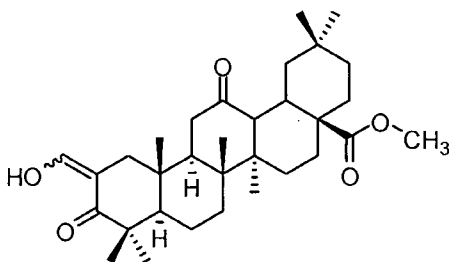


o sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

352

116. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque además se define como:

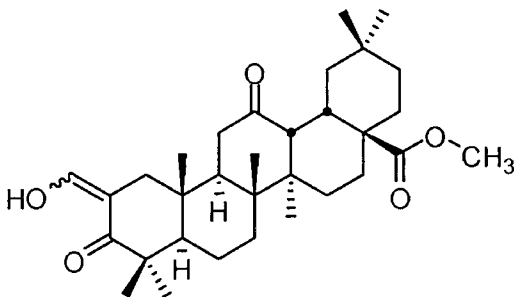
5



,
o sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos de los mismos.

117. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10 116, caracterizado porque además se define como:

15



,
sustancialmente libre de otros isómeros ópticos de los mismos.

118. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 20 105, 106, 107 y 109, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

119. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el

357

compuesto no es una sal.

120. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el
5 compuesto es un hidrato.

121. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el compuesto no es un hidrato.

10 122. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el compuesto es un solvato.

15 123. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el compuesto no es un solvato.

20 124. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 13-20, caracterizado porque el compuesto es un éster del mismo.

125. El compuesto de conformidad con la reivindicación 124, caracterizado porque el éster resulta de una reacción de condensación entre un grupo hidroxilo de la fórmula y el grupo de ácido carboxílico de biotina.

354

126. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 13-20, caracterizado porque el compuesto no es un éster del mismo.

127. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el compuesto está presente como una mezcla de estereoisómeros.

128. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, 75, 77, 83, 87, 91, 96, 100, 102, 104,
10 105, 106, 107, 109, 113, 115 y 116, caracterizado porque el compuesto está presente predominantemente como un estereoisómero sencillo.

129. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-112, caracterizado porque el compuesto es
15 efectivo para inhibir la producción de NO inducida por IFN- γ en macrófagos, además en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 0.2 μ M.

130. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende como un ingrediente activo un compuesto de
20 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112 y un portador farmacéuticamente aceptable.

131. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 130, caracterizada porque la composición se adapta para administración por una vía seleccionada del grupo

355

que consiste de oralmente, intraadiaposalmente, intraarterialmente, intraarticularmente, intracranialmente, intradérmicamente, intralesionalmente, intramuscularmente, intranasalmente, intraocularmente, intrapericardialmente, 5 intraperitonealmente, intrapleuralmente, intraprostáticamente, intrarectalmente, intratecalmente, intratraquealmente, intratumoralmente, intraumbilicalmente, intravaginalmente, intravenosamente, intravesicularmente, intravitrealmente, liposomalmente, localmente, mucosalmente, 10 oralmente, parentalmente, rectalmente, subconjuntival, subcutáneamente, sublingualmente, tópicamente, transbucalmente, transdérmicamente, vaginalmente, en cremas, en composiciones de lípido, por medio de un catéter, por medio de un lavado, por medio de una infusión continua, por 15 medio de infusión, por medio de inhalación, por medio de inyección, por medio de suministro local, por medio de perfusión localizada, células blanco agrupadas directamente, o cualquier combinación de los mismos.

132. La composición de conformidad con la reivindicación 20 131, caracterizada porque la composición se formula para suministro oral.

133. La composición de conformidad con la reivindicación 132, caracterizada porque la composición se formula como una cápsula suave o dura, un comprimido, un jarabe, una

356

suspensión, a oblea, o un elixir.

134. La composición de conformidad con la reivindicación 132, caracterizada porque la composición se prepara como una dispersión sólida.

5 135. La composición de conformidad con la reivindicación 133, caracterizada porque la cápsula suave es una cápsula de gelatina.

136. La composición de conformidad con la reivindicación 132, caracterizada además porque comprende un recubrimiento
10 protector.

137. La composición de conformidad con la reivindicación 132, caracterizada además porque comprende un agente que retarda la absorción.

138. La composición de conformidad con la reivindicación
15 132, caracterizada además porque comprende un agente que aumenta solubilidad o dispersabilidad.

139. La composición de conformidad con la reivindicación 130, caracterizada porque el compuesto se dispersa en una liposoma, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de
20 agua en aceite.

140. Un método terapéutico, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112 a un sujeto.

257

141. El método de conformidad con la reivindicación 140, caracterizado porque el sujeto es un humano.

142. El método de conformidad con la reivindicación 140, caracterizado además porque comprende identificar un sujeto
5 que necesita del tratamiento.

143. Un método para tratar cáncer en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

10 144. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, o seminoma.

145. El método de conformidad con la reivindicación 143,
15 caracterizado porque el cáncer es de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, o testículo.

20 146. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el sujeto es un primate.

147. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el sujeto es un humano.

148. El método de conformidad con la reivindicación 143,

358

caracterizado además porque comprende identificar un sujeto que necesita del tratamiento.

149. El método de conformidad con la reivindicación 148, caracterizado porque el sujeto tiene una historia familiar o
5 de paciente de cáncer.

150. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el sujeto tiene síntomas de cáncer.

151. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el compuesto se administra localmente.

10 152. El método de conformidad con la reivindicación 151, caracterizado porque el compuesto se administra por inyección intratumoral directa o por inyección en la vasculatura de tumor.

153. El método de conformidad con la reivindicación 143,
15 caracterizado porque el compuesto se administra sistémicamente.

154. El método de conformidad con la reivindicación 153, caracterizado porque el compuesto se administra intravenosamente, intra-arterialmente, intramuscularmente,
20 intraperitonealmente, subcutáneamente u oralmente.

155. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el compuesto se administra al poner en contacto una célula de tumor durante la purga ex vivo.

156. El método de conformidad con la reivindicación 143,

359

caracterizado porque el método comprende:

- a) inducir citotoxicidad en una célula de tumor;
- b) eliminar una célula de tumor;
- c) inducir apoptosis en una célula de tumor;
- 5 d) inducir diferenciación en una célula de tumor; o
- e) inhibir el crecimiento en una célula de tumor.

157. El método de conformidad con la reivindicación 156, caracterizado porque la célula de tumor es una célula de leucemia.

- 10 158. El método de conformidad con la reivindicación 156, caracterizado porque la célula de tumor es una célula de cáncer de vejiga, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de hígado, una
- 15 célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de estómago, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de hueso, o una
- 20 célula de cáncer de tejido suave.

159. El método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado además porque comprende un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo fármaco,

360

radioterapia, terapia de gen, y cirugía.

160. El método de conformidad con la reivindicación 159, caracterizado además porque comprende (1) poner en contacto una célula de tumor con el compuesto antes de poner en
5 contacto la célula de tumor con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula de tumor con el segundo fármaco antes de poner en contacto la célula de tumor con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula de tumor con el compuesto y el segundo fármaco al mismo tiempo.

10 161. El método de conformidad con la reivindicación 159, caracterizado porque el segundo fármaco es un antibiótico, anti-inflamatorio, anti-neoplásico, anti-proliferativo, anti-viral, inmunomoduladores, o inmunosupresor.

162. El método de conformidad con la reivindicación 159,
15 caracterizado porque el segundo fármaco es un agente alquilante, modulador de receptor de andrógeno, interruptor citoesqueletal, modulador de receptor de estrógeno, inhibidor de histona-desacetilasa, inhibidor de HMG-CoA reductasa, inhibidor de prenil-proteína transferasa, modulador de
20 receptor retinoide, inhibidor de topoisómeroasa, o inhibidor de tirosina cinasa.

163. El método de conformidad con la reivindicación 159, caracterizado porque el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracil, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D,

361

alitretinoína, ácido todo trans-retinoico, anamicina,
 axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib,
 busulfan, capecitabina, carboplatina, carmustina, CD437,
 cediranib, cetuximab, clorambucil, cisplatina,
 5 ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib,
 daunorubicina, decitabina, docetaxel, dolastatin-10,
 doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina, epirubicina,
 erlotinib, etopósido, etopósido, gefitinib, gemcitabina,
 gentuzumab ozogamicina, hexametilmelamina, idarubicina,
 10 ifosfamida, imatinib, irinotecan, isotretinoin, ixabepilona,
 lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalan,
 mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-
 275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatina,
 paclitaxel, plicamicina, procarbazona, semaxanib, semustina,
 15 butirato de sodio, fenilacetato de sodio, estreptozotocina,
 ácido hidroxámico suberoilánilido, sunitinib, tamoxifen,
 teniposida, tiopeta, tioguanina, topotecan, TRAIL,
 trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico,
 valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina,
 20 o vinorelbina.

164. Un método para tratar o prevenir una enfermedad con
 un componente inflamatorio en un sujeto, caracterizado porque
 comprende administrar al sujeto una cantidad
 farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con

362

cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

165. El método de conformidad con la reivindicación 164, caracterizado porque la enfermedad es lupus o artritis reumatoide.

5 166. El método de conformidad con la reivindicación 164, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del intestino.

167. El método de conformidad con la reivindicación 166, caracterizado porque la enfermedad inflamatoria del intestino
10 es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

168. El método de conformidad con la reivindicación 164, caracterizado porque la enfermedad con un componente inflamatorio es una enfermedad cardiovascular.

169. El método de conformidad con la reivindicación 164,
15 caracterizado porque la enfermedad con un componente inflamatorio es diabetes.

170. El método de conformidad con la reivindicación 169, caracterizado porque la diabetes es tipo 1 diabetes.

171. El método de conformidad con la reivindicación 169,
20 caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 2.

172. El método de conformidad con la reivindicación 169, caracterizado porque el método también trata efectivamente una o más complicaciones asociadas con diabetes.

173. El método de conformidad con la reivindicación 172,

363

caracterizado porque las complicaciones se seleccionan del grupo que consiste de obesidad, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X).

174. El método de conformidad con la reivindicación 164, caracterizado porque la enfermedad con un componente inflamatorio es síndrome metabólico (síndrome X).

10 175. El método de conformidad con la reivindicación 164, caracterizado porque la enfermedad con un componente inflamatorio es una enfermedad de la piel.

176. El método de conformidad con la reivindicación 175, caracterizado porque la administración es tópica u oral.

15 177. El método de conformidad con la reivindicación 175, caracterizado porque la enfermedad de la piel es psoriasis, acné, o dermatitis atópica.

178. Un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto, caracterizado porque comprende
20 administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

179. El método de conformidad con la reivindicación 178, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular es

364

ateroesclerosis, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca
congénita, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis,
enfermedad cardíaca reumática, enfermedad de válvula,
enfermedad de las arterias coronarias, endocarditis, o
5 infarto al miocardio.

180. El método de conformidad con la reivindicación 178,
caracterizado además porque comprende administrar una
cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo fármaco.

181. El método de conformidad con la reivindicación 180,
10 caracterizado porque el segundo fármaco es un fármaco que
reduce el colesterol, un anti-hiperlipidémico, un bloqueador
de canal de calcio, un anti-hipertensivo, o un inhibidor de
HMG-CoA reductasa.

182. El método de conformidad con la reivindicación 181,
15 caracterizado porque el segundo fármaco es amlodipina,
aspirina, ezetimiba, felodipina, lacidipina, lercanidipina,
nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o
nitrendipina.

183. El método de conformidad con la reivindicación 181,
20 caracterizado porque el segundo fármaco es atenolol,
bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosin, indoramin,
labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol,
fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina,
propranolol, terazosina, timolol o tolazolina.

365

184. El método de conformidad con la reivindicación 180, caracterizado porque el segundo fármaco es una estatina.

185. El método de conformidad con la reivindicación 184, caracterizado porque la estatina es atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

186. Un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

187. El método de conformidad con la reivindicación 186, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste de mal de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica.

188. El método de conformidad con la reivindicación 187, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

189. El método de conformidad con la reivindicación 187, caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es MS.

190. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque la MS es progresiva primaria, progresiva secundaria que remite a recaída o recaída progresiva.

366

191. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento suprime la desmielinación de neuronas en el cerebro o médula espinal del sujeto.

192. El método de conformidad con la reivindicación 191,
5 caracterizado porque el tratamiento suprime la desmielinación inflamatoria.

193. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento suprime la transfección de axones de las neuronas en el cerebro o médula espinal del
10 sujeto.

194. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento suprime la transfección de neuritas en el cerebro o médula espinal del sujeto.

195. El método de conformidad con la reivindicación 189,
15 caracterizado porque el tratamiento suprime apoptosis neuronal en el cerebro o médula espinal del sujeto.

196. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento estimula la remielinación de axones de las neuronas en el cerebro o médula espinal del
20 sujeto.

197. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento restaura la pérdida de la función después de un ataque de EM.

198. El método de conformidad con la reivindicación 189,

367

caracterizado porque el tratamiento previene un nuevo ataque de EM.

199. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el tratamiento previene una discapacidad
5 que resulta de un ataque de EM.

200. El método de conformidad con la reivindicación 189, caracterizado porque el sujeto es un primate.

201. El método de conformidad con la reivindicación 200, caracterizado porque el primate es un humano.

10 202. Un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por sobreexpresión de genes iNOS en un sujeto, comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

15 203. Un método para inhibir la producción de óxido nítrico inducido por IFN- γ en células de un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

20 204. Un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por la sobreexpresión de genes COX-2 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

368

205. Un método para tratar enfermedad renal/de riñón (RKD), resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, enfermedad de hígado graso, o enfermedad cardiovascular (CVD) en un sujeto, caracterizado porque
5 comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

206. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la RKD.

10 207. El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la RKD es nefropatía diabética (DN).

208. El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la RKD resulta de una lesión tóxica.

209. El método de conformidad con la reivindicación 208,
15 caracterizado porque la lesión tóxica resulta de un agente de diagnóstico por imágenes o un fármaco.

210. El método de conformidad con la reivindicación 209, caracterizado porque el fármaco es un quimioterapéutico.

211. El método de conformidad con la reivindicación 206,
20 caracterizado porque la RKD resulta de lesión de isquemia/reperfusión.

212. El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la RKD resulta de diabetes o hipertensión.

369

213. El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la RKD resulta de una enfermedad autoinmunitaria.

214. El método de conformidad con la reivindicación 206,
5 caracterizado porque la RKD es RKD crónica.

215. El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la RKD es RKD aguda.

216. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el sujeto ha experimentado o se somete a
10 diálisis.

217. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el sujeto ha experimentado o es un candidato para someterse a trasplante de riñón.

218. El método de conformidad con la reivindicación 205,
15 caracterizado porque el método trata la RKD y resistencia a la insulina.

219. El método de conformidad con la reivindicación 218, caracterizado porque el método trata la RKD, resistencia a la insulina y disfunción endotelial.

20 220. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la RKD y diabetes.

221. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la resistencia a la insulina.

370

222. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la diabetes.

223. El método de conformidad con la reivindicación 222, caracterizado porque el método también trata efectivamente
5 uno o más complicaciones asociadas con diabetes.

224. El método de conformidad con la reivindicación 223, caracterizado porque las complicaciones se seleccionan del grupo que consiste de obesidad, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía,
10 enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X).

225. El método de conformidad con la reivindicación 224, caracterizado porque la complicación es síndrome metabólico
15 (síndrome X).

226. El método de conformidad con la reivindicación 222, caracterizado porque la diabetes resulta de resistencia a la insulina.

227. El método de conformidad con la reivindicación 205,
20 caracterizado porque el método trata la RKD y disfunción endotelial.

228. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la RKD y enfermedad cardiovascular.

371

229. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata la CVD.

230. El método de conformidad con la reivindicación 229, caracterizado porque la CVD resulta de disfunción endotelial.

5 231. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata disfunción endotelial.

232. El método de conformidad con la reivindicación 231, caracterizado porque el método trata disfunción endotelial y resistencia a la insulina.

10 233. El método de conformidad con la reivindicación 205, caracterizado porque el método trata enfermedad de hígado graso.

234. El método de conformidad con la reivindicación 233, caracterizado porque la enfermedad de hígado graso no es
15 enfermedad alcohólica de hígado graso.

235. El método de conformidad con la reivindicación 233, caracterizado porque la enfermedad de hígado graso es enfermedad alcohólica de hígado graso.

236. El método de conformidad con la reivindicación 233,
20 caracterizado porque el método trata enfermedad de hígado graso y uno o más de los siguientes trastornos: enfermedad renal/riñón (RKD), resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, y enfermedad cardiovascular (CVD).

237. El método de conformidad con cualquiera de las

372

reivindicaciones 205-236, caracterizado además porque comprende identificar un sujeto que necesita del tratamiento de cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos enlistados.

5 238. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 205-236, caracterizado porque el sujeto tiene una historia familiar o de paciente de cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos enlistados.

10 239. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 205-236, caracterizado porque el sujeto tiene síntomas de cualquiera de las enfermedades, disfunciones, resistencias o trastornos enlistados.

15 240. Un método para mejorar la velocidad de filtración glomerular de liberación de creatinina en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-112.

20 241. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 140-240, caracterizado porque la cantidad farmacéuticamente efectiva es una dosis diaria de 25 mg hasta 500 mg del compuesto.

242. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 140-240, caracterizado porque la cantidad

273

farmacéuticamente efectiva es una dosis diaria de 0.1 - 1000 mg del compuesto por kg de peso corporal.

243. El método de conformidad con la reivindicación 242, caracterizado porque la dosis diaria es 0.15 - 20 mg del
5 compuesto por kg de peso corporal.

244. El método de conformidad con la reivindicación 243, caracterizado porque la dosis diaria es 0.20 - 10 mg de compuesto por kg de peso corporal.

245. El método de conformidad con la reivindicación 244,
10 caracterizado porque la dosis diaria es 0.40 - 3 mg de compuesto por kg de peso corporal.

246. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 140-240, caracterizado porque la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en una dosis
15 sencilla por día.

247. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 140-240, caracterizado porque la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en dos o más dosis por día.

20 248. Un kit caracterizado porque comprende:

un compuesto de conformidad con cualquiera de reivindicaciones 1-112; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar

un estado de enfermedad para el cual el compuesto se administra, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones con respecto a cómo administrar el compuesto.

5 249. El kit de conformidad con la reivindicación 248, caracterizado porque el kit comprende el compuesto en una forma de dosificación múltiple.

250. Un artículo de manufactura caracterizado porque comprende:

10 un compuesto de conformidad con cualquiera de reivindicaciones 1-112; y
 materiales de empaçado.

251. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 250, caracterizado porque los materiales de
15 empaçado comprenden un recipiente para alojar el compuesto.

252. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 251, caracterizado porque el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad para el cual el
20 compuesto se administra, información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a cómo administrar el compuesto.

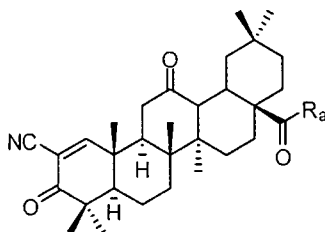
253. El artículo de manufactura de conformidad con la reivindicación 250, caracterizado porque el artículo de

375

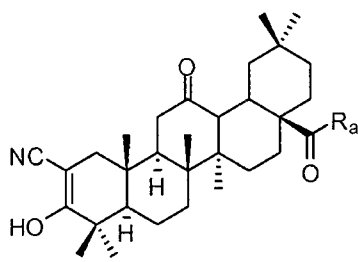
manufactura comprende el compuesto en una forma de dosificación múltiple.

254. Un método para hacer un compuesto objetivo definido de la fórmula:

5



caracterizado porque R_a es alcoxi_(C1-4), que comprende hacer
10 reaccionar un compuesto de la fórmula:



15 con un agente oxidante bajo un conjunto de condiciones para formar el compuesto objetivo.

376

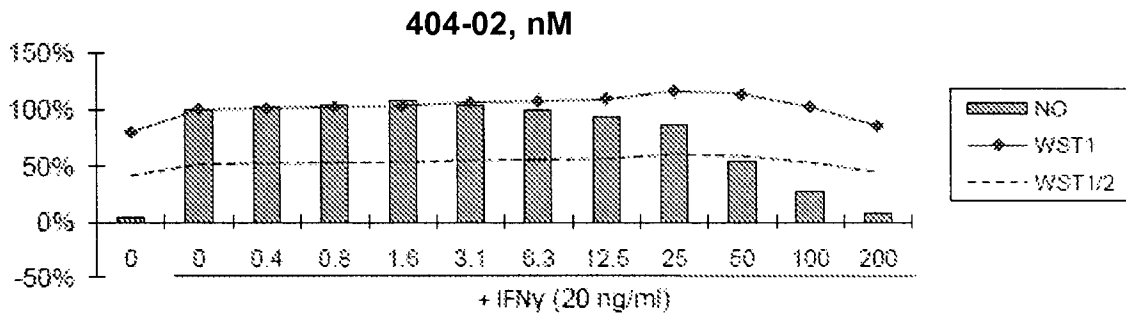


FIG. 1

327

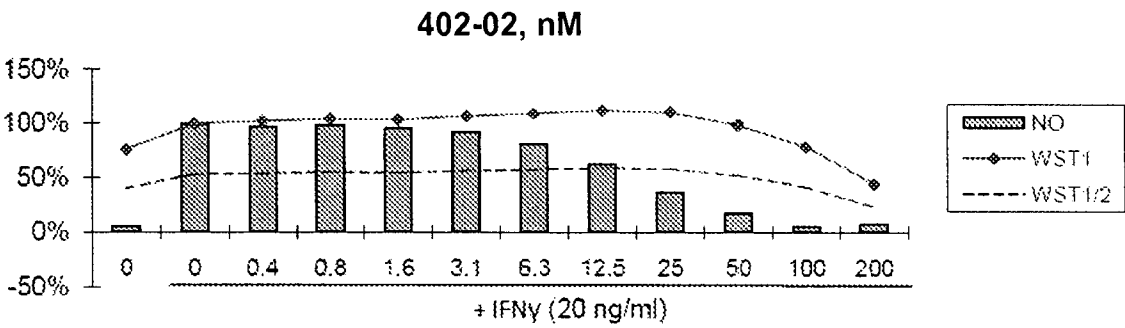


FIG. 2

378

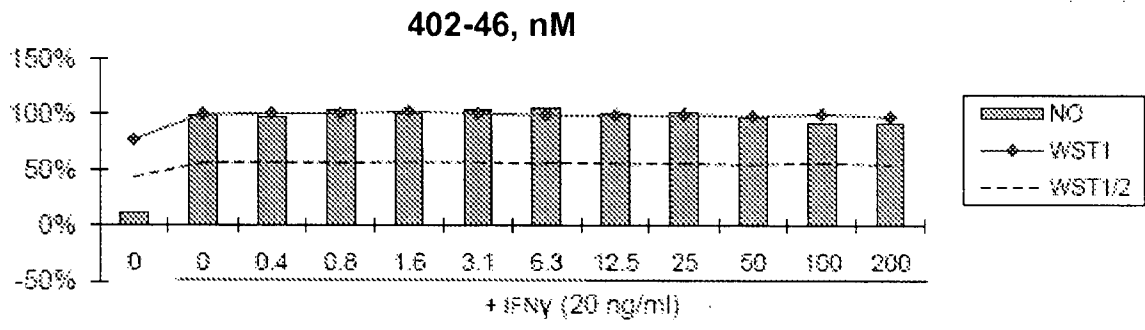


FIG. 3

379

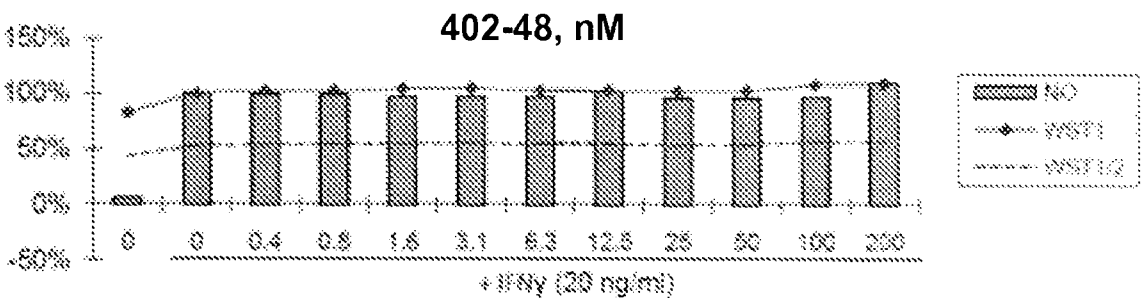


FIG. 4

380

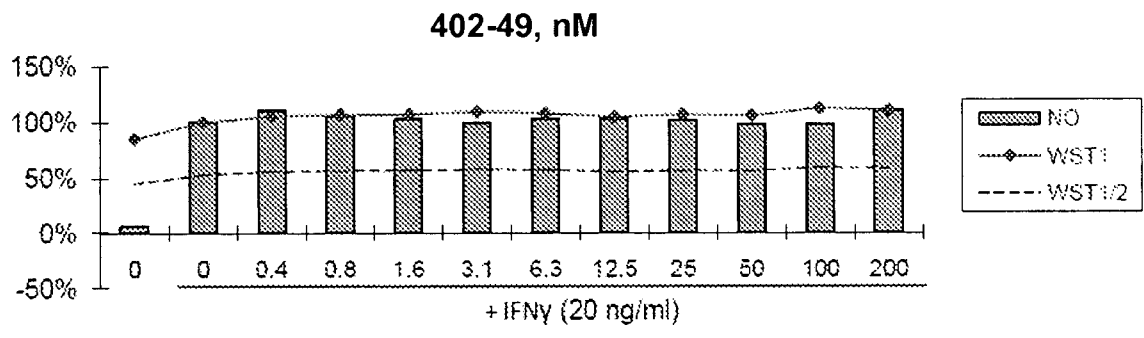


FIG. 5

381

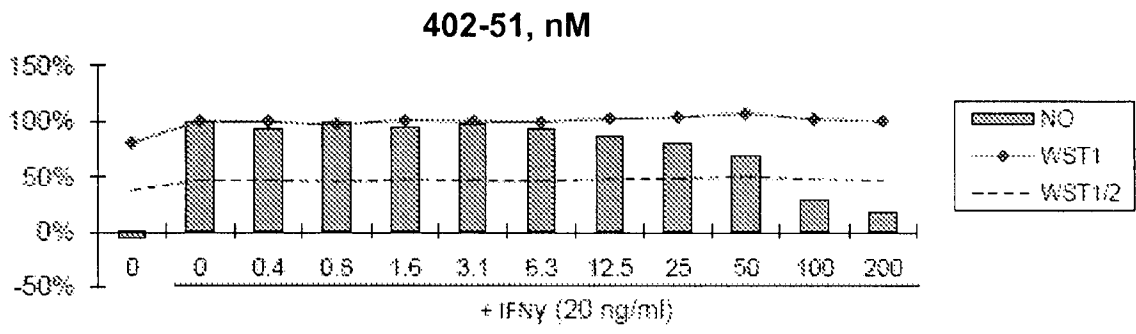


FIG. 6

382

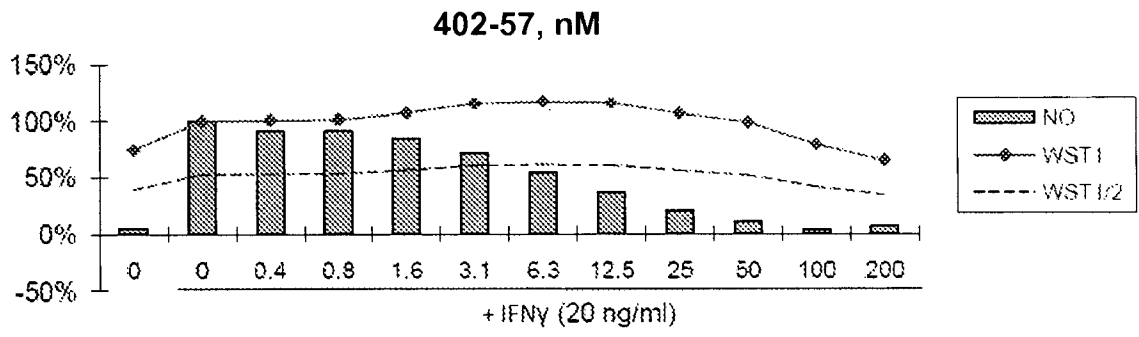


FIG. 7

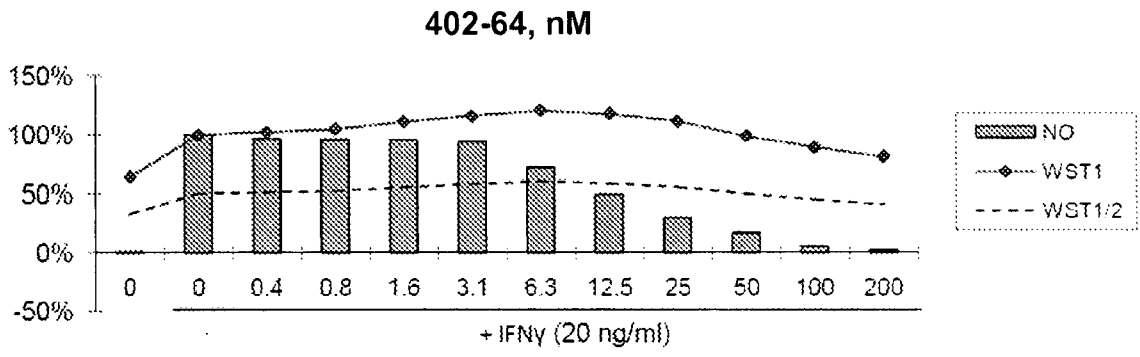


FIG. 8

384

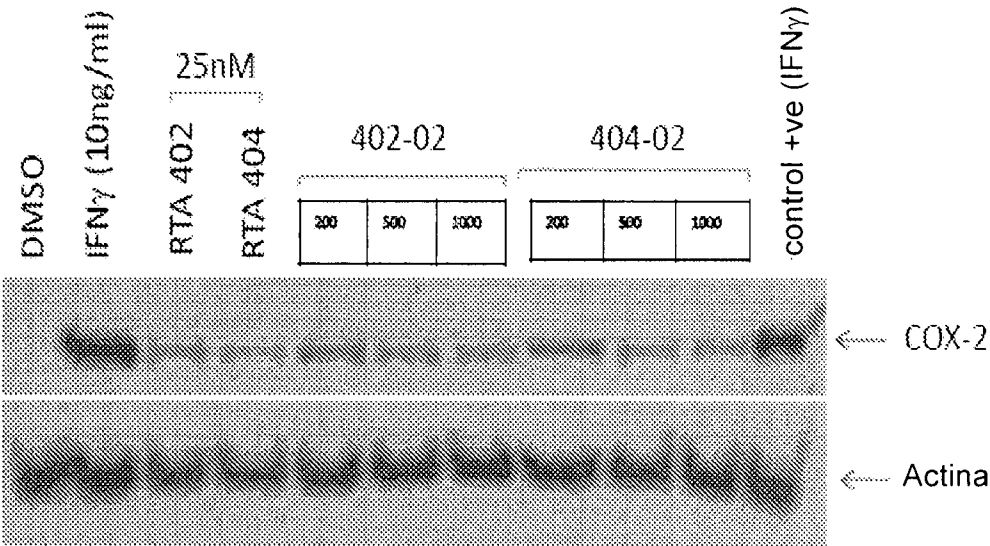


FIG. 9

385

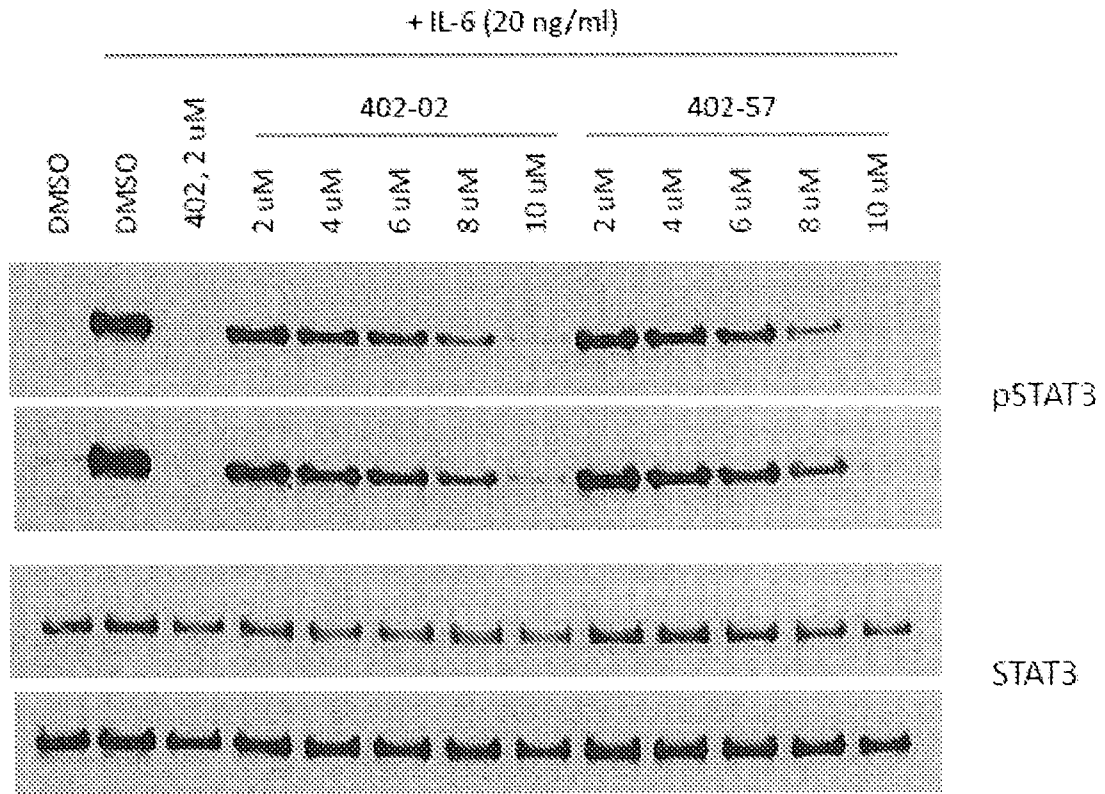


FIG. 10

386

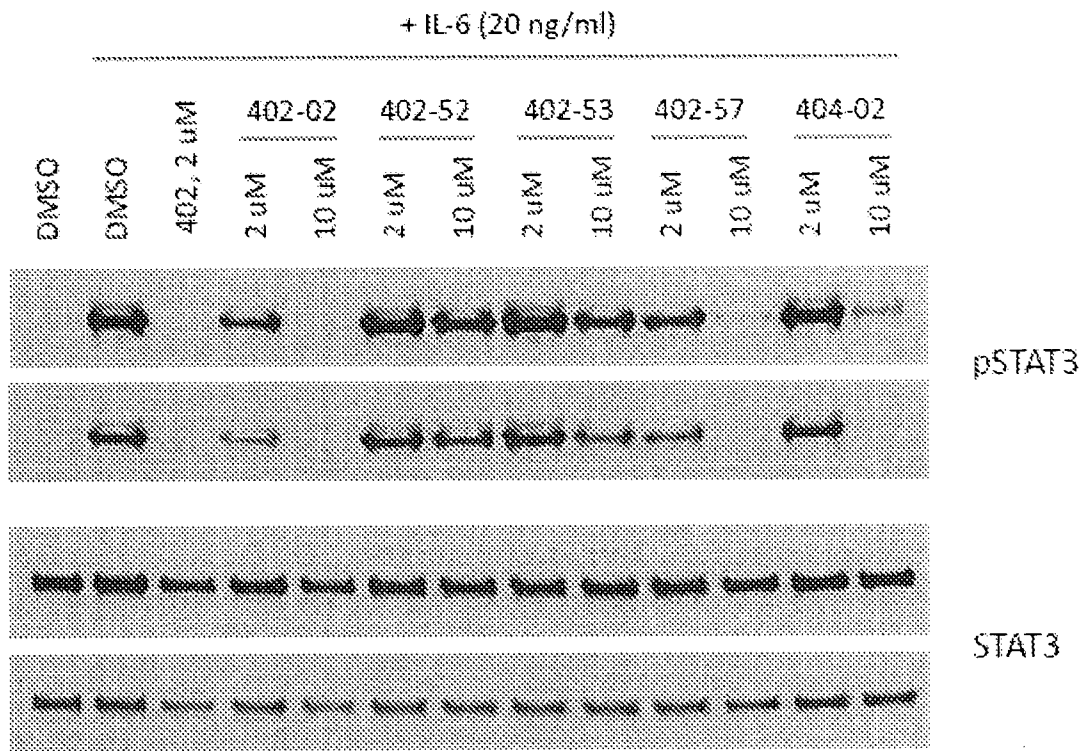


FIG. 11

387

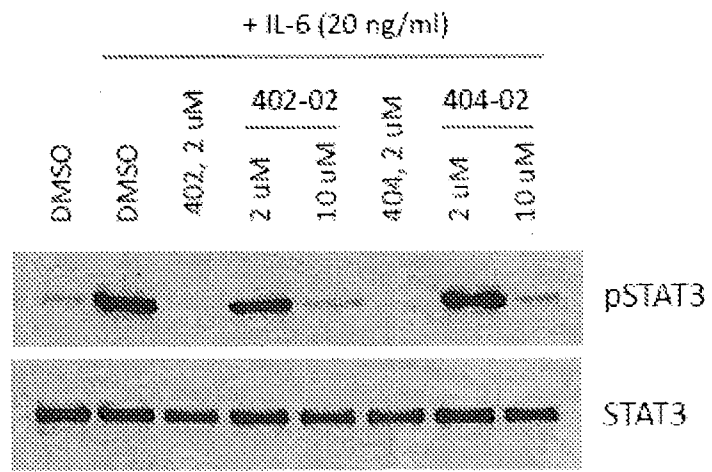


FIG. 12

388

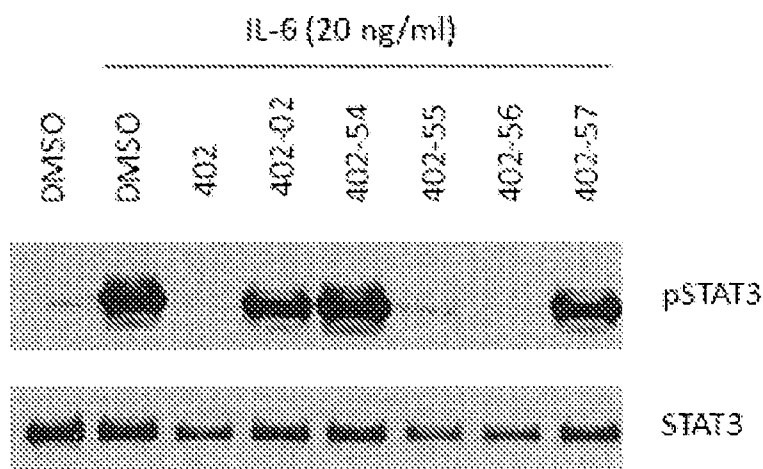


FIG. 13

389

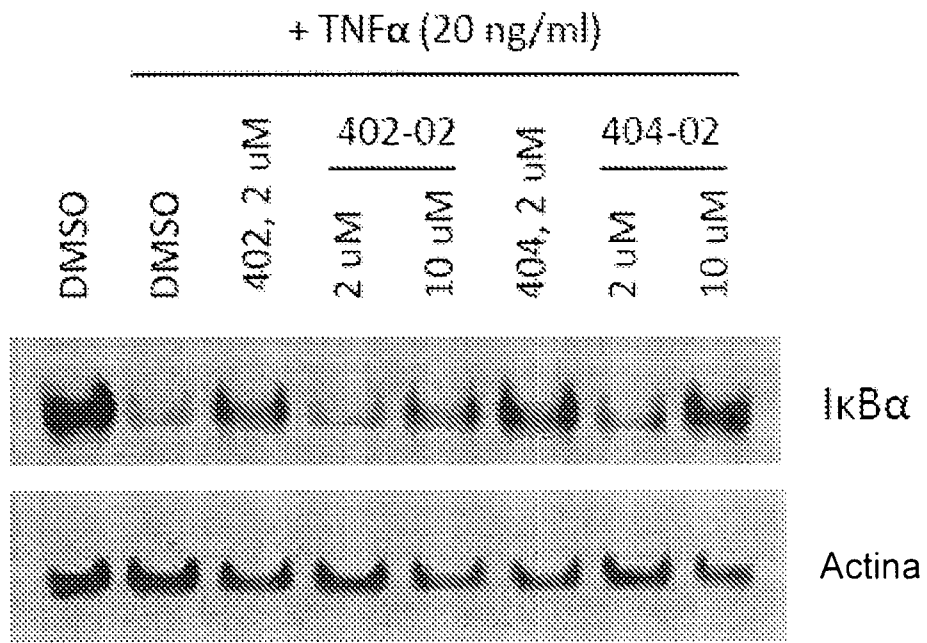


FIG. 14

390

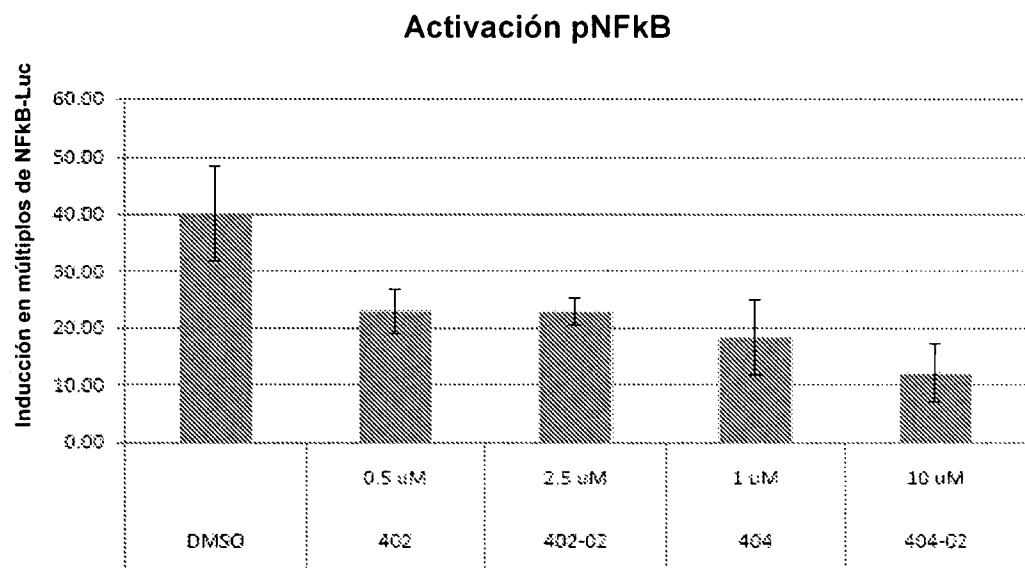


FIG. 15

391

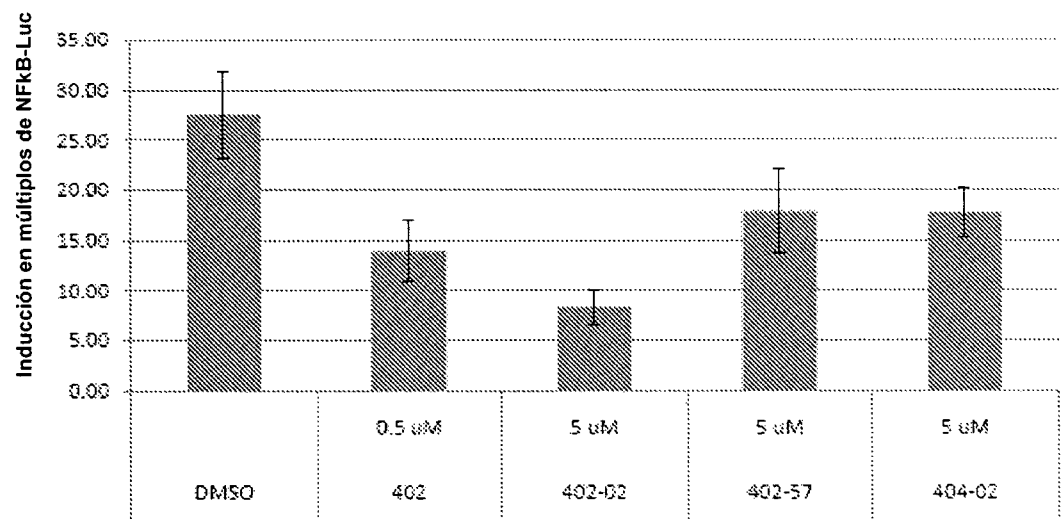


FIG. 16

392

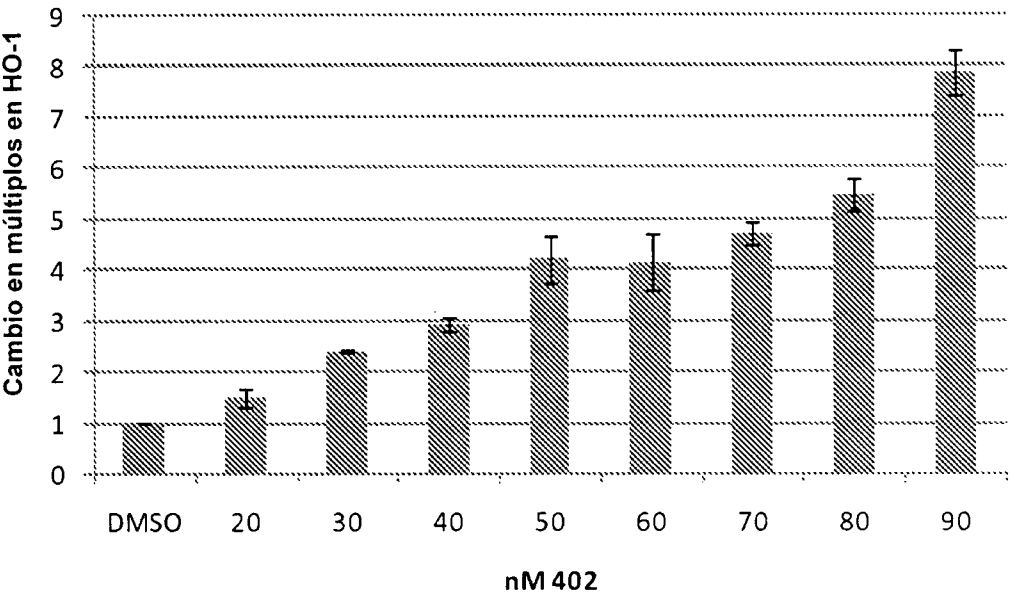


FIG. 17

393

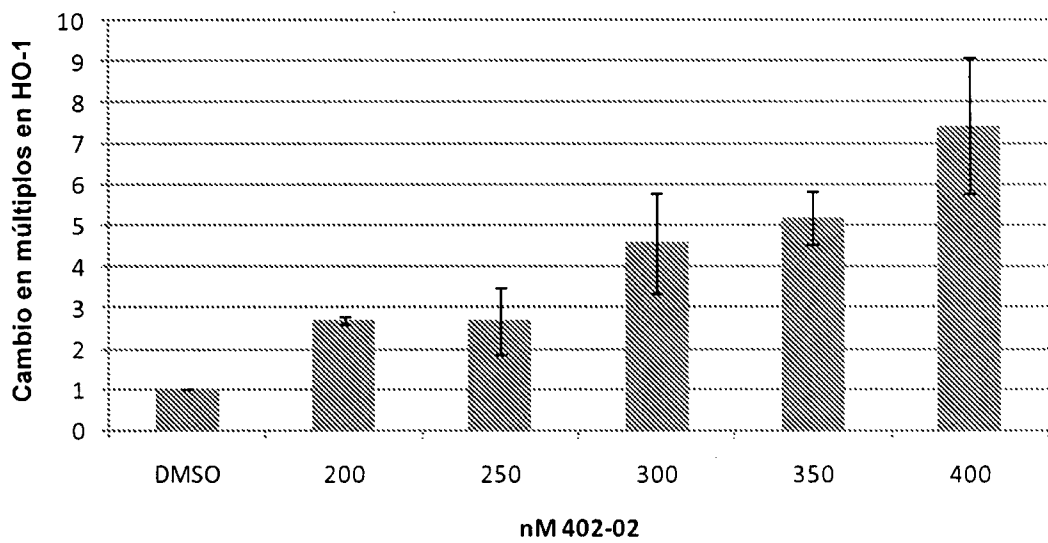


FIG. 18

394

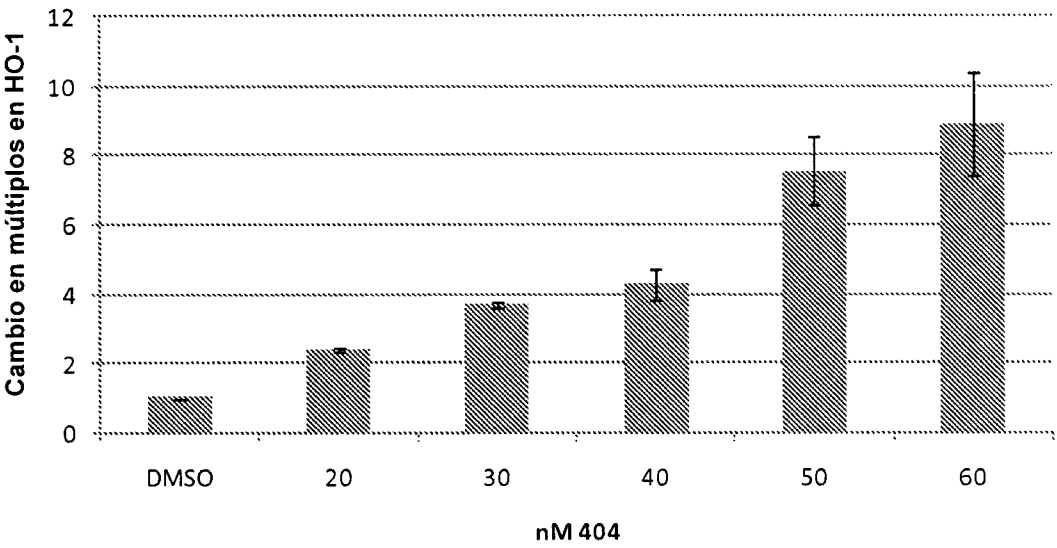


FIG. 19

395

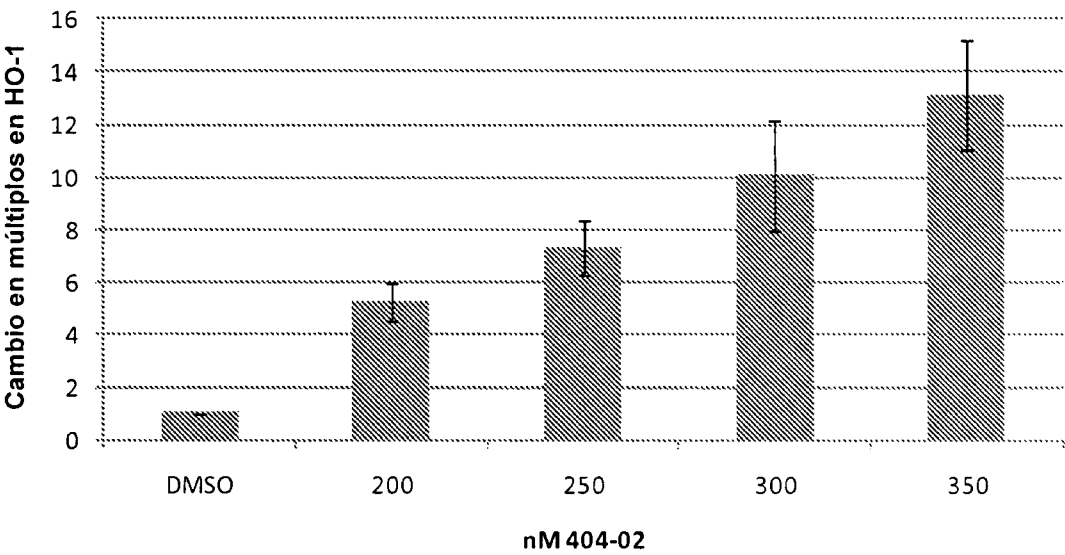


FIG. 20

396

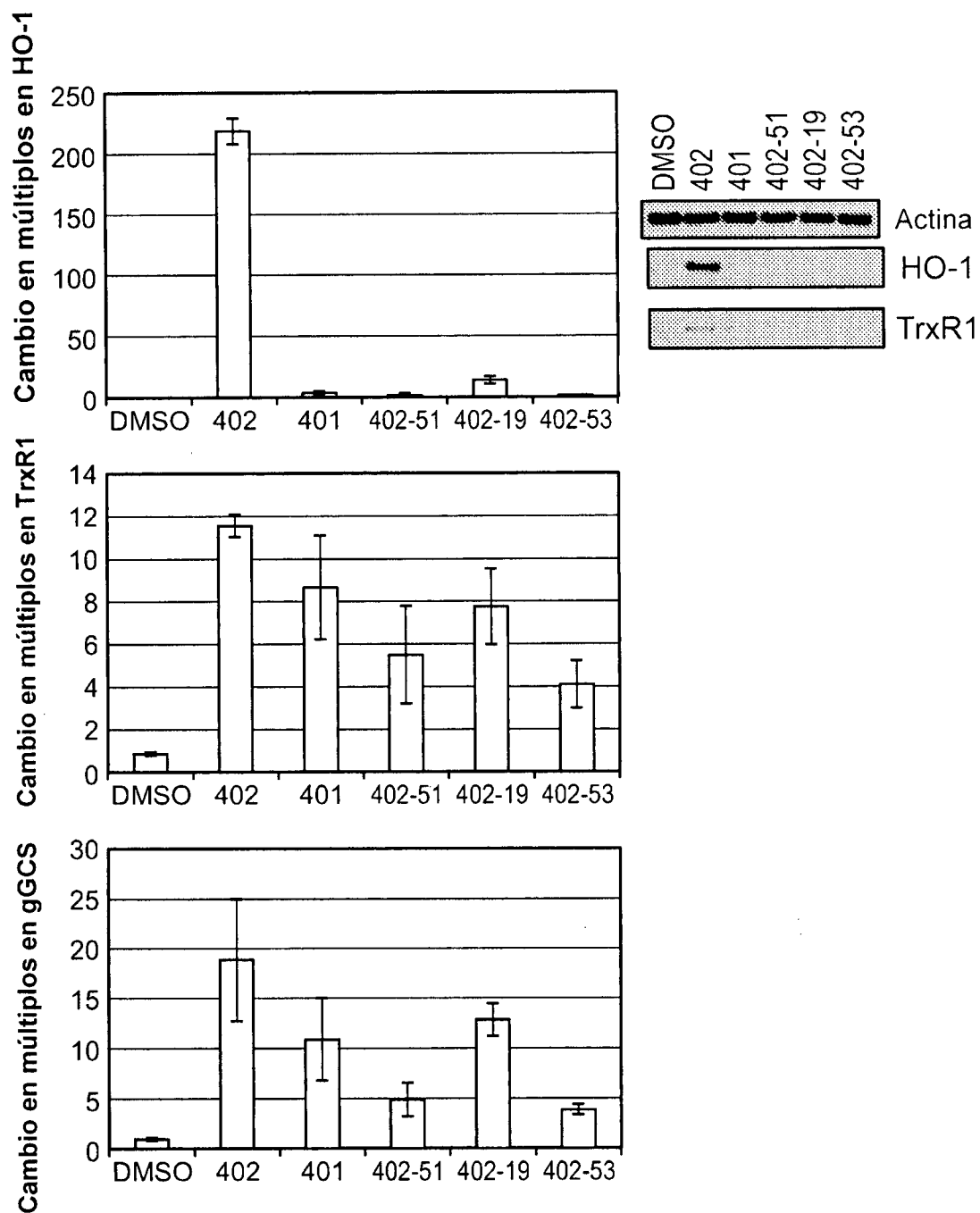


FIG. 21

397

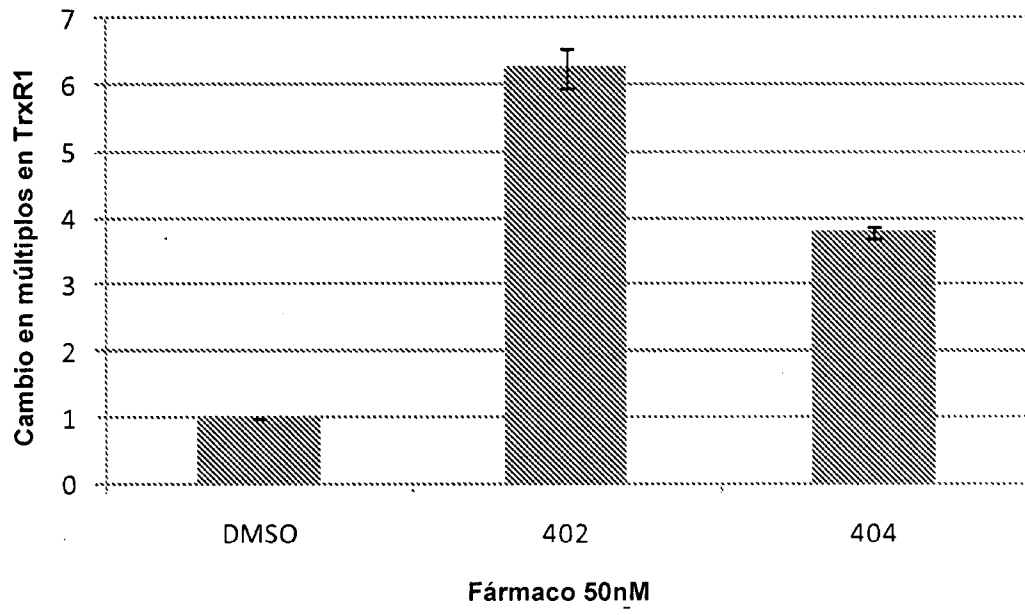


FIG. 22

398

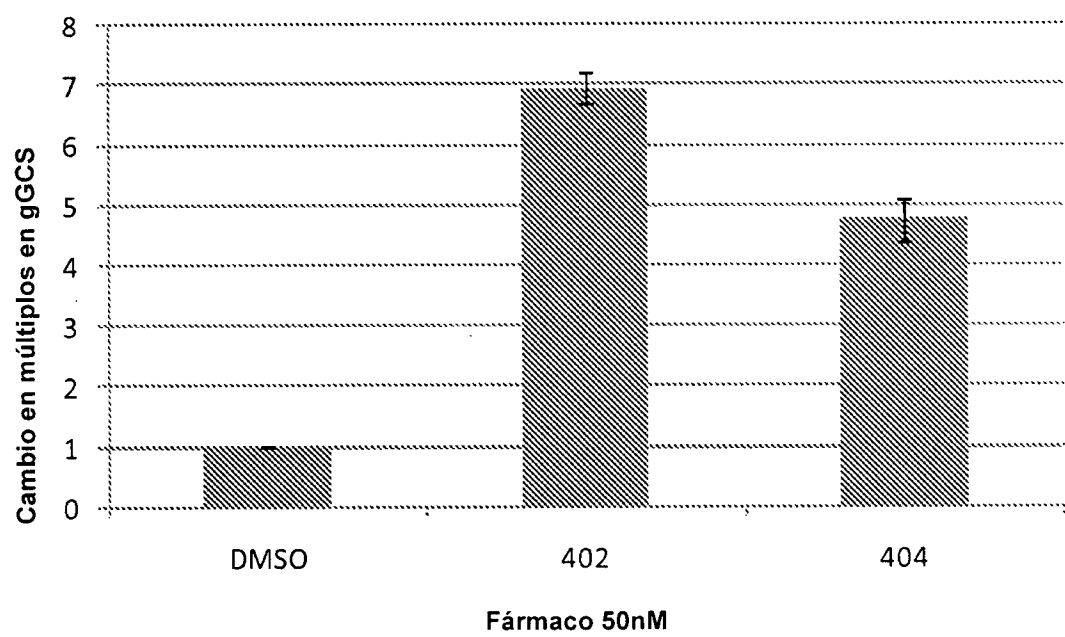


FIG. 23

799

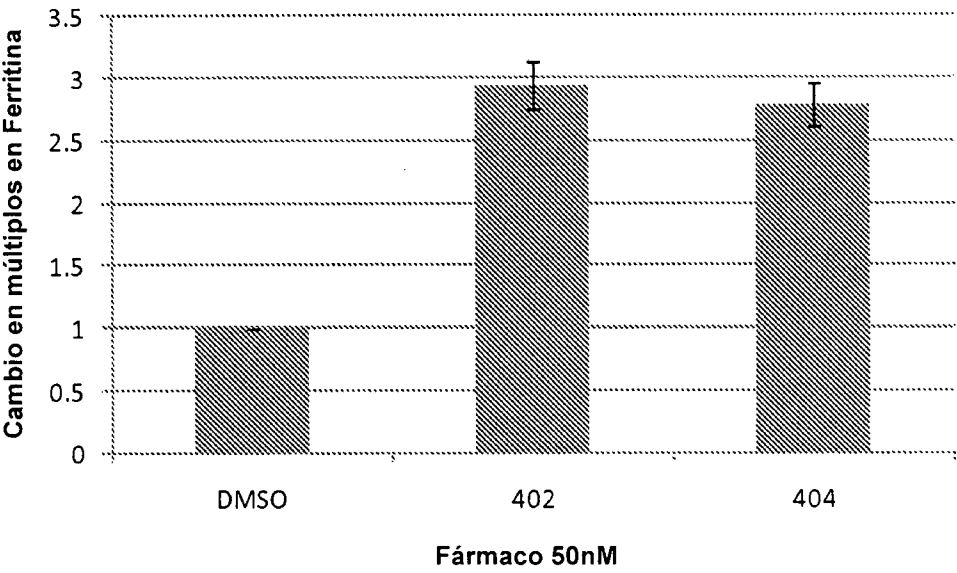


FIG. 24

490

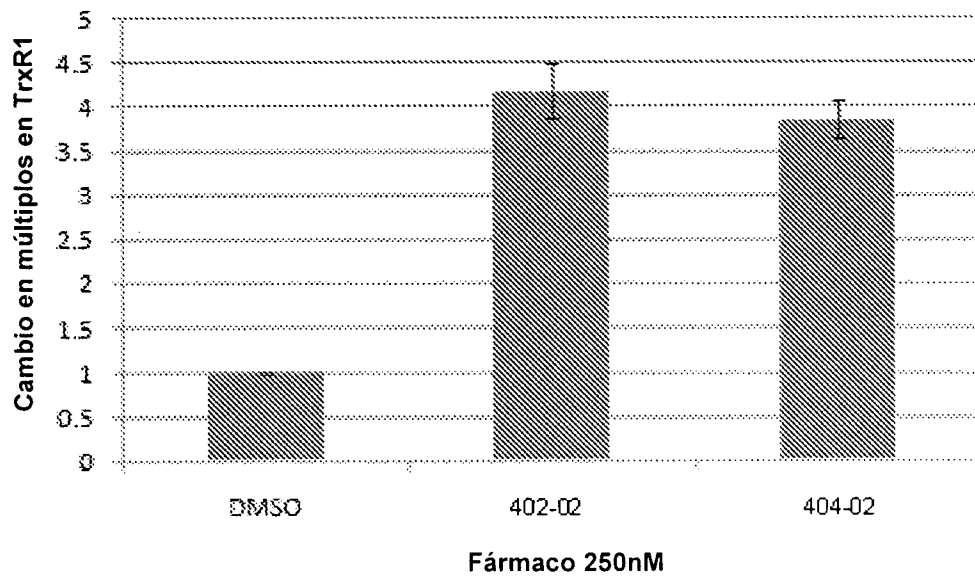


FIG. 25

401

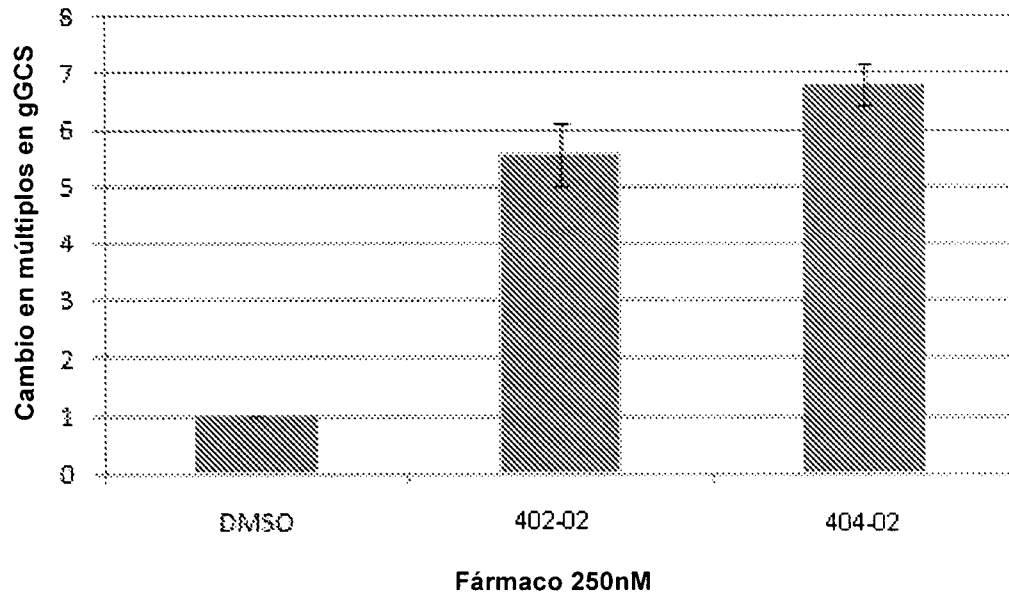


FIG. 26

402

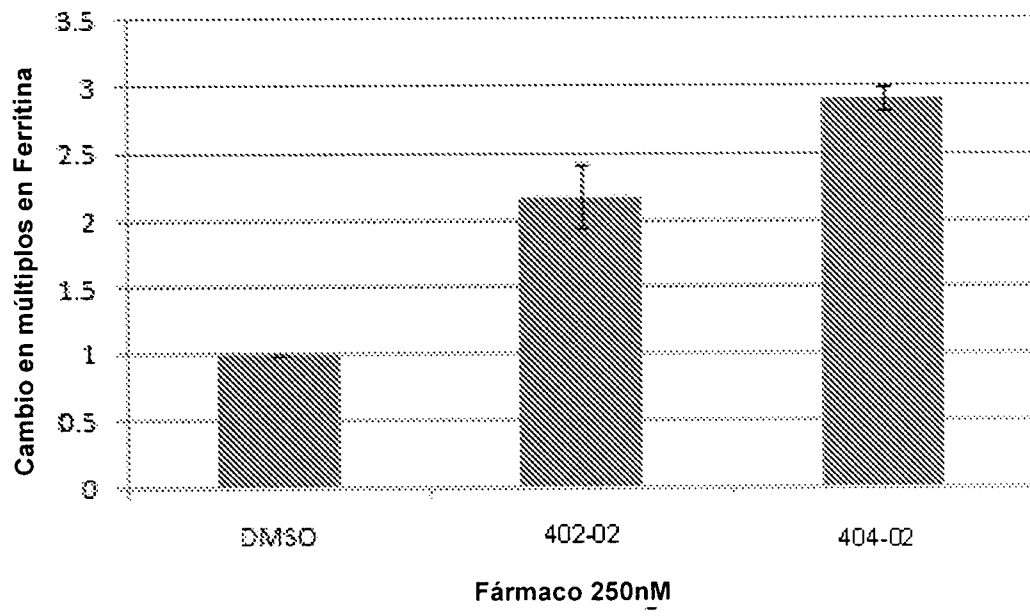


FIG. 27

403

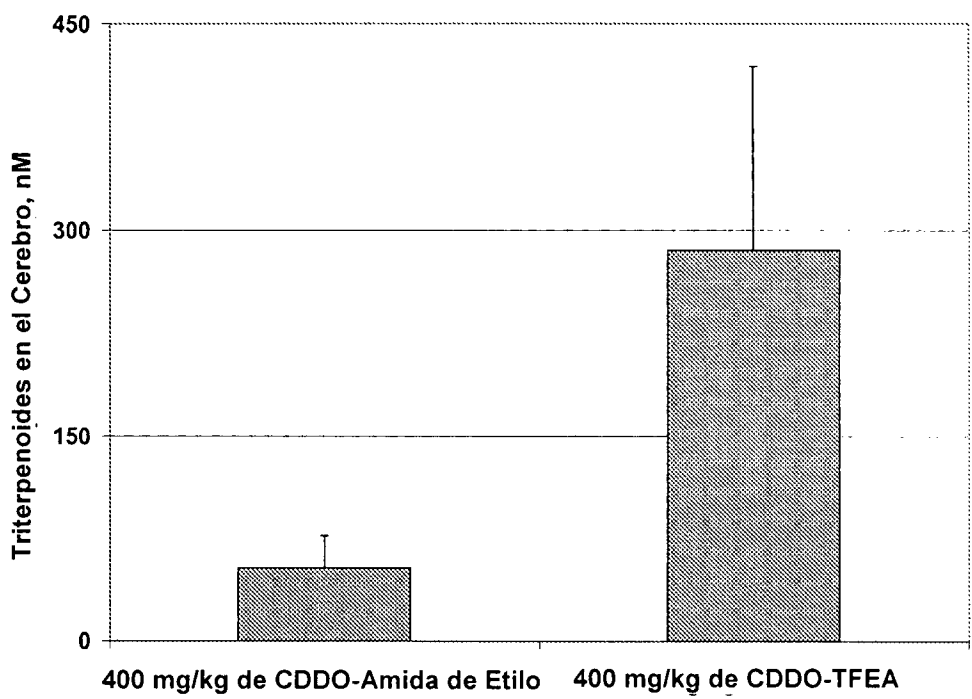


FIG. 28

404

FIG. 29A

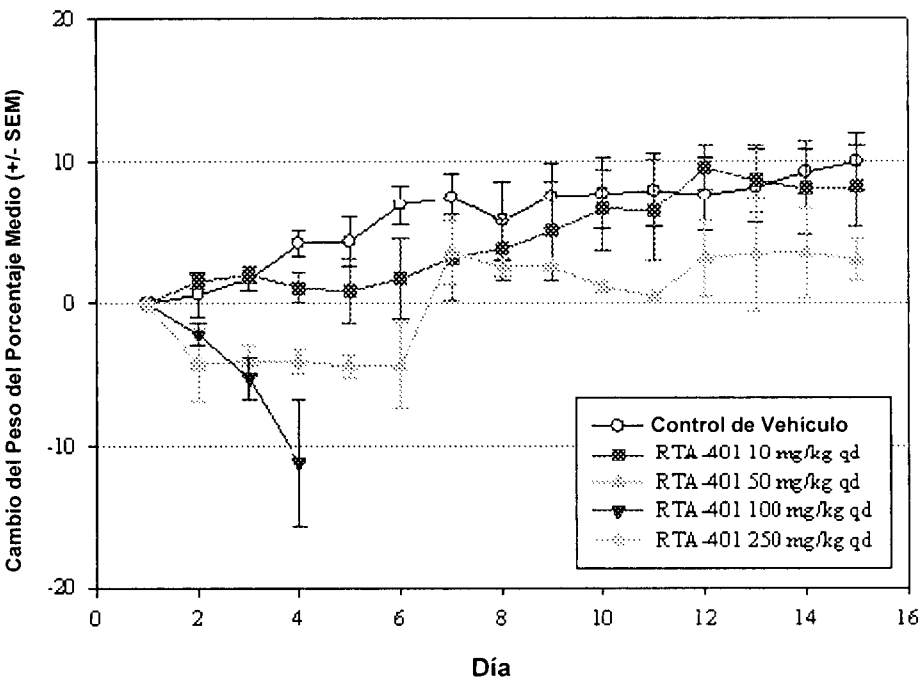
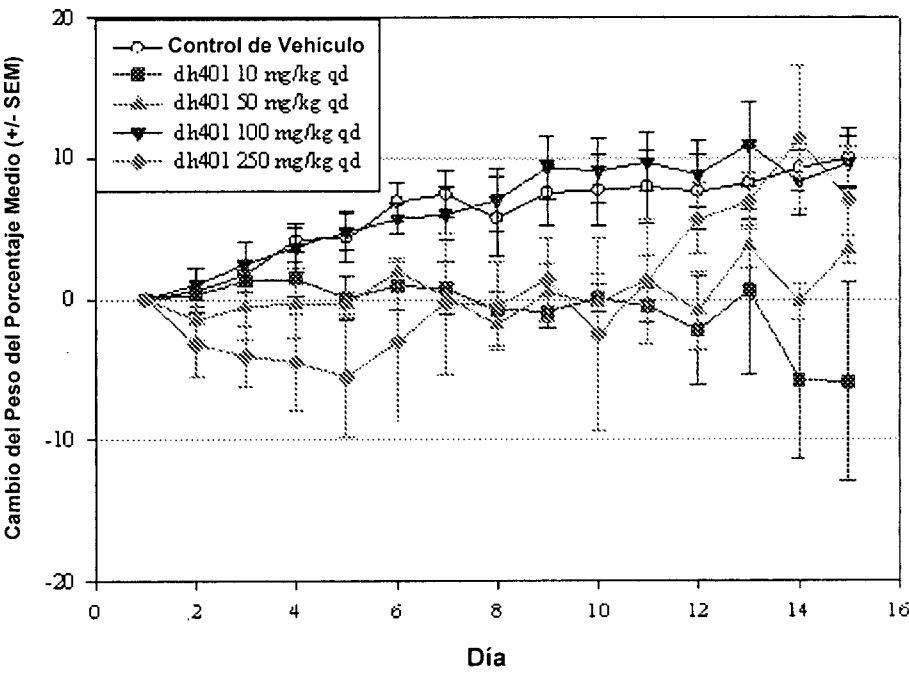


FIG. 29B



405

FIG. 30A

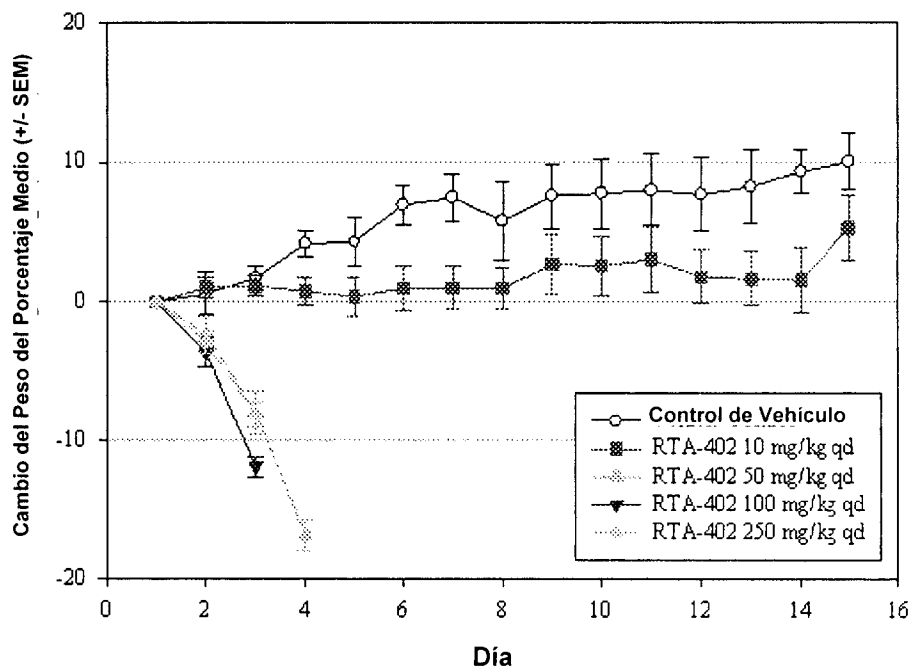
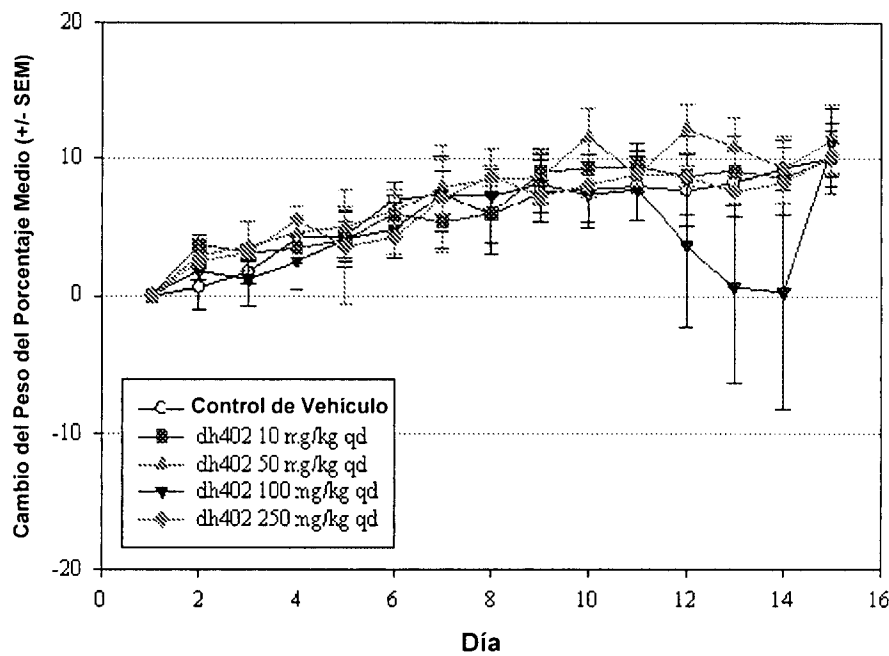


FIG. 30B



406

FIG. 31A

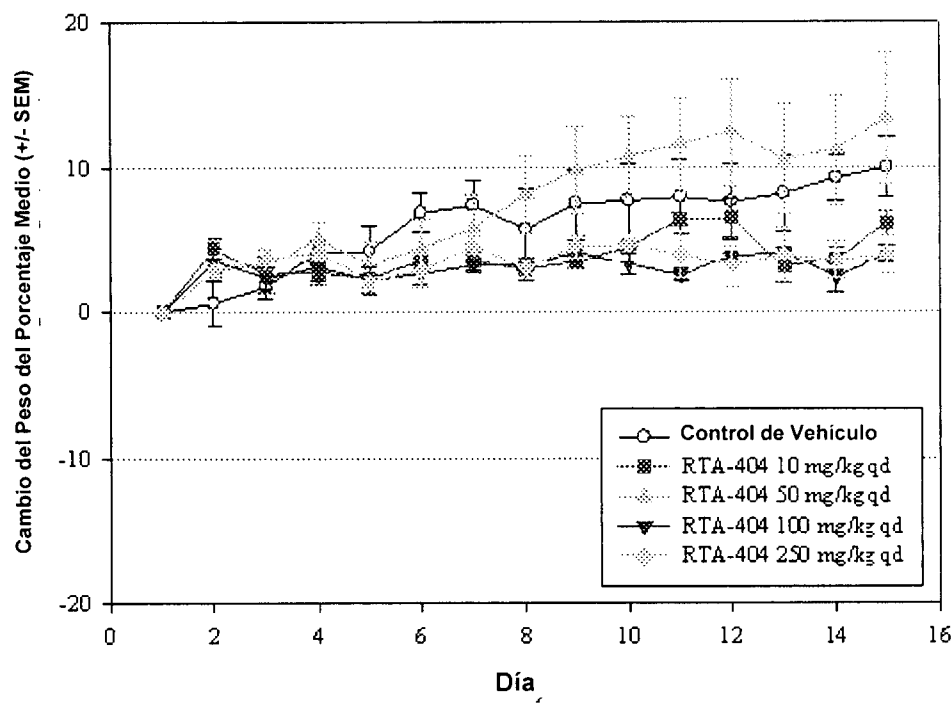
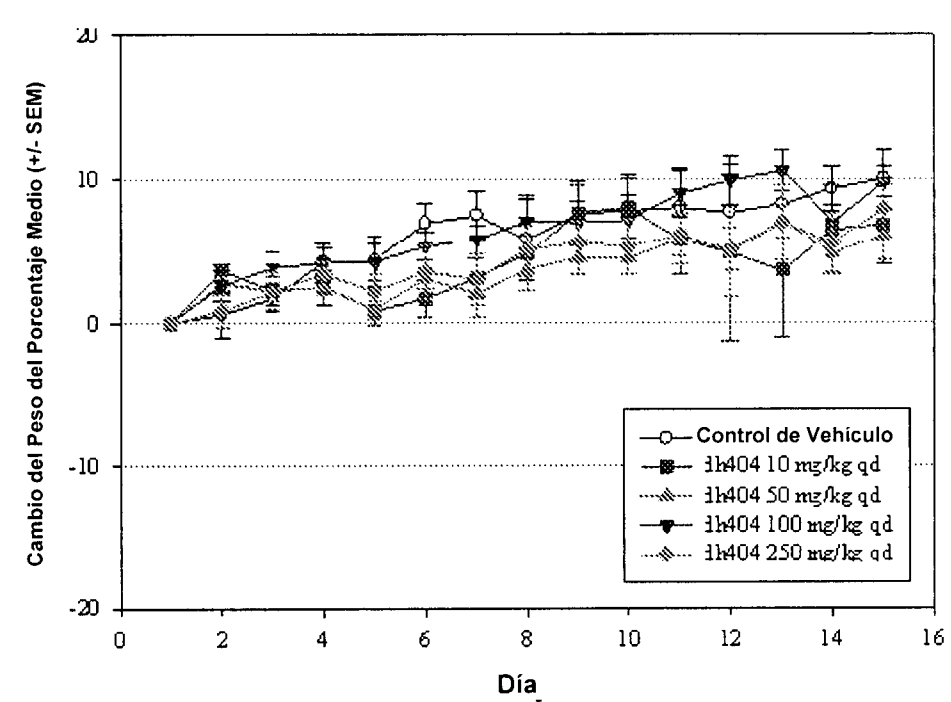


FIG. 31B



407

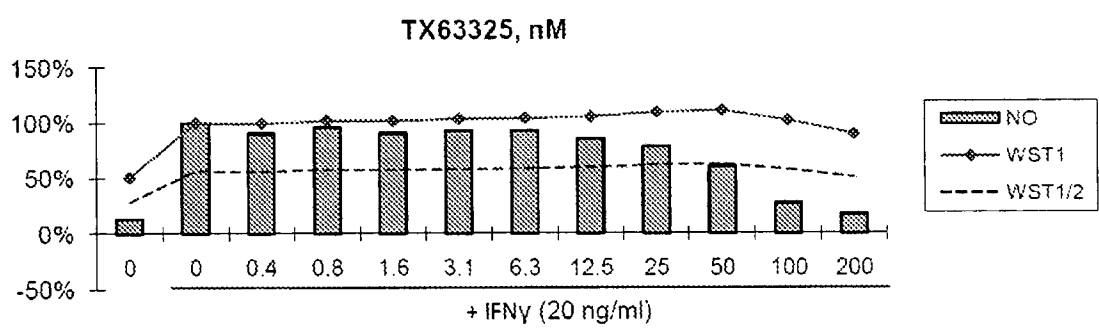


FIG. 32

408

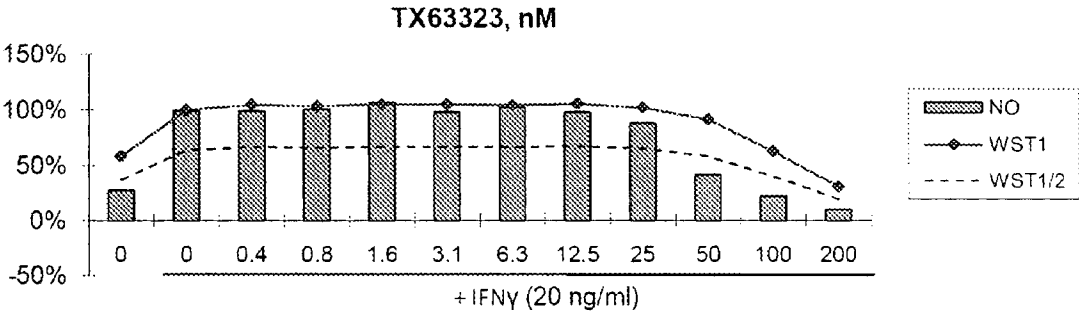


FIG. 33

409

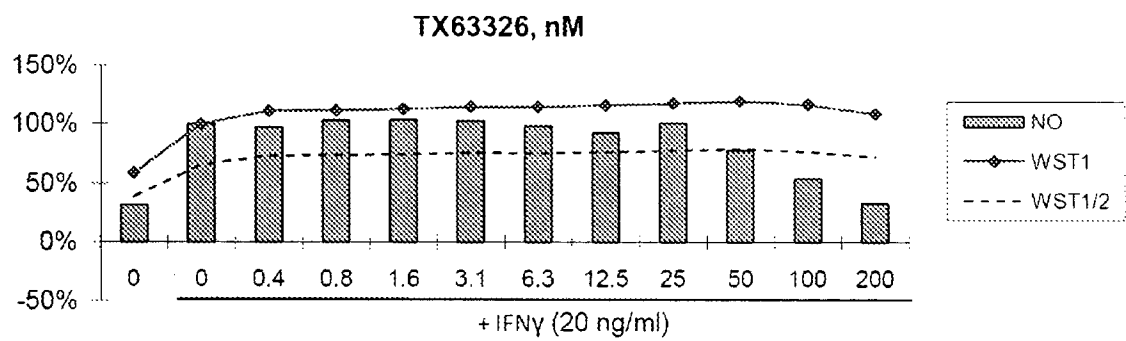


FIG. 34

4/5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ANDERSON, ERIC
 JIANG, XIN
 LIU, XIAOFENG
 VISNICK, MELEAN

<120> MODULADORES DE INFLAMACION ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DE ACIDO
 OLEANICO CON SATURACION EN EL ANILLO C

<130> REAT:028WO

<140> DESCONOCIDO
 <141> 2009-04-20

<150> 61/046,332
 <151> 2008-04-18

<150> 61/111,333
 <151> 2008-11-04

<160> 10

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador sintético

<400> 1
 tccgatgggt ccttacactc 20

<210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador sintético

<400> 2
 taggctcctt cctcctttcc 20

<210> 3
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador sintético

<400> 3
 gcagcactga gtggtcaaaa 20

<210> 4
 <211> 20

411

<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 4
ggtcaactgc ctcaattgct 20

<210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 5
gctgtggcta ctgcggtatt 20

<210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 6
atctgcctca atgacaccat 20

<210> 7
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 7
atgagcaggt gaaagccatc 20

<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 8
taaaggaaac cccaacatgc 20

<210> 9
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

412

<223> Cebador sintético

<400> 9
gattacatcc tgggcctgaa 20

<210> 10
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador sintético

<400> 10
gagcgcagag agaagtcgat 20

413

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 October 2009 (22.10.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/129545 A8

(51) International Patent Classification:
C07J 63/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/041170

(22) International Filing Date:
20 April 2009 (20.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/046,332 18 April 2008 (18.04.2008) US
61/111,333 4 November 2008 (04.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): REATA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 2801 Gateway
Dr. Ste 150, Irving TX 75063 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDERSON, Eric
[US/US]; 4251 South Judson St., Houston, TX 77005
(US). JIANG, Xin [CN/US]; 6401 Maple Ave., Apt.
5308, Dallas, TX 75235 (US). LIU, Xiaofeng [CN/US];
10602 Stone Canyon Road, #214, Dallas, TX 75230
(US). VISNICK, Melean [US/US]; 330 East Las Coli-
nas Blvd., Apt. 818, Irving, TX 75039 (US).

(74) Agent: VOGES, Mark, H.; Fulbright & Jaworski L.L.P.,
600 Congress Ave., Suite 2400, Austin, TX 78701 (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, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

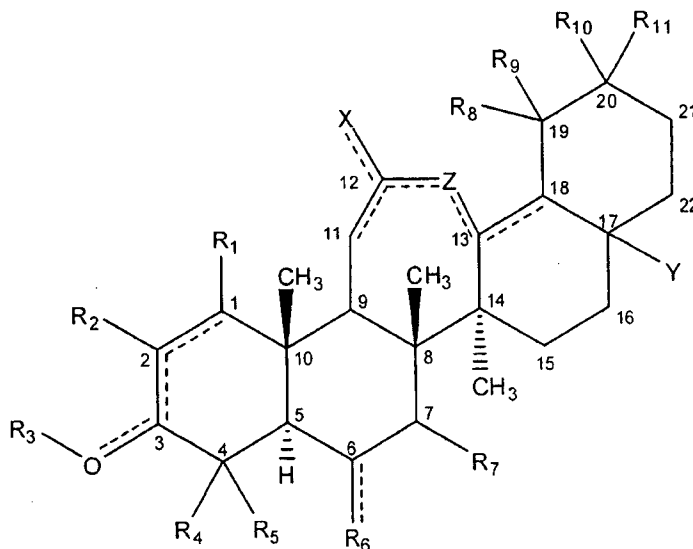
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: OLEANOLIC ACID DERIVATIVES WITH SATURATION
IN THE C-RING



(57) Abstract: This invention provides, but is not limited to, novel oleanolic acid derivatives having the formula: wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds, methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds and compositions.



(48) Date of publication of this corrected version:

22 April 2010

(15) Information about Correction:

see Notice of 22 April 2010

415



No. 10-144465- -00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:35:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐