PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-144468

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-144468- -00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:37:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTENTII Eve: 278 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 429

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** MODULADORES DE INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANÓLICO CON HOMOLOGACIÓN C-17.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-144468- -00000-0000
Fecha: 2010-11-18 14:37:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 429

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo 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. [X] 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. **PCT/US2009/041176** Fecha **20 de abril de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/129548 A1** Fecha **22 de octubre de 2009**

6 TITULO (54) **MODULADORES DE INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANÓLICO CON HOMOLOGACIÓN C-17.**

7 Clasificación Internacional (51) C07J 63/00

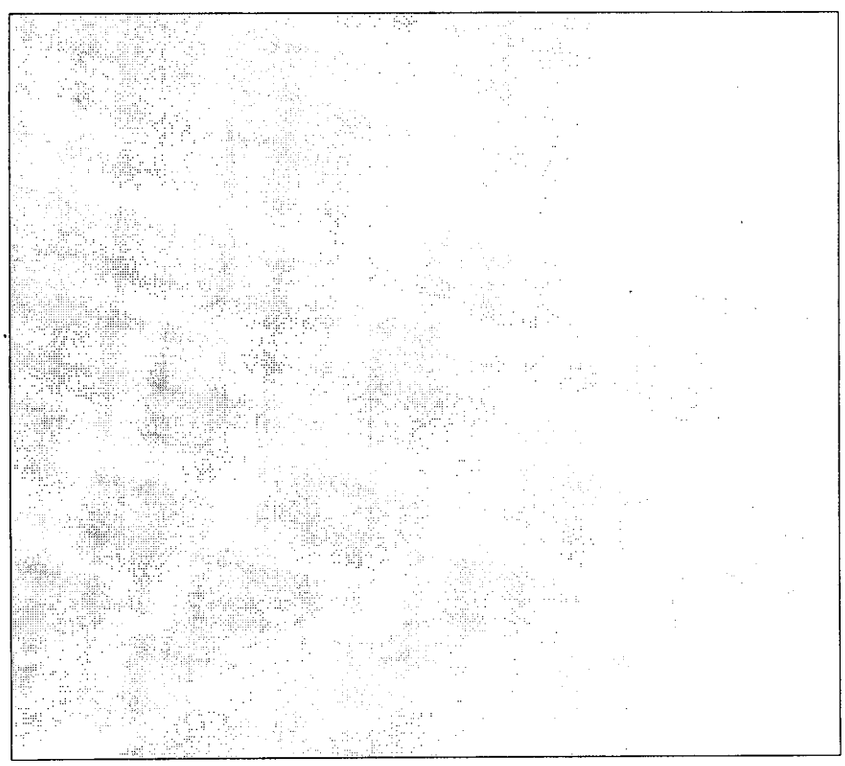
8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	18 de abril de 2008	61/046,366
	Estados Unidos de América	04 de noviembre de 2008	61/111,294

9 Comprobante de pago No. 10-93,712 // 10-93,618
Fecha 03 de noviembre de 2010

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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
- [x] 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**

As. P-2724

ANEXOS

INVENTORES

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

2.) **LIU, Xiaofeng**
(10602 Stone Canyon Road, #214, Dallas, Texas 75230, Estados Unidos de América);

3.) **GREINER, Jack**
(24 W. Foch Avenue Milltown, New Jersey 08850, Estados Unidos de América);

4.) **SZUCS, Stephen, S.**
(113 Lewisville Road Lawrenceville, New Jersey 08648, Estados Unidos de América);

5.) **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 - 93,712
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-144468- -00000-0000
Fecha: 2010-11-18 14:37:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 429

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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-2724

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176099-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 93,618
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-144468- -00000-0000
Fecha: 2010-11-18 14:37:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE!!! Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 429

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	353217222	03/11/2010	95,427,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,874,000.00
		TOTAL : $	5,876,000.00

SON: CINCO MILLONES OCHOCIENTOS SETENTA Y SEIS 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-2924

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
Secretary of State

ST/EG

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. Kral

Name: Robert M. Kral

Title: Vice President, Licensing and Intellectual Property

Sworn to before me:

Glenda T. Johnson

Notary Public

My commission expires: 5-13-2013

[NOTARY SEAL]

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá D.C. hago constar que ésta fotocopia concuerda con su Original que he tenido a la vista.

12 NOV 2010

Nelson J. Sánchez García

NOTARIO ONCE (E)

BOGOTA D.C.

25581976

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0869 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 mi:
Firmado por firma ilegible, notario público, [illegible] termina el 5-13-2013, (sello notarial)

Como Notario Único (E) del Círculo de [illegible] D.C., hago constar que esta [illegible] concuerda con su Original
12 NOV 2010
[illegible] García
NOTARIA

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0869 Min. Justicia 1995

7

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, Secretario de Estado

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0365 Min. Justicia 1995

Notaría Única (E) del Círculo de Bolívar (D.T.) hago constar que esta FOTOCOPIA concuerda con su Original que he tenido a la vista.
12 NOV 2010

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
	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-766512
9. Seal
10. Signature:

1 NOV 2010

Hope Andrade
Secretary of State

9

Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 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 Ciudadania No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadánia 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 enseñas 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 / signatura

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 objet 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 Irving, Texas, EE. UU

on this 2nd day of September 2010

Notaría Primera (E) del Círculo de Bogotá D.C. Hago constar que ésta fotocopia coincide con su Original. NOV 2010

Nelson Sánchez García
NOTARIO PRIMERO (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

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 , 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 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 esta 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 this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the document(s) providing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

Para constar que esta fotocopia concuerda con su Original

12 NOV 2010

11

5

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

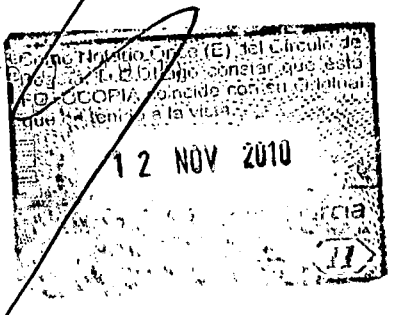
Secretario de Estado

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 octubr

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público



12

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

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

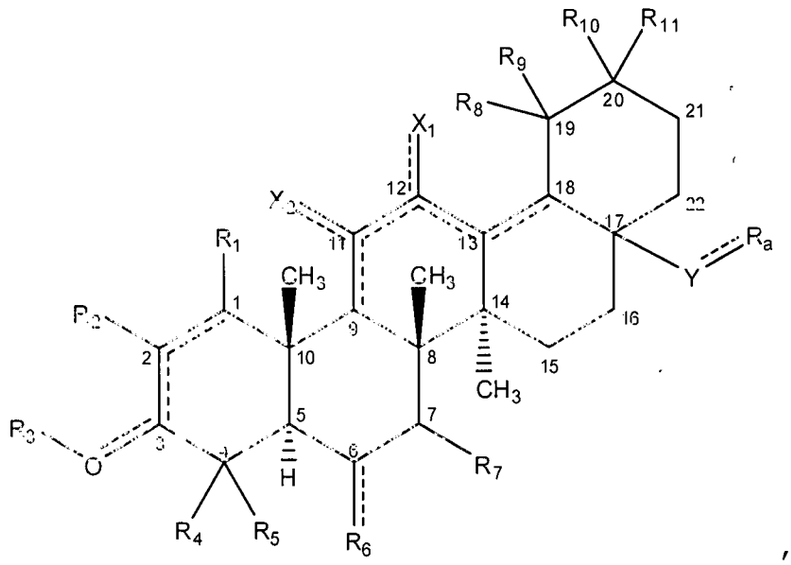
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 03269 Min. Justicia 1995

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la
12 NOV 2010
...cía

13

RESUMEN

Esta invención proporciona, pero sin limitarse a, nuevos derivados del ácido oleanólico con la fórmula:



en donde las variables se definen en este documento. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, kits y artículos fabricados que comprenden dichos compuestos, métodos e intermediarios útiles para sintetizar los compuestos y métodos para usar los compuestos y las composiciones.

MODULADORES DE INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANÓLICO CON HOMOLOGACIÓN C-17

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación está relacionada en general con los campos de la biología y de la medicina. Más específicamente, tiene que ver con compuestos y métodos para el tratamiento y prevención de enfermedades como las que están asociadas al estrés oxidativo y la inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Hay muchas enfermedades humanas graves y resistentes al tratamiento que están asociadas a la disregulación de los procesos inflamatorios, e incluyen enfermedades como el cáncer, aterosclerosis y diabetes, que tradicionalmente no se les había considerado como afecciones inflamatorias. En forma semejante, en las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, lupus, psoriasis y esclerosis múltiple hay una activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que proviene de la disfunción del reconocimiento autólogo contra el reconocimiento heterólogo y de los mecanismos de respuesta del sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas

como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de las microglias y niveles elevados de proteínas proinflamatorias como la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS).

Un aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias como la prostaglandina E, cuyos precursores se producen por la enzima ciclo-oxigenasa (COX-2). Se encuentran concentraciones elevadas de COX-2 en tejidos inflamados. Por lo tanto, se sabe que la inhibición de la COX-2 reduce muchos síntomas de la inflamación y varios fármacos antiinflamatorios importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan a través de la inhibición de la actividad de la COX-2. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que hay una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (por ejemplo, la 15-desoxiprostaglandina J2, también denominada PGJ2) que tiene un papel en la estimulación de la resolución de la inflamación. La COX-2 también está asociada a la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede interferir con la completa resolución de la inflamación y así potencialmente promover la persistencia de células inmunitarias activadas en los tejidos, llevando a una inflamación crónica latente. Este efecto podría ser la causa de la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en

pacientes que usan inhibidores selectivos de la COX-2 durante un tiempo prolongado. Los corticosteroides, que son otra clase importantes de fármacos antiinflamatorios, tienen muchos efectos secundarios indeseables y suelen no ser apropiados para el uso crónico. Se ha comprobado la eficacia de nuevos fármacos de tipo proteico, como los anticuerpos monoclonales anti-TNF, para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide. Sin embargo, estos compuestos se tienen que administrar por inyección, no son eficaces en todos los pacientes y pueden tener efectos secundarios graves. En muchas formas graves de inflamación (por ejemplo, sepsis, pancreatitis aguda) los fármacos existentes no son eficaces. Además, los fármacos actualmente disponibles no tienen propiedades antioxidantes importantes y no son eficaces para reducir el estrés oxidativo asociado a la producción excesiva de especies de oxígeno reactivo y de moléculas relacionadas como el peroxinitrito. Por lo tanto, existe necesidad apremiante de mejorar la terapia con medicamentos que tengan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

Se ha demostrado que una serie de análogos sintéticos de triterpenoides del ácido oleanólico son potentes inhibidores de los procesos inflamatorios en las células, como la inducción por IFN-γ de la óxido nítrico sintetasa inducible

17

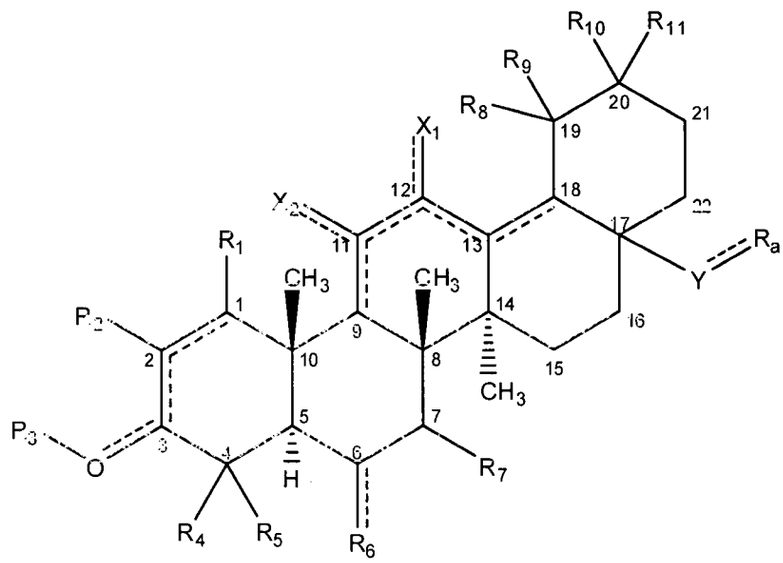
(iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda y col. (2000a); Honda y col. (2000b) y Honda y col. (2002), todos los cuales se incorporan por referencia a este documento. Por ejemplo, uno de éstos, el éster metílico del ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO-Me), actualmente se está estudiando en ensayos clínicos como tratamiento para diversos trastornos relacionados con la inflamación, que incluyen el cáncer y la nefropatía diabética. La farmacología de estas moléculas es compleja; se ha demostrado que afectan la función de muchas proteínas, modulando así la actividad de varias importantes vías de señalización celular que están relacionadas con el estrés oxidativo, el control del ciclo celular y la inflamación (por ejemplo, Dinkova-Kostova y col., 2005; Ahmad y col., 2006; Ahmad y col., 2008; Liby y col., 2007). Como los perfiles de actividad biológica de los derivados conocidos del ácido oleanólico son variables, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que podrían ser tratadas o prevenidas mediante compuestos que tienen potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, resulta deseable sintetizar nuevos candidatos para el tratamiento o prevención de enfermedades.

18

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente divulgación proporciona nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación y métodos para su uso. Los compuestos cubiertos por las siguientes fórmulas genéricas o específicas, o específicamente mencionados puede referirse como "compuestos de la invención", "compuestos de la presente divulgación" o "derivados del ácido oleanólico".

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula:



(I)

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

19

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $alquilsulfonilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, $alquiltio_{(C\leq12)}$, $alqueniltio_{(C\leq12)}$, $alquiniltio_{(C\leq12)}$, $ariltio_{(C\leq12)}$, $arilalquiltio_{(C\leq12)}$, $heteroariltio_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquiltio_{(C\leq12)}$, $aciltio_{(C\leq12)}$, $tioacilo_{(C\leq12)}$, $alquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquenilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquinilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilosulfonilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquenilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquinilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $arilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilsulfinilo_{(C\leq12)}$,

20

alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a siete miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-5)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$; o

Y, R_a, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo de manera que R_a está unido al carbono 13, en donde Y es alcanodiilo$_{(C=1)}$ o alcanodiilo$_{(C=1)}$ sustituido y R_a es -O-;

X_1 y X_2 son independientemente:

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

hidrógeno o hidroxilo;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$alquilo_{(C\leq 8)}$, $alquenilo_{(C\leq 8)}$, $alquinilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $arilalquilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, $alcoxilo_{(C\leq 8)}$, $ariloxilo_{(C\leq 8)}$, $aciloxilo_{(C\leq 8)}$, $alquilamino_{(C\leq 8)}$, $arilamino_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$fluoroalquilo_{(C\leq 8)}$, $alquenilo_{(C\leq 8)}$, $alquinilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, $alcoxilo_{(C\leq 8)}$, $ariloxilo_{(C\leq 8)}$, $aciloxilo_{(C\leq 8)}$, $alquilamino_{(C\leq 8)}$, $arilamino_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3: está ausente o es hidrógeno,

$alquilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $arilalquilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente $alquilo_{(C\leq 8)}$ o $alquilo_{(C\leq 8)}$ sustituido;

22

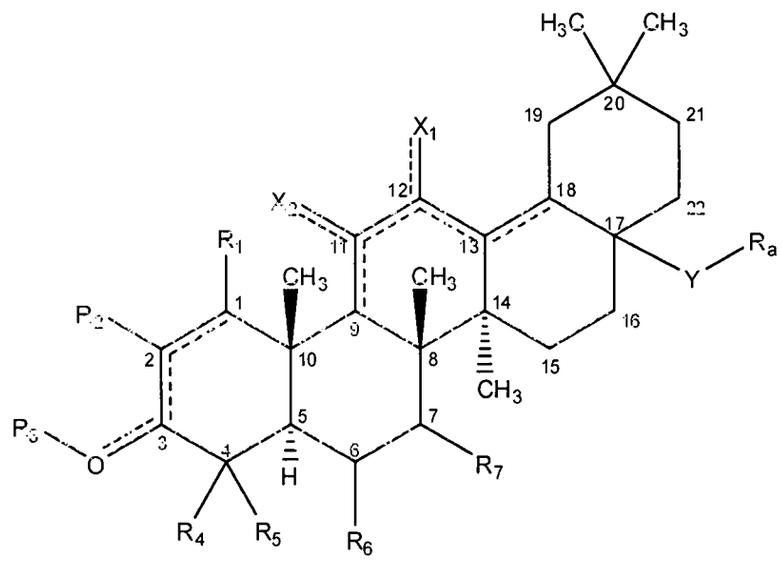
R_6 es hidrógeno, hidroxilo u oxo; y

R_7 es hidrógeno o hidroxilo;

R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo$_{(C\leq 8)}$, alquilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$ o alcoxilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(II)

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $alquilsulfonilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, $alquiltio_{(C\leq12)}$, $alqueniltio_{(C\leq12)}$, $alquiniltio_{(C\leq12)}$, $ariltio_{(C\leq12)}$, $arilalquiltio_{(C\leq12)}$, $heteroariltio_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquiltio_{(C\leq12)}$, $aciltio_{(C\leq12)}$, $tioacilo_{(C\leq12)}$, $alquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquenilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquinilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilosulfonilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $alquilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquenilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquinilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $arilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilsulfinilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilsulfinilo_{(C\leq12)}$,

alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a seis miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-4)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 y X_2 son independientemente:

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

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$,

25

acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3: está ausente o es hidrógeno,

alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

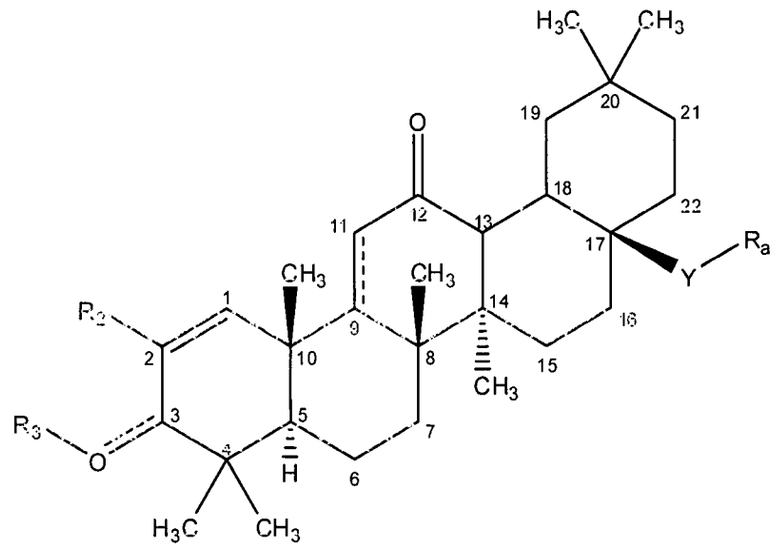
siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo$_{(C\leq 8)}$ o alquilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido; y

R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxilo; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

26

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(III)

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq5)}$ o alcanodiilo$_{(C\leq5)}$ sustituido;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$,

27

heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; ó

fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3: está ausente o es hidrógeno, alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

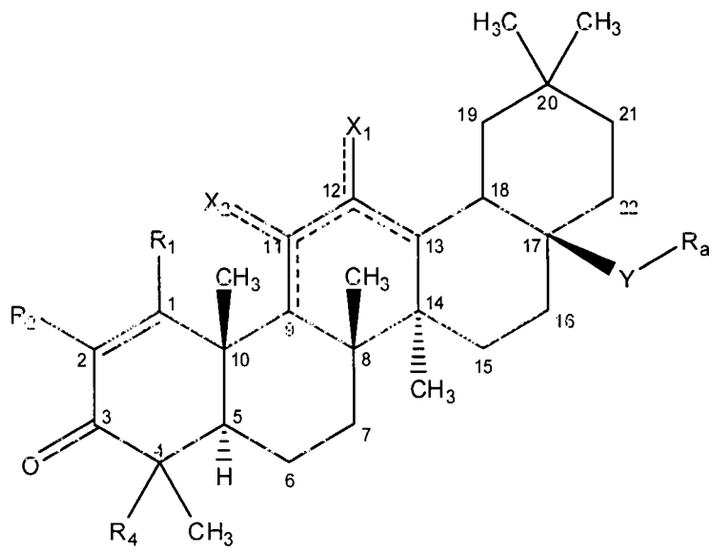
un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

28

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(IV)

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$,

heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 y X_2 son independientemente:

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

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

30

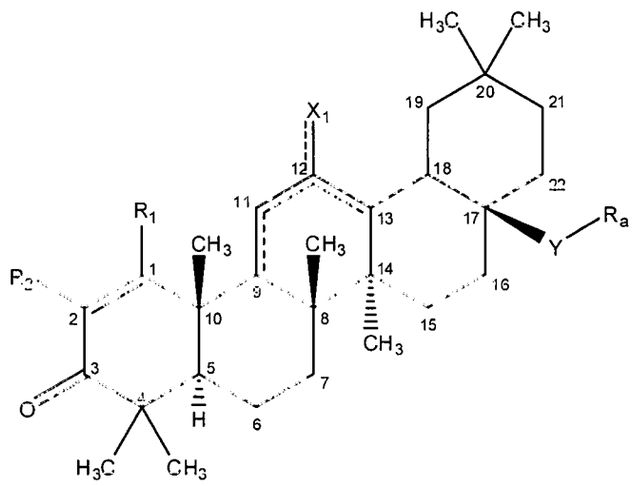
R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_4 es alquilo$_{(C\leq8)}$ o alquilo$_{(C\leq8)}$ sustituido;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(V)

31

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq 12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq 12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq 12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq 12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 es: OR_b, NR_bR_c o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

$alquilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $arilalquilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$alquilo_{(C\leq 8)}$, $alquenilo_{(C\leq 8)}$, $alquinilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $arilalquilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, $alcoxilo_{(C\leq 8)}$, $ariloxilo_{(C\leq 8)}$, $aciloxilo_{(C\leq 8)}$, $alquilamino_{(C\leq 8)}$, $arilamino_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

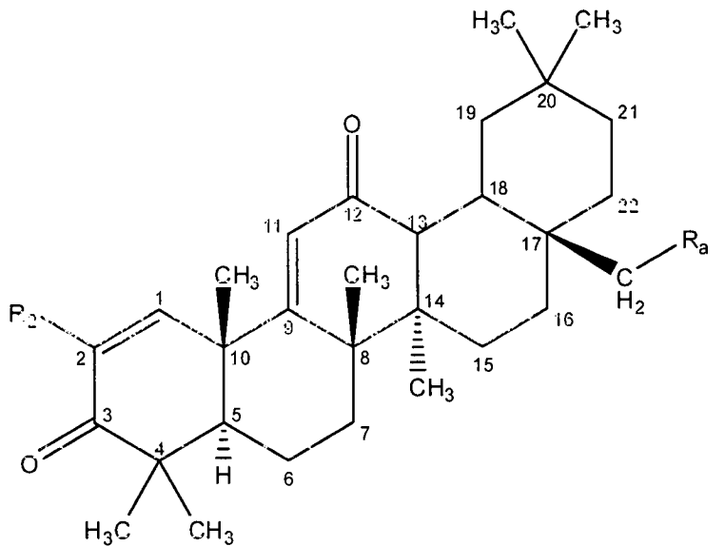
R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$fluoroalquilo_{(C\leq 8)}$, $alquenilo_{(C\leq 8)}$, $alquinilo_{(C\leq 8)}$, $arilo_{(C\leq 8)}$, $heteroarilo_{(C\leq 8)}$, $acilo_{(C\leq 8)}$, $alcoxilo_{(C\leq 8)}$, $ariloxilo_{(C\leq 8)}$, $aciloxilo_{(C\leq 8)}$, $alquilamino_{(C\leq 8)}$, $arilamino_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

33

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(VI)

en donde:

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$,

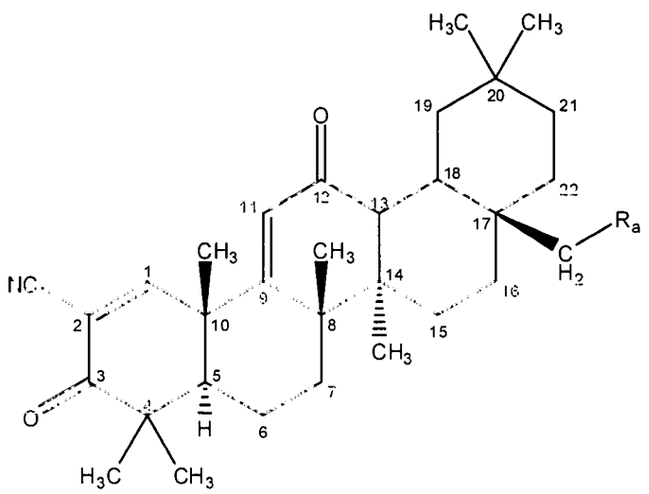
34

alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(VII)

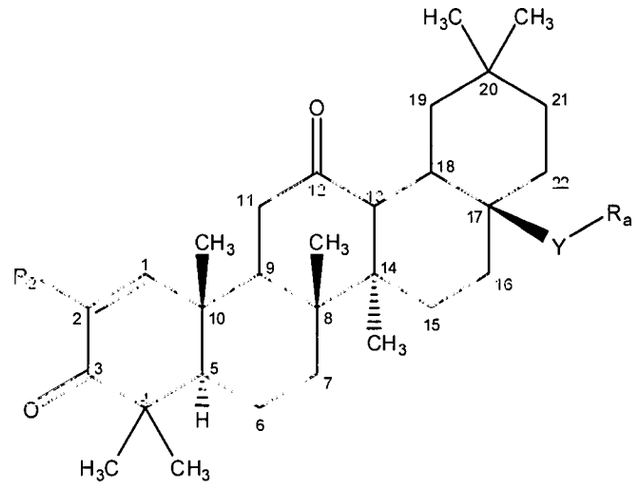
35

en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, $arilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilosulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquilfosfato_{(C\leq12)}$, $dialquilfosfato_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(VIII)

36

Y es alcanodiilo$_{(C\leq3)}$ o alcanodiilo$_{(C\leq3)}$ sustituido;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

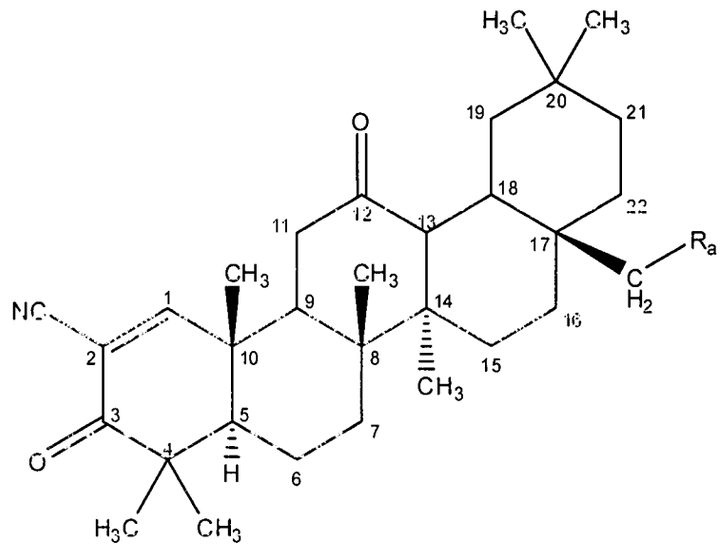
R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

37

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(IX)

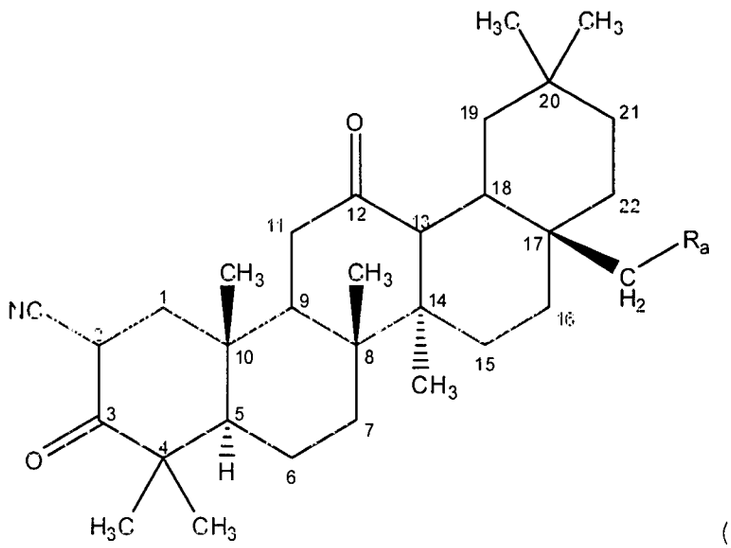
en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$,

dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(X)

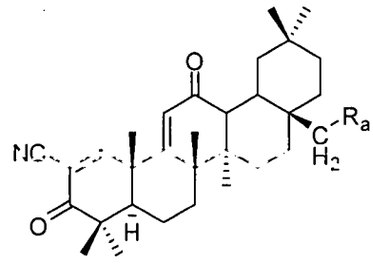
en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$,

alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

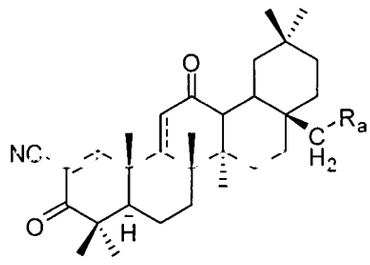
En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(XI)

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq8)}$ o acilo$_{(C\leq8)}$ sustituido; o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:

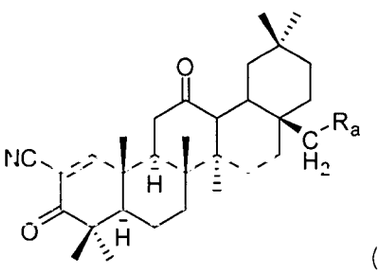


(XII)

40

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, amido$_{(C\leq 8)}$ o amido$_{(C\leq 8)}$ sustituido; o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

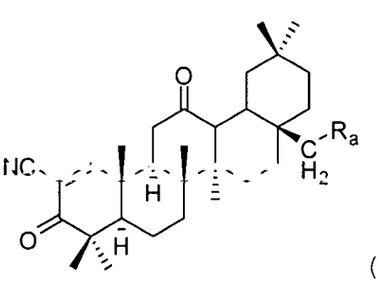
En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(XIII)

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$ o acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido; o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

En algunas representaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(XIV)

41

en donde R_a es alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, o amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo Y, dicho grupo Y puede ser alcanodiilo$_{(C1-4)}$ o alcanodiilo$_{(C1-4)}$ sustituido. En otras variaciones, Y puede ser $-CH_2-$. En otras variaciones, Y puede ser $-C(OH)HCH_2-$. En otras variaciones, Y puede ser $-C\equiv C-$.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo X_1, dicho grupo X_1 puede ser OR_b y R_b está ausente. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo X_2, dicho grupo X_2 puede ser hidrógeno.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_a, dicho grupo R_a puede ser -OH. En otras variaciones, R_a puede ser -CN. En otras variaciones, R_a puede ser -Cl. En otras variaciones, R_a puede ser -Br. En otras variaciones, R_a puede ser -H. En otras variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-6)}$ o acilo$_{(C1-6)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C4-6)}$ o

acilo$_{(C4-6)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-4)}$ o acilo$_{(C1-4)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-3)}$ o acilo$_{(C1-3)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede estar seleccionado del grupo integrado por $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, y $-C(=O)NHCH_2CF_3$. En otras variaciones, R_a puede ser aciloxilo$_{(C1-8)}$ o aciloxilo$_{(C1-3)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede ser aciloxilo$_{(C1-3)}$ sustituido. En otras variaciones, R_a puede ser aciloxilo$_{(C2-8)}$. En otras variaciones, R_a puede comprender un grupo fluoro. En otras variaciones, R_a puede comprender un grupo trifluorometilo. En otras variaciones, R_a puede ser alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, o amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En otras variaciones, R_a puede ser arilsulfonilo$_{(C\leq8)}$ o arilsulfinilo$_{(C\leq8)}$. En otras variaciones, R_a puede ser $-OP(O)(OH)_2$. En otras variaciones, R_a puede ser alquilfosfato$_{(C\leq12)}$ o dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$. En otras variaciones, R_a puede ser dialquilfosfato$_{(C\leq8)}$. En otras variaciones, R_a puede ser $-OP(O)(OEt)_2$. En otras variaciones, R_a puede ser 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo. En una variación de

cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo $-Y-R_a$, dicho grupo $-Y-R_a$ puede ser oxiran-2-ilo. En otra variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo $-Y-R_a$, dicho grupo $-Y-R_a$ puede ser 1,3-dioxolan-4-ilo.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_1, dicho grupo R_1 puede ser -H, -OH o -F. En algunas de esas variaciones, R_1 puede ser -H. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_2, dicho grupo R_2 puede ser -CN. En otras variaciones, R_2 puede ser $-CF_3$. En otras variaciones, R_2 puede ser un $acilo_{(C1-3)}$ sustituido. En otras variaciones, R_2 puede ser $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_3, dicho grupo R_3 puede estar ausente. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_4, dicho grupo R_4 puede ser metilo. En otras variaciones, R_4 puede ser hidroximetilo.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_4 y/o un grupo R_5, dichos grupos R_4 y/o R_5 pueden ser cada uno independientemente metilo. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_6 y/o un grupo R_7, dichos grupos R_6 y/o R_7 pueden ser cada uno independientemente

44

hidrógeno. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_8 y/o un grupo R_9, dichos grupos R_8 y/o R_9 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_{10} y/o un grupo R_{11}, dichos grupos R_{10} y/o R_{11} pueden ser cada uno independientemente metilo.

En algunas variaciones de una o más de las anteriores representaciones, Y, R_a, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo, en donde Y es alcanodiilo$_{(C=1)}$ o alcanodiilo$_{(C=1)}$ sustituido y R_a es -O-. En algunas variaciones de una o más de las anteriores representaciones, el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un enlace simple. En algunas variaciones de una o más de las anteriores representaciones, el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un doble enlace.

Los ejemplos de compuestos específicos que proporciona la presente divulgación incluyen:

acetato de metil-2-((4a*R*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-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,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-ilo),

45

ácido 2-((4a*R*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-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,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-il)acético,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(hidroximetil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

acetato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-vinil-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(aminometil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

46

(6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(aminometil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo, sal de ácido trifluoroacético

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((cianometilamino)metil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)metanosulfonamida,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-1,2-dihidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida,

47

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(metoximetil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((5-metilisoxazol-3-il)metilamino)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metilamino)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

48

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(feniltiometil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

dietil fosfato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

terc-butil ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilcarbamato,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfonilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

49

fosfato monobásico de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-((*R*)-oxiran-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-bromo-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

50

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-cloro-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*S*)-1,3-dioxolan-4-il)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

2,2,2-trifluoroacetato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

pivalato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

51

benzoato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-ciano-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-etinil-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

ácido 2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)acético,

acetato de metil 2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-ilo),

52

2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-ilo)-*N*-etilacetamida,

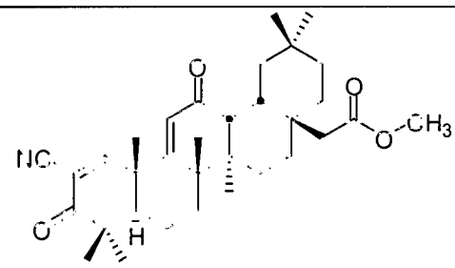
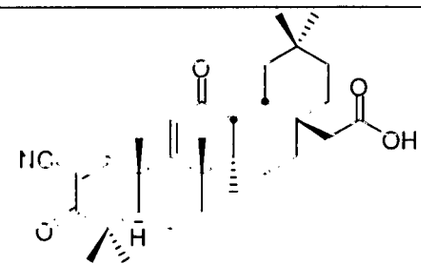
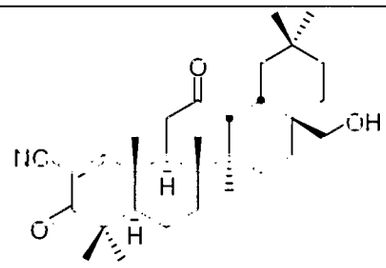
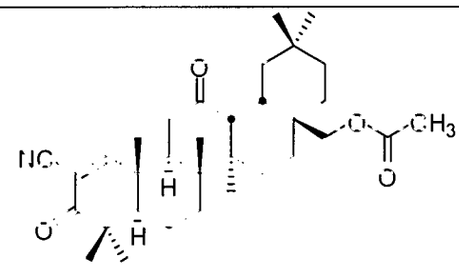
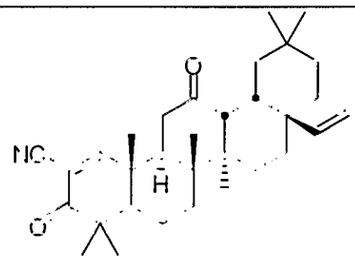
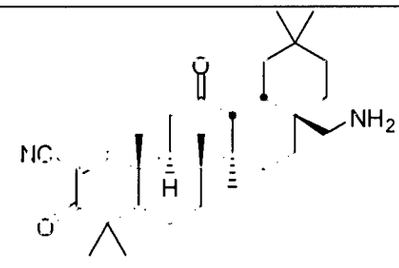
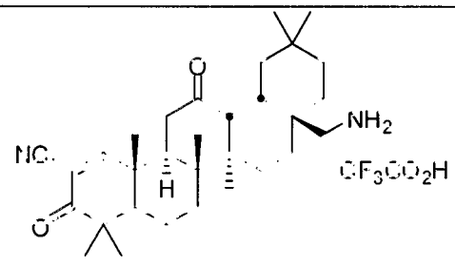
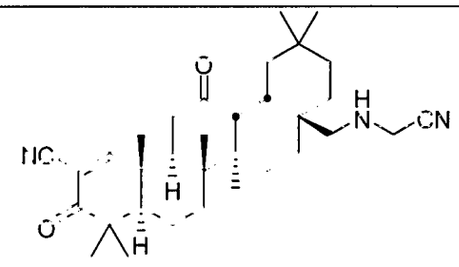
2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida,

2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)acetamida, y

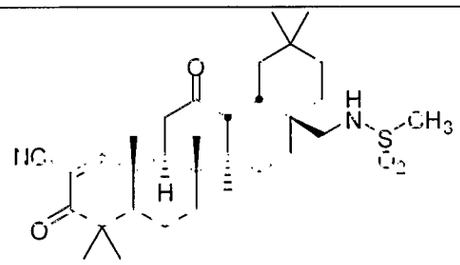
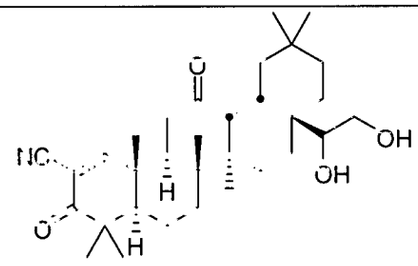
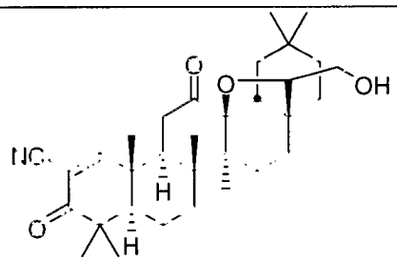
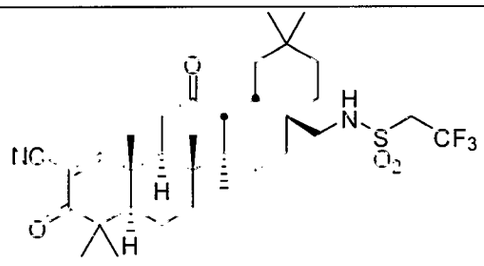
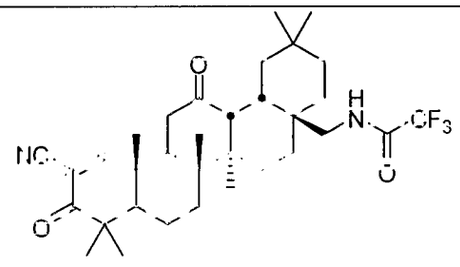
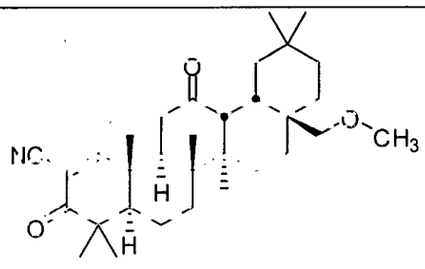
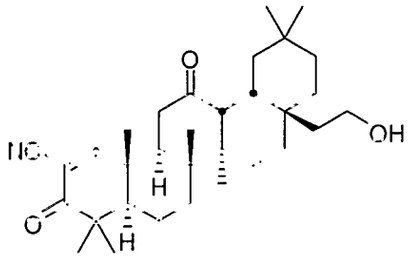
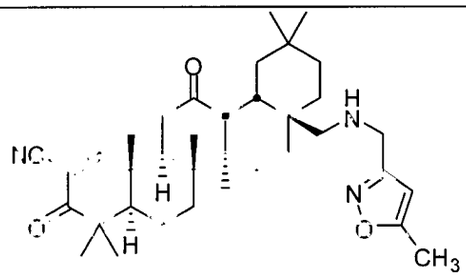
2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida.

Los ejemplos no limitantes de compuestos proporcionados por esta invención incluyen los compuestos según las fórmulas indicadas a continuación, además de sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas representaciones, estos compuestos están mayormente exentos de otros isómeros ópticos de estos compuestos.

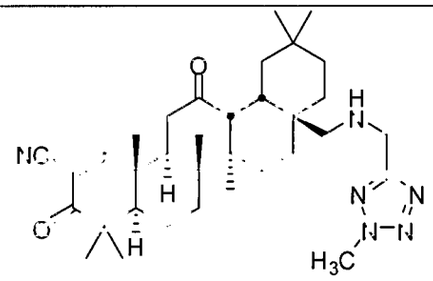
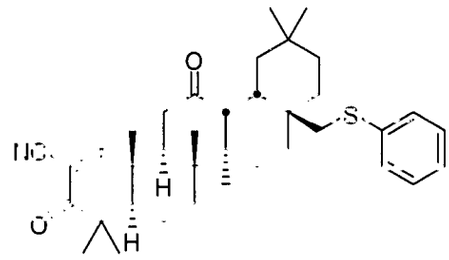
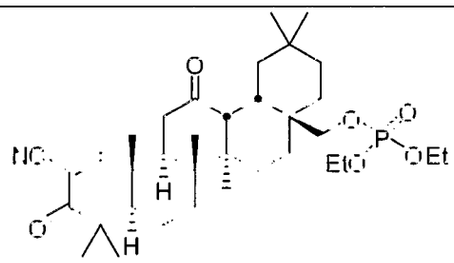
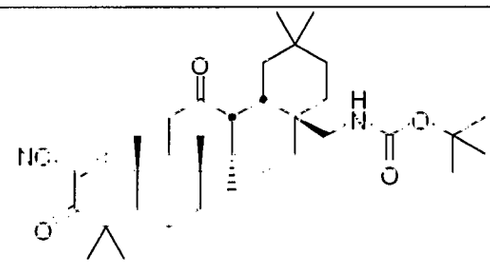
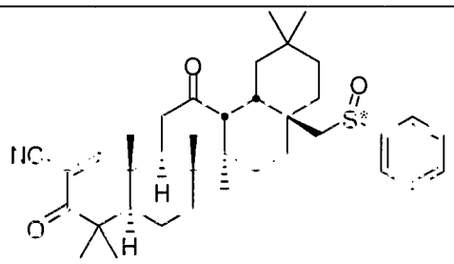
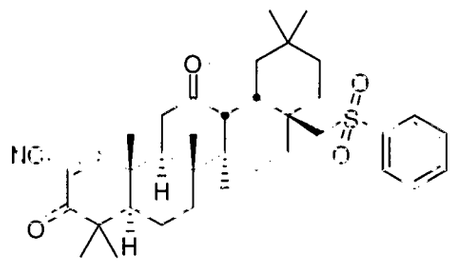
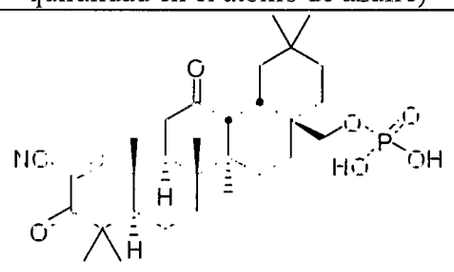
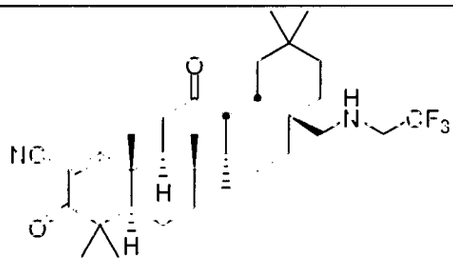
53

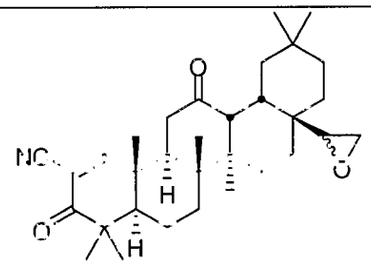
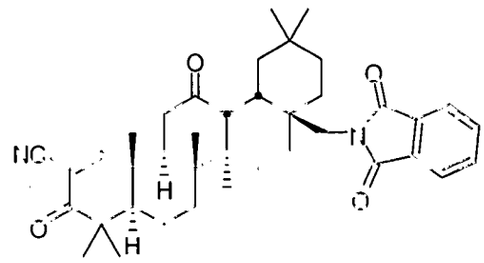
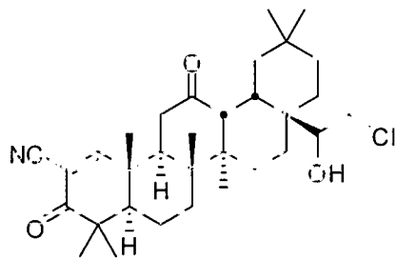
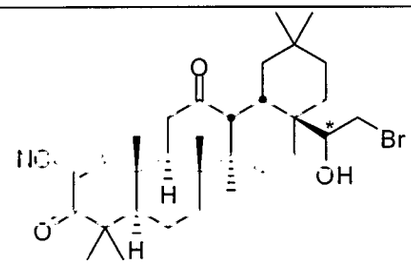
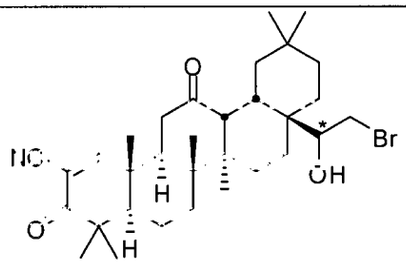
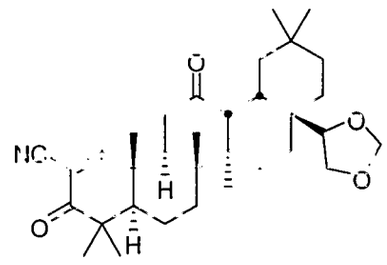
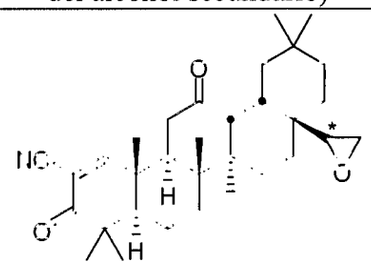
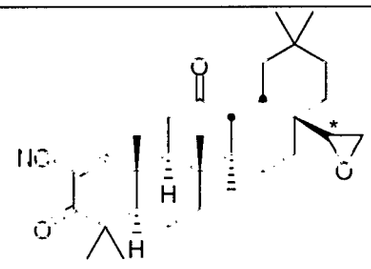
 63194 (402-50)	 63199 (402-54)
 63202 (402-63)	 63204 (402-65)
 63213	 63214
 63214, sal	 63218

5A

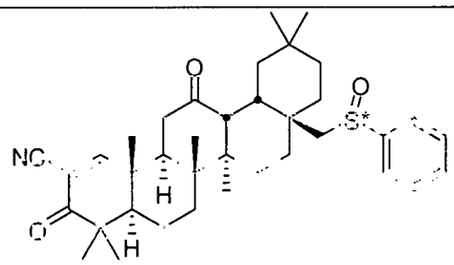
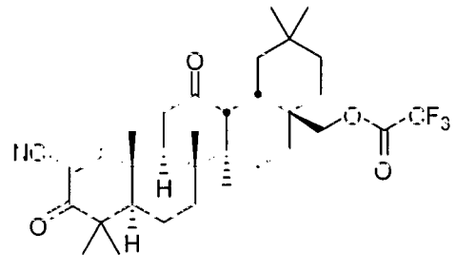
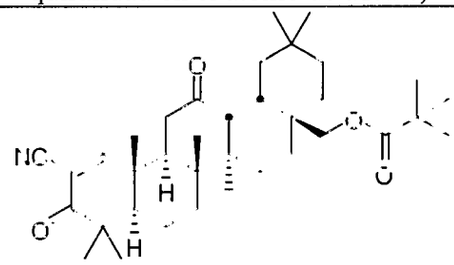
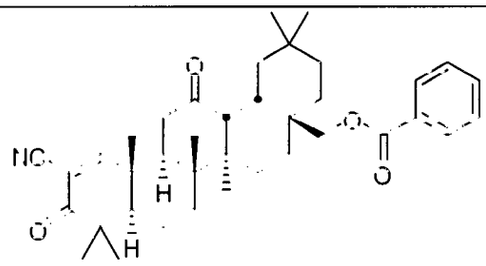
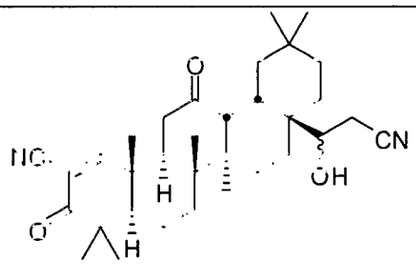
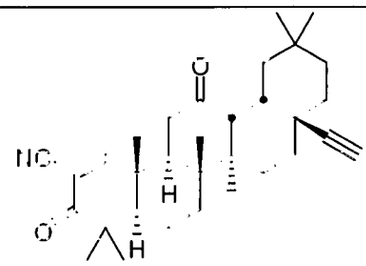
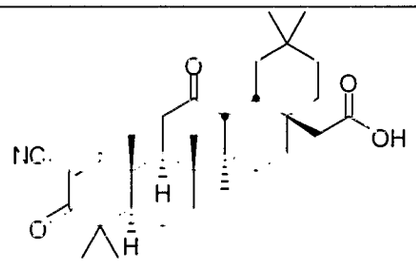
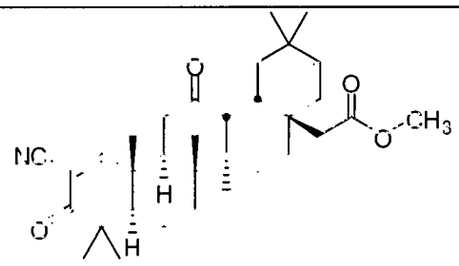
 63220	 63221
 63224	 63225
 63226	 63228
 63231	 63232

55

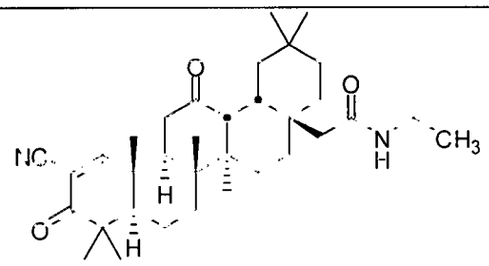
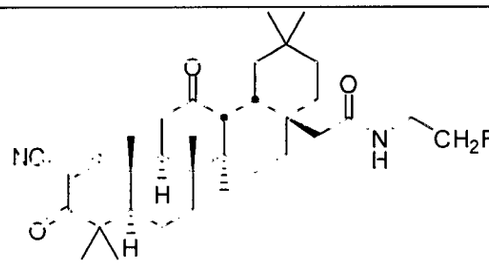
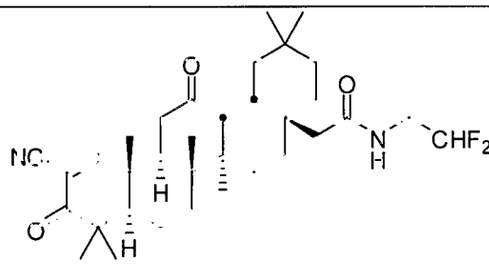
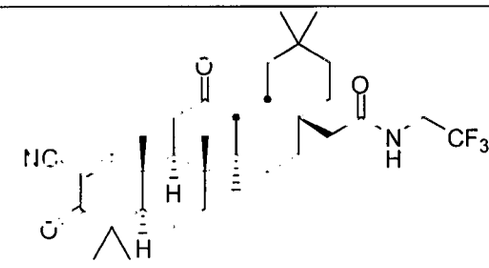
 63233	 63225
 63239	 63253
 63255 (diastereoisómero de 63288, con distinta quiralidad en el átomo de azufre)	 63266
 63269	 63273

 63275 (mezcla de dos diastereoisómeros de los epóxidos 63786 y 63287)	 63276
 63282	 63283 (diastereisómero de 63284 en la posición del alcohol secundario)
 63284 (diastereisómero de 63283 en la posición del alcohol secundario)	 63285
 63286 (diastereoisómero de 63287)	 63287 (diastereoisómero de 63286)

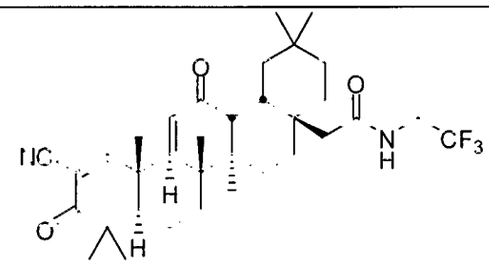
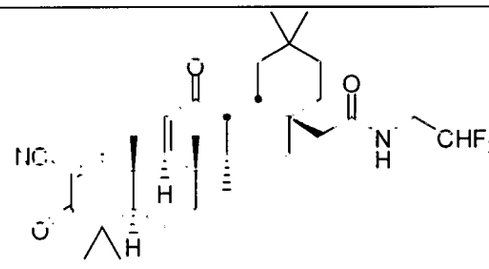
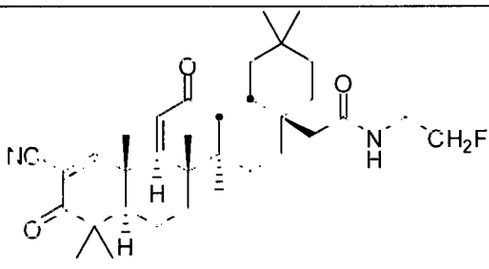
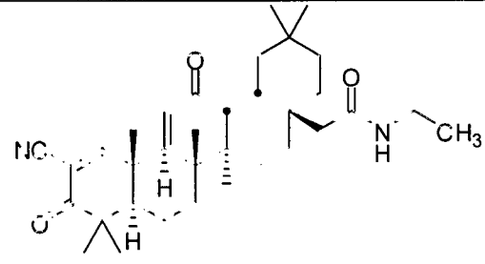
57

 63288 (diastereoisómero de 63255, con distinta quiralidad en el átomo de azufre)	 63294
 63297	 63298
 63310	 63303
 63332	 63333

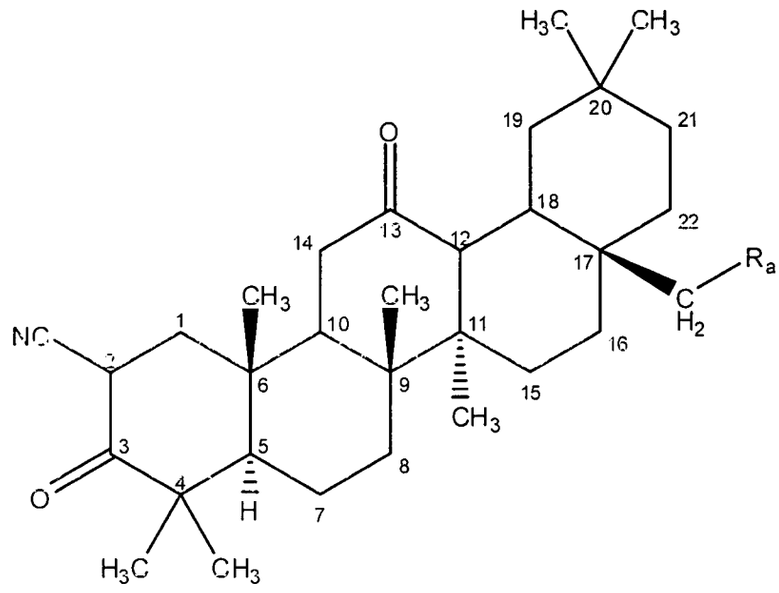
58

 63334	 63335
 63336	 63337

En algunas representaciones se consideran uno o más de los siguientes compuestos:

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:

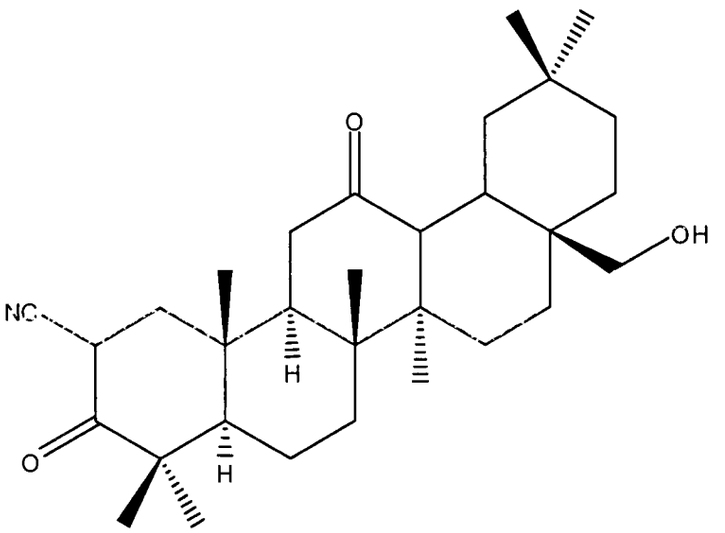


(XV),

en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales,

60

ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo, la invención proporciona:



,

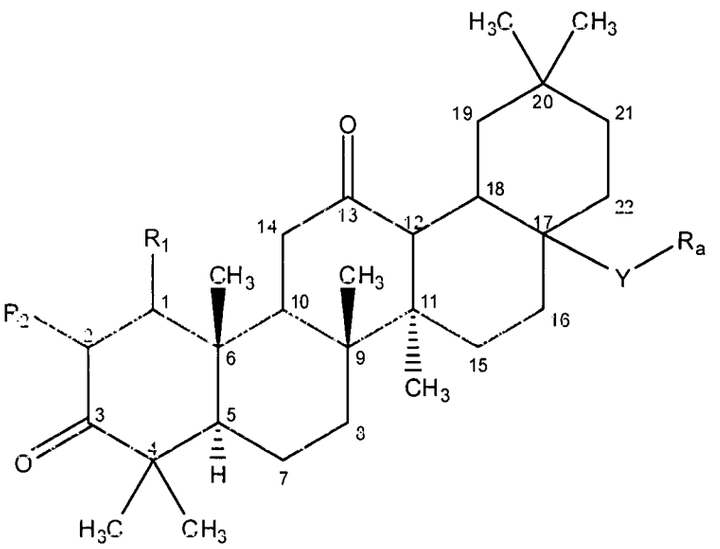
o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión

GL

sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:

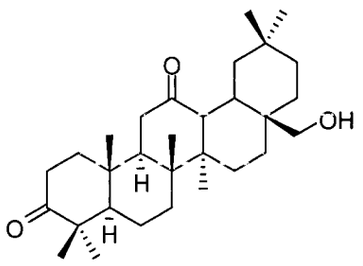


(XVI),

en donde: Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$,

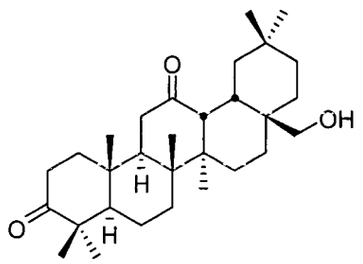
62

arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo, la invención proporciona: 63



,

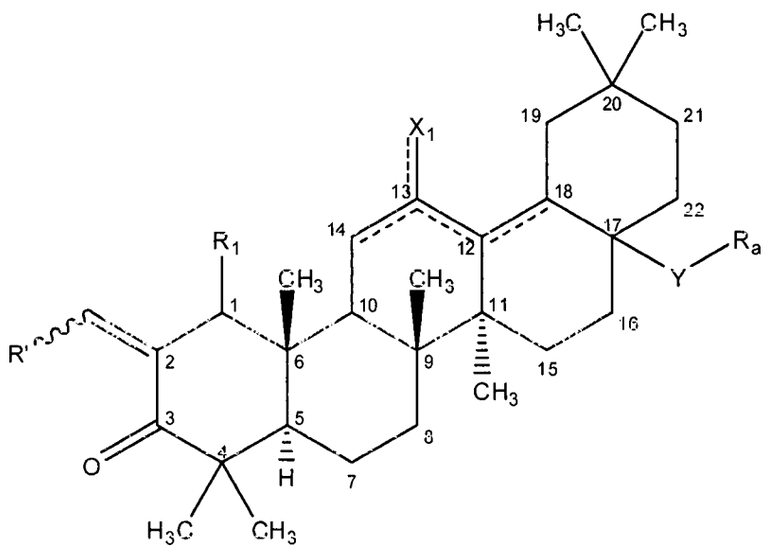
o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



.

En algunas representaciones, este isómero óptico es mayormente exento de otros isómeros ópticos.

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:



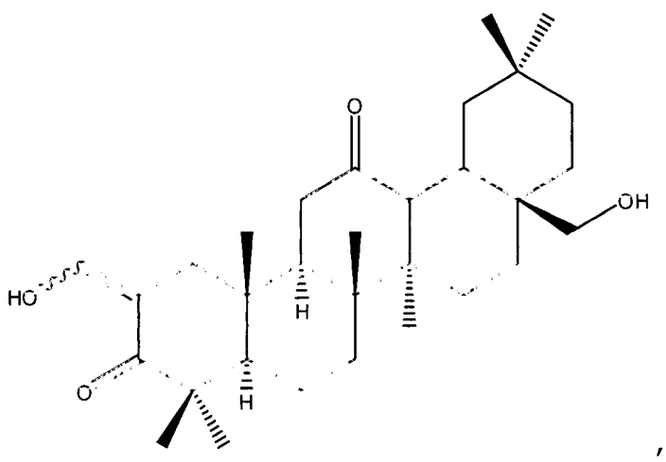
(XVII),

64

en donde: Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$, alquiltio$_{(C\leq 12)}$, alqueniltio$_{(C\leq 12)}$, alquiniltio$_{(C\leq 12)}$, ariltio$_{(C\leq 12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, heteroariltio$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, aciltio$_{(C\leq 12)}$, tioacilo$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsililo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X_1 es: OR_b, NR_bR_c o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o

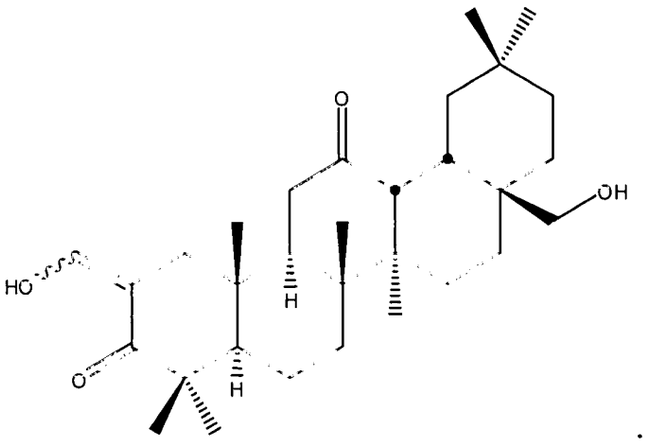
65

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o $alquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $arilalquilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R' es hidroxilo, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, o $aciloxilo_{(C\leq12)}$ sustituido; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. En algunas de estas representaciones, R' es acetiloxilo. En otras de estas representaciones, R' es hidroxilo. Por ejemplo, la invención proporciona:



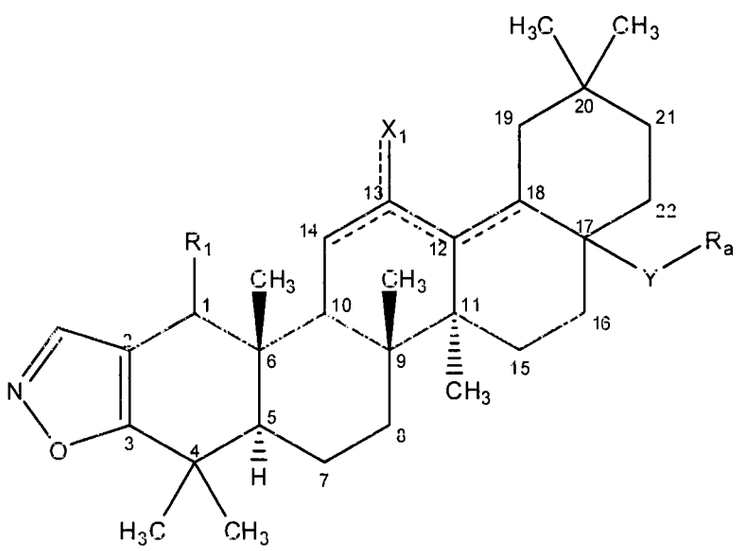
66

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



En ciertas representaciones, este isómero óptico es mayormente exento de otros isómeros ópticos.

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:



(XVIII),

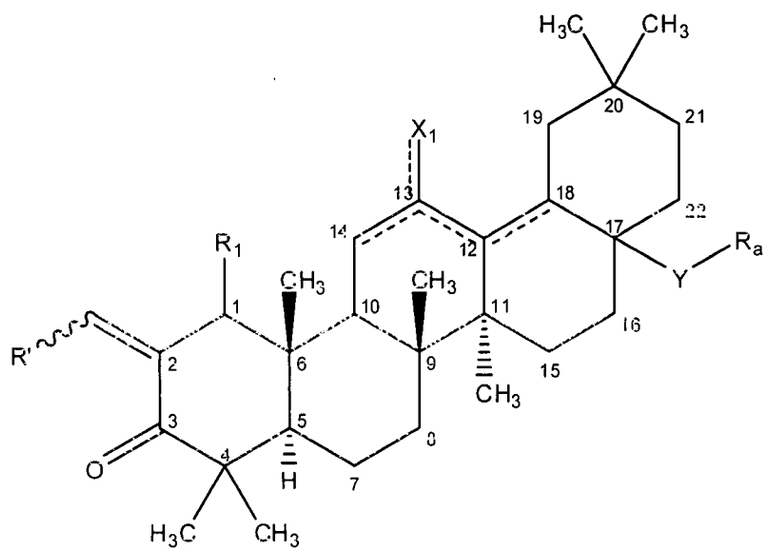
67

en donde: Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$, alquiltio$_{(C\leq 12)}$, alqueniltio$_{(C\leq 12)}$, alquiniltio$_{(C\leq 12)}$, ariltio$_{(C\leq 12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, heteroariltio$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, aciltio$_{(C\leq 12)}$, tioacilo$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsililo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X_1 es: OR_b, NR_bR_c o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o

68

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o $alquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $arilalquilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo, la invención proporciona:

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:



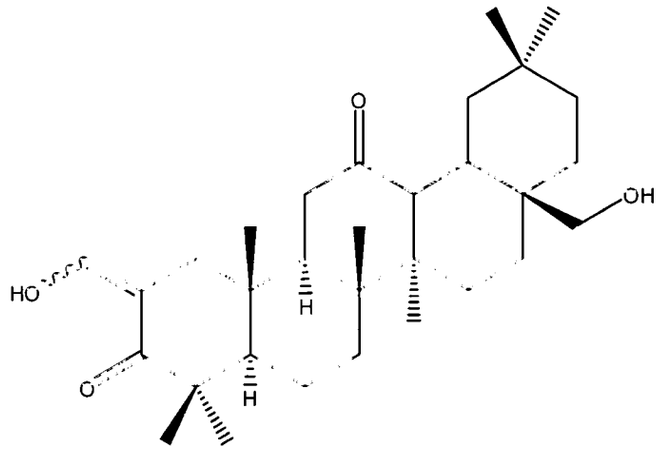
(XIX),

69

en donde: Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$, alquiltio$_{(C\leq 12)}$, alqueniltio$_{(C\leq 12)}$, alquiniltio$_{(C\leq 12)}$, ariltio$_{(C\leq 12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, heteroariltio$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, aciltio$_{(C\leq 12)}$, tioacilo$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsililo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X_1 es: OR_b, NR_bR_c o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o

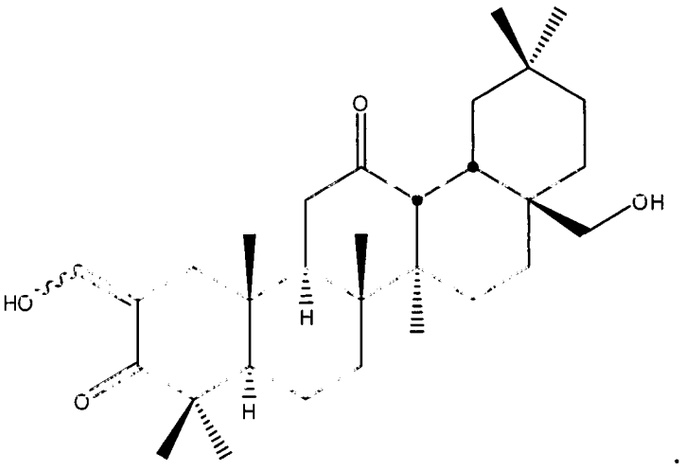
70

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o $alquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $arilalquilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R' es hidroxilo, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$ sustituido, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, o $aciloxilo_{(C\leq12)}$ sustituido; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. En algunas de estas representaciones, R' es acetiloxilo. En otras de estas representaciones, R' es hidroxilo. Por ejemplo, la invención proporciona:



71

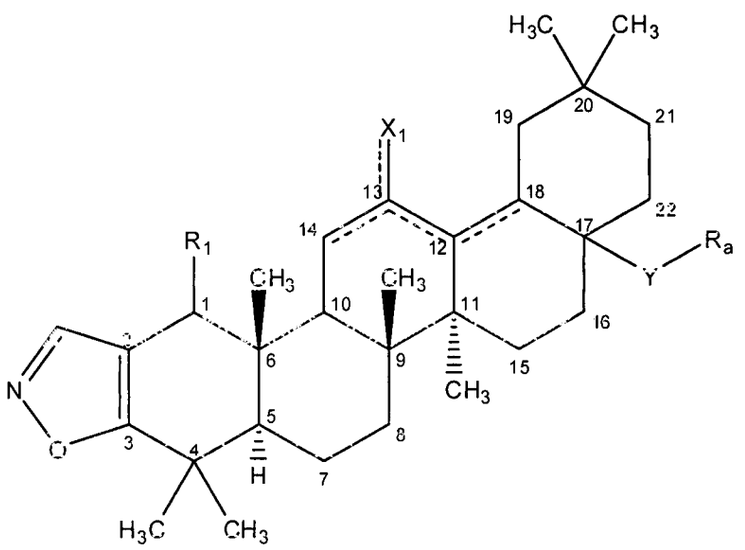
o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



.

En ciertas representaciones, este isómero óptico es mayormente exento de otros isómeros ópticos.

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula:



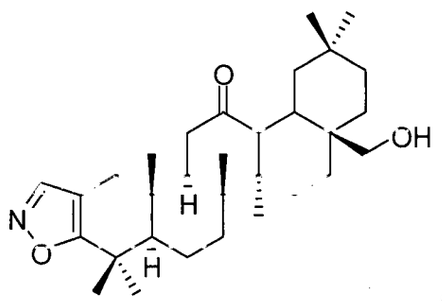
(XX),

72

en donde: Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$, alquiltio$_{(C\leq 12)}$, alqueniltio$_{(C\leq 12)}$, alquiniltio$_{(C\leq 12)}$, ariltio$_{(C\leq 12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, heteroariltio$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq 12)}$, aciltio$_{(C\leq 12)}$, tioacilo$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq 12)}$, alquilsililo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; Y_1 es: OR_b, NR_bR_c o SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o

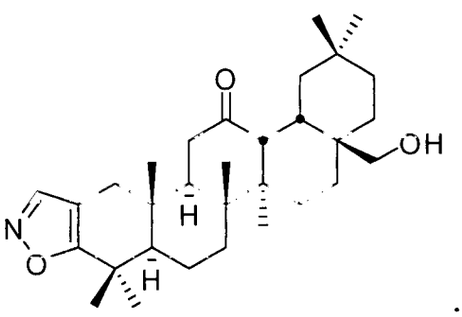
73

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o $alquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $arilalquilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo, la invención proporciona:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



.

74

En ciertas representaciones, este isómero óptico es mayormente exento de otros isómeros ópticos.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo Y, dicho grupo Y puede ser alcanodiilo$_{(C1-4)}$ o alcanodiilo$_{(C1-4)}$ sustituido. En algunas de esas variaciones, Y puede ser $-CH_2-$. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo X_1 , dicho grupo X_1 puede ser OR_b y R_b puede estar ausente.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_a, dicho grupo R_a puede ser -OH. En otras variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-6)}$ o acilo$_{(C1-6)}$ sustituido. En algunas de esas variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C4-6)}$ o acilo$_{(C4-6)}$ sustituido. En algunas de esas variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-4)}$ o acilo$_{(C1-4)}$ sustituido. En algunas de esas variaciones, R_a puede ser acilo$_{(C1-3)}$ o acilo$_{(C1-3)}$ sustituido. En algunas de esas variaciones, R_a puede estar seleccionado del grupo integrado por $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, y $-C(=O)NHCH_2CF_3$. En aún otras variaciones, R_a puede ser aciloxilo$_{(C1-3)}$ o aciloxilo$_{(C1-3)}$ sustituido.

En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_1, dicho grupo R_1 puede ser -H, -OH o -F. En algunas de esas variaciones, R_1

puede ser -H. En una variación de cada una de las anteriores representaciones que contiene un grupo R_2, dicho grupo R_2 puede ser -CN. En otras variaciones, R_2 puede ser un acilo$_{(C1-3)}$ sustituido. Por ejemplo, R_2 puede ser $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$.

En algunas representaciones, la invención proporciona compuestos útiles para prevenir y/o tratar enfermedades o trastornos cuya patología involucra el estrés oxidativo, inflamación y disregulación de las vías de señalización de la inflamación. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos pueden estar caracterizados por una expresión excesiva de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), la ciclooxigenasa inducible (COX-2), o ambas, en los tejidos afectados; gran producción de especies de oxígeno reactivo (*reactive oxygen species*, o ROS) o especies de nitrógeno reactivo (*reactive nitrogen species*, o RNS) tales como el superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o peroxinitrito; o producción excesiva de citocinas de inflamación o de otras proteínas relacionadas con la inflamación como TNFα, IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1 y VEGF. Tales enfermedades o trastornos en algunas manifestaciones podrían involucrar una proliferación indeseable de ciertas células, como en el caso del cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, leucemias, mielomas, linfomas y otros cánceres), fibrosis asociada a la insuficiencia de un

76

órgano, o cicatrices excesivas. Ejemplos no limitantes de la enfermedad o trastorno incluyen: lupus, artritis reumatoide, diabetes juvenil, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedad de Crohn. Otros ejemplos no limitantes incluyen enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis luego de la cirugía vascular, hipertensión y vasculitis; enfermedades neurodegenerativas o neuromusculares como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y distrofia muscular; trastornos neurológicos como la epilepsia y la distonia; afecciones neuropsiquiátricas como la depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia, anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) y los trastornos del espectro del autismo; enfermedades de la retina como la degeneración macular, retinopatía diabética, glaucoma y retinitis; síndromes de dolor crónico y agudo, que incluyen el dolor por inflamación y por neuropatía; pérdida de la audición y acúfenos; diabetes y complicaciones de la diabetes, que incluyen el síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía diabética y úlceras diabéticas; enfermedades respiratorias como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de sufrimiento respiratorio

agudo y la fibrosis quística; enfermedades inflamatorias del intestino; osteoporosis, osteoartritis y otras afecciones degenerativas del hueso y del cartílago; insuficiencia aguda o crónica de un órgano, que incluyen la insuficiencia renal, insuficiencia hepática (incluidas la cirrosis y hepatitis) y pancreatitis; lesión por isquemia-reperfusión asociada a ataque cerebrovascular por trombosis o hemorragia, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo cerebral, infarto de miocardio, choque o traumatismo; complicaciones del transplante de órganos o tejidos que incluyen el fracaso agudo o crónico o rechazo del órgano o tejido transplantados y enfermedad de injerto contra anfitrión; enfermedades de la piel que incluyen la dermatitis atópica y el acné; sepsis y choque séptico; la inflamación excesiva asociada a la infección, que incluye la inflamación respiratoria asociada a la gripe y las infecciones de las vías respiratorias superiores; la mucositis asociada a la terapia para el cáncer, que incluye la terapia por radiación o la quimioterapia; y las quemaduras graves.

En algunas representaciones, los compuestos de la presente divulgación están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En otras representaciones, los compuestos de la presente divulgación no están en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

78

En algunas representaciones, los compuestos de la presente divulgación son ésteres de las fórmulas antedichas. El éster puede resultar, por ejemplo, de una reacción de condensación entre un grupo hidroxilo de la fórmula y el grupo ácido carboxílico de la biotina.

En algunas representaciones, los compuestos de la presente divulgación están presentes como mezclas de estereoisómeros. En otras representaciones, los compuestos de la presente divulgación están presentes como un solo estereoisómero.

En algunas representaciones, los compuestos de la presente divulgación los compuestos de la presente divulgación pueden ser inhibidores de la producción de óxido nitroso (NO) inducida por IFN-γ en macrófagos, por ejemplo, con un valor de CI_{50} de menos de 0,2 μM.

Otros aspectos generales de la presente divulgación consideran una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición se puede adaptar, por ejemplo, para su administración por una vía seleccionada del grupo integrado por la vía oral, intradiposal, intrarterial, intrarticular, intracraneal, intradérmica, a través de la lesión, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal,

intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravitreal, liposomal, local, mucosal, oral, parenteral, rectal, subconjunctival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, mediante catéter, lavado, infusión continua, infusión, inhalación, inyección, administración local, perfusión localizada, lavado directo de células objetivo, o cualquier combinación de estos métodos. En ciertas representaciones específicas, la composición se puede formular para la administración oral. En representaciones específicas, la composición se formula como una cápsula rígida o blanda, una tableta, un jarabe, una suspensión, una oblea o un elíxir. En ciertas representaciones, la cápsula blanda es una cápsula de gelatina. Ciertas composiciones pueden comprender un revestimiento protector, como aquellas composiciones formuladas para la administración oral. Ciertas composiciones comprenden además un agente que retrasa la absorción, como aquellas composiciones formuladas para la administración oral. Ciertas composiciones además pueden comprender un agente que aumenta la solubilidad o dispersibilidad, como aquellas composiciones formuladas para la administración oral. Ciertas composiciones pueden

comprender un compuesto de la presente divulgación, en donde el compuesto está dispersado en un liposoma, en una emulsión de aceite y agua, o en una emulsión de agua y aceite.

Aún otro aspecto general de la presente divulgación considera un método terapéutico que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. El sujeto puede ser, por ejemplo, un ser humano. Estos métodos o cualquier otro método de la presente divulgación pueden además comprender la identificación de un sujeto que necesite tratamiento.

Otro método de la presente divulgación considera un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. El cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer, como un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma. Otros tipos de cáncer incluyen el cáncer de vejiga, sangre, hueso, cerebro, seno, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, vías genitourinarias, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículo. En este método o cualquier otro método, el sujeto puede ser un primate. Este método o cualquier otro método pueden además comprender la

81

identificación de un sujeto que necesite tratamiento. El sujeto podría tener antecedentes personales o familiares de cáncer. En ciertas representaciones, el sujeto tiene síntomas de cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar a través de cualquier método descrito en este documento, como por vía local. En ciertas representaciones, el compuesto se administra a través de inyección intratumoral directa o por inyección en la vasculatura del tumor. En ciertas representaciones, los compuestos se pueden administrar en forma sistémica. Los compuestos se pueden administrar por vía intravenosa, intrarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o por vía oral, en ciertas representaciones.

En ciertas representaciones con respecto a los métodos de tratar el cáncer en un sujeto, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, la cantidad farmacéuticamente eficaz es 0,1 - 1000 mg/kg. En ciertas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra en forma de una sola dosis por día. En ciertas representaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra en dos o más dosis por día. El compuesto se puede administrar mediante el contacto con la célula tumoral durante la purgación *ex vivo*, por ejemplo. El

método de tratamiento puede comprender uno o más de los siguientes métodos: a) inducción de citotoxicidad en una célula tumoral; b) destrucción de una célula tumoral; c) inducción de la apoptosis en una célula tumoral; d) inducción de la diferenciación en una célula tumoral; o e) inhibición del crecimiento de una célula tumoral. La célula tumoral puede ser de cualquier tipo, como una célula de leucemia. Otros tipos de células incluyen, por ejemplo, una célula de cáncer de vejiga, una célula de cáncer del seno, una célula de cáncer pulmonar, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer hepático, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer gástrico, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer ovárico, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer óseo o una célula de cáncer de los tejidos blandos.

La presente invención también considera la terapia por tratamiento combinado. Por ejemplo, con respecto a métodos de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, el método además puede comprender un tratamiento seleccionado del grupo integrado por la administración de una cantidad

farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco, de radioterapia, genoterapia y cirugía. Tales métodos además pueden comprender (1) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto antes de ponerla en contacto con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula tumoral con el segundo fármaco antes de ponerla en contacto con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto y el segundo fármaco al mismo tiempo. El segundo fármaco, en ciertas representaciones, puede ser un antibiótico, antiinflamatorio, antineoplásico, antiproliferativo, antiviral, inmunomodulador o inmunosupresivo. El segundo fármaco puede ser un agente alquilante, modulador de receptores de andrógenos, agente de alteración del citoesqueleto, modulador de los receptores de estrógenos, inhibidor de la histona desacetilasa, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la prenil transferasa de proteínas, modulador de los receptores de retinoides, inhibidor de la topoisomerasa o inhibidor de la tirosina quinasa. En ciertas representaciones, el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido retinoico todo trans, anamicina, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib, busulfan, capecitabina, carboplatina, carmustina, CD437, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino,

84

ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, erlotinib, etoposida, etoposida, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, hexametilmelamina, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecan, isotretinoína, ixabepilona, lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina, procarbazina, semaxanib, semustine, butirato de sodio, fenilacetato de sodio, estreptozotocina, ácido hidroxámico de suberoilanilida, sunitinib, tamoxifeno, teniposida, tiopeta, tioguanina, topotecan, TRAIL, trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico, valrrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina.

También están considerados los métodos para tratar o prevenir una enfermedad con un componente inflamatorio en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. La enfermedad puede ser, por ejemplo, lupus o artritis reumatoide. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria del intestino, como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. La enfermedad con un componente

inflamatorio puede ser una enfermedad cardiovascular. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser diabetes, como diabetes de tipo 1 o de tipo 2. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar para tratar complicaciones asociadas a la diabetes. Tales complicaciones son muy conocidas en la materia e incluyen, por ejemplo, obesidad, hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ataque cerebrovascular, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X). La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad de la piel, como la psoriasis, acné o dermatitis atópica. La administración de un compuesto de la presente divulgación en los métodos de tratamiento de dichas enfermedades de la piel puede hacerse, por ejemplo, por vía tópica u oral.

La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser el síndrome metabólico (síndrome X). Un paciente con este síndrome se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL); (4) elevada presión arterial; y (5) elevada concentración de glucosa en ayunas, que puede estar dentro

86

del intervalo que caracteriza la diabetes de tipo 2 si el paciente es además diabético. Cada uno de estos síntomas está definido en el Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol sobre la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult Treatment Panel III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670, que se incorpora por referencia a este documento. Los pacientes con síndrome metabólico, tengan o no diabetes mellitus franca, tienen mayor riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares antedichas que se producen con la diabetes de tipo 2, como la aterosclerosis y cardiopatía coronaria.

Otro método general de la presente divulgación es un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. La enfermedad cardiovascular puede ser, por ejemplo, aterosclerosis, cardiomiopatía, cardiopatía congénita, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, cardiopatía reumática, valvulopatía, cardiopatía coronaria, endocarditis o infarto de miocardio. La politerapia también está considerada para dichos métodos. Por ejemplo, dichos métodos podrían comprender adicionalmente administrar una

87

cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, un fármaco para reducir el colesterol, una agente contra la hiperlipidemia, un bloqueador de los canales de calcio, un agente contra la hipertensión o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ejemplos no limitantes de segundos fármacos incluyen la amlodipina, aspirina, ezetimibe, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o nitrendipina. Otros ejemplos no limitantes de segundos fármacos incluyen el atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosina, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol o tolazolina. El segundo fármaco puede ser una estatina, por ejemplo, como la atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

También se consideran métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprenden administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. La enfermedad neurodegenerativa se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo integrado por la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington

y esclerosis lateral amiotrófica. En ciertas representaciones, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En ciertas representaciones, la enfermedad neurodegenerativa es EM, como sería la EM primaria progresiva, la EM secundaria progresiva remitente recurrente o la EM progresiva recurrente. El sujeto puede ser, por ejemplo, un primate. El sujeto puede ser un ser humano.

En ciertas representaciones de métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprenden administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, el tratamiento suprime la desmielinización de las neuronas en el cerebro o la médula espinal del sujeto. En ciertas representaciones, el tratamiento reduce la desmielinización inflamatoria. En ciertas representaciones, el tratamiento suprime la sección de los axones neuronales en el cerebro o la médula espinal del sujeto. En ciertas representaciones, el tratamiento suprime la sección de las neuritas en el cerebro o la médula espinal del sujeto. En ciertas representaciones, el tratamiento suprime la apoptosis neuronal en el cerebro o la médula espinal del sujeto. En ciertas representaciones, el tratamiento estimula la remielinización de los axones neuronales en el cerebro o la médula espinal del sujeto. En ciertas representaciones, el

89

tratamiento restablece las funciones perdidas luego de un episodio de esclerosis múltiple. En ciertas representaciones, el tratamiento previene un nuevo episodio de esclerosis múltiple. En ciertas representaciones, el tratamiento previene la discapacidad que resulta de un episodio de esclerosis múltiple.

Un aspecto general de la presente divulgación considera un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por la excesiva expresión de genes iNOS en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

Otro aspecto general de la presente divulgación considera un método para inhibir la producción de óxido nítrico inducida por IFN-γ en las células de un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

Aún otro método general de la presente divulgación considera un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por una expresión excesiva de genes COX-2 en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

90

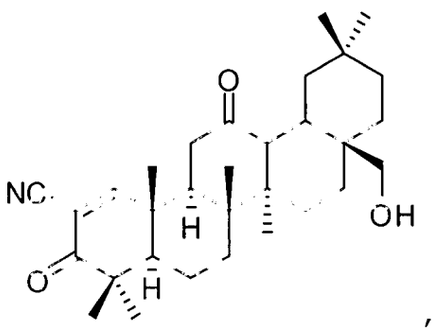
También se consideran métodos para tratar la nefropatía en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación. Ver la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/352 473, que en su totalidad se incorpora por referencia a este documento. La nefropatía puede ser el resultado de una agresión tóxica, por ejemplo. La agresión tóxica puede provenir, por ejemplo, de un agente de imagenología o de un fármaco. El fármaco puede ser de quimioterapia, por ejemplo. La nefropatía puede ser el resultado de una lesión por isquemia y reperfusión, en ciertas manifestaciones. En ciertas representaciones, la nefropatía resulta de la diabetes o la hipertensión. La nefropatía puede ser el resultado de una enfermedad autoinmunitaria. La nefropatía puede definirse adicionalmente como nefropatía crónica o nefropatía aguda.

En ciertos métodos de tratamiento de la nefropatía en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, el sujeto se ha sometido a diálisis o se está sometiendo a diálisis. En ciertas representaciones, el sujeto se ha sometido a transplante renal o es candidato a recibir un riñón transplantado. El sujeto puede ser un primate. El primate puede ser un ser humano. El sujeto en

este método o en cualquier otro método puede ser, por ejemplo, una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o cobayo.

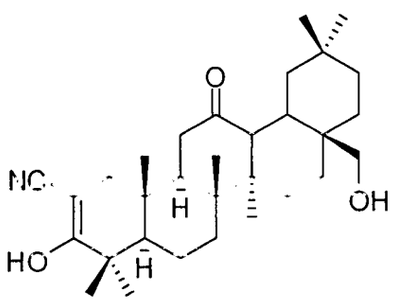
También se considera en la presente divulgación un método para mejorar la tasa de filtración glomerular o el aclaramiento de la creatinina en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

También se consideran métodos de síntesis de los compuestos de la presente divulgación. En ciertas representaciones específicas, tales métodos pueden comprender un método para sintetizar un compuesto deseado definido de la fórmula:



,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



,

92

con un agente oxidante bajo un grupo de condiciones para obtener el compuesto deseado.

También se consideran kits en la presente divulgación, como un kit que comprende: un compuesto de la presente divulgación; e instrucciones que comprenden una o más formas de información o más seleccionadas del grupo integrado por: indicar el estado patológico para el cual se administrará el compuesto, información sobre el almacenamiento del compuesto, información de posología e instrucciones acerca de cómo administrar el compuesto. El kit puede comprender un compuesto de la presente divulgación en una forma de dosis múltiple.

Otros objetos, características y ventajas de la presente divulgación se harán aparentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican representaciones específicas de la invención, se presentan con fines ilustrativos solamente, ya que a partir de esta descripción detallada los peritos en la materia entenderán que hay diversos cambios y modificaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención. Debe señalarse que si un compuesto especial se atribuye a una cierta fórmula genérica, no significa que no podría también pertenecer a otra fórmula genérica.

93

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras forman parte de la presente especificación y se incluyen como una demostración adicional de ciertos aspectos de la presente divulgación. La invención puede entenderse mejor si se consulta uno de estos dibujos junto con consultar la descripción detallada de las representaciones específicas que se presentan en este documento.

FIGS. 1 - 4, 6 y 8. Inhibición de la producción de NO. Se hizo un pretratamiento de macrófagos RAW264.7 con DMSO o fármacos en diversas concentraciones (nM) durante 2 horas y luego se trataron con IFNγ 20 ng/mL durante 24 horas. La concentración de NO en los medios se determinó mediante un sistema de reactivo de Griess; la viabilidad de las células se determinó con el reactivo WST-1.

FIG. 5. Supresión de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6. Se trataron células HeLa con DMSO o con los compuestos indicados a 2 µM durante 6 horas y luego se estimularon con IL-6 20 ng/mL durante 15 minutos. Los niveles de STAT3 fosforilado y STAT3 total se determinaron por inmunotransferencia. Los compuestos **402, 402-02, 402-55, 402-56** y **402-57** son compuestos de comparación (véase el Ejemplo 1).

94

FIG. 7. Se detectan en cerebro de ratón mayores niveles de CDDO-TFEA (TP-500) que de CDDO-EA (TP-319). Se alimentaron ratones CD-1 con 200 mg/kg dieta o con 400 mg/kg dieta de TP-319 o de TP-500 durante 3,5 días. Los niveles de TP se determinaron en cerebros de ratón por cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC/MS). Las estructuras de TP-319 y TP-500 se muestran en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En este documento se divulgan, por ejemplo, nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación y métodos para su uso, incluso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

I. Definiciones

Tal como se usa en este documento, "hidrógeno" significa -H; "hidroxilo" significa -OH; "oxo" significa =O; "halógeno" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa $-NH_2$ (ver más abajo las definiciones de los grupos que contienen el término amino, por ejemplo, alquilamino); "hidroxilamino" significa -NHOH; "nitro" significa $-NO_2$; imino significa =NH (ver más abajo las definiciones de grupos que contienen el término imino, por ejemplo, alquilamino); "ciano" significa -CN; "azido"

significa $-N_3$; "fosfato" significa $-OP(O)(OH)_2$; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S; "sulfonamida" significa $-NHS(O)_2-$ (ver más abajo las definiciones de grupos que contienen el término sulfonamida, por ejemplo, alquilsulfonamida); "sulfonilo" significa $-S(O)_2-$ (ver más abajo las definiciones de los grupos que contienen el término sulfonilo, por ejemplo, alquilsulfonilo); "sulfinilo" significa -S(O)- (ver más abajo las definiciones de grupos que contienen el término sulfinilo, por ejemplo, alquilsulfinilo); y "sililo" significa $-SiH_3$ (ver más abajo las definiciones de los grupos que contienen el término sililo, por ejemplo, alquilsililo).

Para los grupos indicados más abajo, los siguientes subíndices entre paréntesis describen los grupos adicionalmente, 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 puede haber en el grupo, siendo el número mínimo de átomos de carbono en dicho grupo por lo menos uno, pero en otros casos es el número más pequeño posible para el grupo en cuestión. Por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo$_{(C\leq 8)}$" es 2. Por ejemplo, "alcoxilo$_{(C\leq 10)}$" designa aquellos grupos alcoxilo que tienen 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o

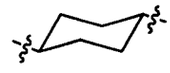
96

cualquier gama dentro de dicho intervalo (por ejemplo, 3-10 átomos de carbono)). (Cn-n') define el mínimo (n) y el máximo (n') número de átomos de carbono en el grupo. En forma semejante, "alquilo$_{(C2-10)}$" designa aquellos grupos alquilo que tienen 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o cualquier gama dentro de dicho intervalo (por ejemplo, 3-10 átomos de carbono)).

El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono saturado como punto de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, sin ningún enlace carbono-carbono doble o triple y ningún átomo que no sea carbono e hidrógeno. Los grupos, $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr), $-CH(CH_3)_2$ (*iso*-Pr), $-CH(CH_2)_2$ (ciclopropil), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butil), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (*iso*-butil), $-C(CH_3)_3$ (*terc*-butil), $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-pentil), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono saturado como punto de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, sin ningún enlace carbono-carbono doble o triple y por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O,

07

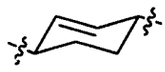
F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2SH$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)H$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$ y $-CH_2Si(CH_3)_3$.

El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático divalente, en donde el grupo alcanodiilo está unido a través de dos enlaces σ, con uno o dos átomos de carbono saturado siendo los puntos de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, sin ningún enlace carbono-carbono doble o triple y ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los grupos, $-CH_2-$ (metilén), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y  , son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término "alcanodiilo sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente, en donde el grupo alquinodiilo está unido a través de dos enlaces σ, con uno o dos átomos de carbono saturado siendo los puntos de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, sin ningún enlace carbono-carbono doble o triple y por lo menos un átomo

independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo sustituidos: -CH(F)-, $-CF_2-$, -CH(Cl)-, -CH(OH)-, $-CH(OCH_3)-$ y $-CH_2CH(Cl)-$.

El término "alquenilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono no aromático es el punto de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, por lo menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin ningún enlace carbono-carbono triple y ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: $-CH=CH_2$ (vinil), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (alil), $-CH_2CH=CHCH_3$ y $-CH=CH-C_6H_5$. El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono no aromático es el punto de enlace, por lo menos un enlace carbono-carbono doble no aromático, ningún enlace carbono-carbono triple, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica y tiene por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr, son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituidos.

99

El término "alquenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático divalente, en donde el grupo alquenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono son los puntos de enlace, de una estructura lineal o ramificada, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, por lo menos un enlace carbono-carbono doble no aromático, sin ningún enlace carbono-carbono triple y ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los grupos, $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$ y  , son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo. El término "alquenodiilo sustituido" se refiere a un grupo no aromático divalente, en donde el grupo alquenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono son los puntos de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, con por lo menos un enlace carbono-carbono doble no aromático, ningún enlace carbono-carbono triple y por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo sustituidos: $-CF=CH-$, $-C(OH)=CH-$ y $-CH_2CH=C(Cl)-$.

El término "alquinilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un

átomo de carbono no aromático es el punto de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, con por lo menos un enlace carbono-carbono triple y ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los grupos, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CC_6H_5$ y $-CH_2C\equiv CCH_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono no aromático es el punto de enlace y que tiene por lo menos un enlace carbono-carbono triple, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica y con por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. El grupo, $-C\equiv CSi(CH_3)_3$, es un ejemplo no limitante de un grupo alquinilo sustituido.

El término "alquinodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático divalente, en donde el grupo alquinodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono son los puntos de enlace, es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, con por lo menos un enlace carbono-carbono triple y ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los grupos, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$ y $-C\equiv CCH(CH_3)-$ son ejemplos no limitantes de grupos alquinodiilo. El término "alquinodiilo sustituido" se refiere a un grupo no aromático

101

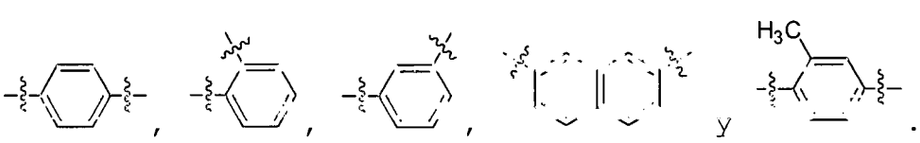
divalente, en donde el grupo alquinodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono son los puntos de enlace, es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, con por lo menos un enlace carbono-carbono triple y por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos -C≡CCFH- y -C≡CHCH(Cl)- son ejemplos no limitantes de grupos alquinodiilo sustituidos.

El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono aromático es el punto de enlace, siendo dicho átomo de carbono parte de una estructura anular aromática de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos carbono y en donde el grupo monovalente no tiene ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (*Ph*), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenil), $-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$ (propilfenil), $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$ (metiletilfenil), $-C_6H_4CH=CH_2$ (vinilfenil), $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C\equiv CH$, $-C_6H_4C\equiv CCH_3$, naftilo y el grupo monovalente derivado del bifenilo. El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono aromático es el punto de enlace, siendo dicho átomo de carbono parte de

102

una estructura anular aromática de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos carbono y en donde el grupo monovalente además tiene por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo sustituidos incluyen los grupos: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$, $-C_6H_4CH_2NH_2$, $-C_6H_4CF_3$, $-C_6H_4CN$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4C(O)CH_3$, $-C_6H_4C(O)C_6H_5$, $-C_6H_4CO_2H$, $-C_6H_4CO_2CH_3$, $-C_6H_4CONH_2$, $-C_6H_4CONHCH_3$ y $-C_6H_4CON(CH_3)_2$.

El término "arenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono aromáticos son los puntos de enlace, siendo dichos átomos de carbono parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono y el grupo monovalente no tiene ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



103

El término "arenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en donde dos átomos de carbono aromáticos son los puntos de enlace, siendo dichos átomos de carbono parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en que los átomos del anillo son todos carbono y el grupo divalente tiene además por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S.

El término "arilalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -alcanodiil-arilo, en donde los términos alcanodiilo y arilo se usan en una forma que concuerda con las definiciones presentadas más arriba. Los ejemplos no limitantes de arilalquilo son: fenilmetilo (bencilo, Bn), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, siempre que el indenilo y el 2,3-dihidro-indenilo sean los únicos ejemplos de arilalquilo en los cuales el punto de enlace en cada caso es uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "arilalquilo" se usa con el modificador "sustituido", el alcanodiilo o el arilo está sustituido, o ambos están sustituidos. Los ejemplos no limitantes de arilalquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo, cromanilo en

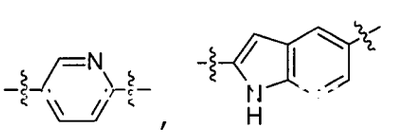
10A

que el punto de enlace es uno de los átomos de carbono saturados y tetrahidroquinolinilo en que el punto de enlace es uno de los átomos saturados.

El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en que un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno aromático es el punto de enlace, siendo dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno parte de una estructura anular aromática en donde por lo menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre y en donde el grupo monovalente está compuesto solamente de átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen acridinilo, furanilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, indolilo, indazolinilo, metilpiridilo, oxazolilo, fenilimidazolilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tienilo, triazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, pirrolotriazinilo, pirroloimidazolilo, cromanilo (en que el punto de enlace es uno de los átomos aromáticos) y cromanilo (en que el punto de enlace es uno de los átomos aromáticos). El término "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo

monovalente en que un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno aromático es el punto de enlace, siendo dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno parte de una estructura anular aromática en donde por lo menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre y en donde el grupo monovalente tiene además por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por nitrógeno no aromático, oxígeno no aromático, azufre no aromático, F, Cl, Br, I, Si y P.

El término "heteroarenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en que un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno aromático es el punto de enlace, siendo dicho átomo de carbono o dicho átomo de nitrógeno dos átomos aromáticos en los puntos de enlace, en que dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en que los átomos del anillo son todos carbono y el grupo monovalente no tiene ningún átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



106

El término "heteroarenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido a través de dos enlaces σ, en que dos átomos de carbono aromáticos son los puntos de enlace, siendo dichos átomos de carbono parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en que los átomos del anillo son todos carbono y el grupo divalente tiene además por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S.

El término "heteroarilalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -alcanodiil-heteroarilo, en donde los términos alcanodiilo y heteroarilo se usan se usan en una forma que concuerda con las definiciones presentadas más arriba. Los ejemplos no limitantes de arilalquilo son: piridilmetilo y tienilmetilo. Cuando el término "heteroarilalquilo" se usa con el modificador "sustituido", el alcanodiilo o el heteroarilo está sustituido, o ambos están sustituidos.

El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en que un átomo de carbono de un grupo carbonilo es el punto de enlace, que además es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, que además no tiene átomos adicionales que no sean carbono o hidrógeno, más allá del átomo de

107

oxígeno del grupo carbonilo. Los grupos, -CHO, -C(O)CH_3 (acetilo, Ac), -C(O)CH_2CH_3, -C(O)$CH_2CH_2CH_3$, -C(O)$CH(CH_3)_2$, -C(O)$CH(CH_2)_2$, -C(O)C_6H_5, -C(O)$C_6H_4CH_3$, -C(O)$C_6H_4CH_2CH_3$, -$COC_6H_3(CH_3)_2$ y -C(O)$CH_2C_6H_5$, son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Por lo tanto, el término "acilo" abarca los grupos que a veces se denominan grupos "alquil-carbonilo" y "aril-carbonilo", pero sin limitarse a éstos. El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente en que un átomo de carbono de un grupo carbonilo es el punto de enlace, que además es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, que además tiene por lo menos un átomo, además del oxígeno del grupo carbonilo, independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, -C(O)CH_2CF_3, -CO_2H (carboxilo), -CO_2CH_3 (metilcarboxilo), -$CO_2CH_2CH_3$, -$CO_2CH_2CH_2CH_3$, -$CO_2C_6H_5$, -$CO_2CH(CH_3)_2$, -$CO_2CH(CH_2)_2$, -C(O)NH_2 (carbamoilo), -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_3$, -$CONHCH(CH_3)_2$, -$CONHCH(CH_2)_2$, -$CON(CH_3)_2$, -$CONHCH_2CF_3$, -CO-piridilo, -CO-imidazoilo y -C(O)N_3, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos. El término "acilo sustituido" abarca los grupos "heteroaril-carbonilo", pero sin limitarse a éstos.

El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR',

108

en que el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π, en donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o R y R' se toman conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ y $=C(CH_3)_2$. El término "alquilideno sustituido" se refiere al grupo =CRR', en que el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π, en donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o R y R' se toman conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido, siempre que uno entre R y R' sea un alquilo sustituido o que R y R' se tomen conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido.

El término "alcoxilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxilo incluyen: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2)_2$, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo. El término "alcoxilo sustituido" se refiere al grupo -OR, en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Por ejemplo, $-OCH_2CF_3$ es un grupo alcoxilo sustituido.

En forma semejante, los términos "alqueniloxilo", "alquiniloxilo", "ariloxilo", "arilalcoxilo", "heteroariloxilo", "heteroarilalcoxilo" y "aciloxilo", cuando

109

se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Cuando cualquiera de los términos alqueniloxilo, alquiniloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo y aciloxilo se modifica con la palabra "sustituido", se refiere al grupo -OR, en donde R es un alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno respectivamente sustituido.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_2)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, -NH-ciclopentilo y -NH-ciclohexilo. El término "alquilamino sustituido" se refiere al grupo -NHR, en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Por ejemplo, $-NHCH_2CF_3$ es un grupo alquilamino sustituido.

El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en donde R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y

110

R' se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, de los cuales por lo menos dos están unidos al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, *N*-pirrolidinilo y *N*-piperidinilo. El término "dialquilamino sustituido" se refiere al grupo -NRR', en donde R y R' pueden ser el mismo grupo alquilo sustituido o diferentes grupos alquilo sustituidos, uno entre R y R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, de los cuales por lo menos dos están unidos al átomo de nitrógeno.

Los términos "alcoxilamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "arilalquilamino", "heteroarilamino", "heteroarilalquilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como -NHR, en donde R es alcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y alquilsulfonilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es $-NHC_6H_5$. Cuando cualquiera de los términos alcoxilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino,

arilalquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino y alquilsulfonilamino está modificado con la palabra "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en donde R es alcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y alquilsulfonilo, cada uno respectivamente sustituido.

El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en donde R es acilo, según la definición de dicho término más arriba. Un ejemplo no limitante de un grupo aciloamino es $-NHC(O)CH_3$. Cuando el término amido se usa con el modificador "sustituido", se refiere a los grupos definidos como -NHR, en donde R es un acilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Los grupos $-NHC(O)OCH_3$ y $-NHC(O)NHCH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π, en que R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilimino incluyen: $=NCH_3$, $=NCH_2CH_3$ y =N-ciclohexilo. El término "alquilimino sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π, en que R es un alquilo sustituido, según la definición de

112

dicho término más arriba. Por ejemplo, $=NCH_2CF_3$ es un grupo alquilimino sustituido.

En forma semejante, los términos "alquenilimino", "alquinilimino", "arilimino", "arilalquilimino", "heteroarilimino", "heteroarilalquilimino" y "acilimino", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π, en que R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Cuando cualquiera de los términos alquenilimino, alquinilimino, arilimino, arilalquilimino y acilimino está modificado con la palabra "sustituido", se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π, en que R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno respectivamente sustituido.

El término "fluoroalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un alquilo, según la definición de dicho término más arriba, en donde uno o más átomos de flúor reemplazan hidrógenos. Los grupos, $-CH_2F$, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. El término "fluoroalquilo sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente en donde un átomo

de carbono saturado es el punto de enlace, que es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, con por lo menos un átomo de flúor, ningún enlace carbono-carbono doble o triple y por lo menos un átomo independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, Cl, Br, I, Si, P y S. El siguiente grupo es un ejemplo no limitante de un fluoroalquilo sustituido: -CFHOH.

El término "alquilfosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilfosfato incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt). El término "alquilfosfato sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba.

El término "dialquilfosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OR)(OR'), en donde R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, de los cuales por lo menos dos están unidos al fósforo por intermedio de los átomos de oxígeno. Los ejemplos no limitantes of grupos dialquilfosfato incluyen: $-OP(O)(OMe)_2$, -OP(O)(OEt)(OMe) y $-OP(O)(OEt)_2$. El término

114

"dialquilfosfato sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OR)(OR'), en donde R y R' pueden ser el mismo grupo alquilo sustituido o diferentes grupos alquilo sustituidos, uno entre R y R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, de los cuales por lo menos dos están unidos al fósforo por intermedio de los átomos de oxígeno.

El término "alquiltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SR, en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio incluyen: $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, $-SCH(CH_2)_2$, -S-ciclopentilo y -S-ciclohexilo. El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -SR, en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Por ejemplo, $-SCH_2CF_3$ es un grupo alquiltio sustituido.

En forma semejante, los términos "alqueniltio", "alquiniltio", "ariltio", "arilalquiltio", "heteroariltio", "heteroarilalquiltio" y "aciltio", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como -SR, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Cuando

115

cualquiera de los términos alqueniltio, alquiniltio, ariltio, arilalquiltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio y aciltio se modifica con la palabra "sustituido," se refiere al grupo -SR, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno respectivamente sustituido.

El término "tioacilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente en donde un átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo es el punto de enlace, que además es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, que además no tiene ningún átomo adicional que no sea carbono o hidrógeno, más allá del átomo de azufre del grupo carbonilo. Los grupos, -CHS, $-C(S)CH_3$, $-C(S)CH_2CH_3$, $-C(S)CH_2CH_2CH_3$, $-C(S)CH(CH_3)_2$, $-C(S)CH(CH_2)_2$, $-C(S)C_6H_5$, $-C(S)C_6H_4CH_3$, $-C(S)C_6H_4CH_2CH_3$, $-C(S)C_6H_3(CH_3)_2$ y $-C(S)CH_2C_6H_5$, son ejemplos no limitantes de grupos tioacilo. Por lo tanto, el término "tioacilo" abarca grupos que a veces se denominan grupos "alquil-tiocarbonilo" y "aril-tiocarbonilo", sin limitarse a éstos. El término "tioacilo sustituido" se refiere a un radical en donde un átomo de carbono es el punto de enlace, siendo el átomo de carbono parte de un grupo tiocarbonilo, que además es lineal o ramificado, un ciclo, una estructura cíclica o acíclica, que además tiene por lo menos un átomo, además del átomo de

azufre del grupo carbonilo, que está independientemente seleccionado del grupo integrado por N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, $-C(S)CH_2CF_3$, $-C(S)O_2H$, $-C(S)OCH_3$, $-C(S)OCH_2CH_3$, $-C(S)OCH_2CH_2CH_3$, $-C(S)OC_6H_5$, $-C(S)OCH(CH_3)_2$, $-C(S)OCH(CH_2)_2$, $-C(S)NH_2$ y $-C(S)NHCH_3$, son ejemplos no limitantes de grupos tioacilo sustituidos. El término "tioacilo sustituido" abarca los grupos "heteroaril-tiocarbonilo", sin limitarse a éstos.

El término "alquilsulfonilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfonilo incluyen: $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH(CH_2)_2$, $-S(O)_2$-ciclopentilo y $-S(O)_2$-ciclohexilo. El término "alquilsulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Por ejemplo, $-S(O)_2CH_2CF_3$ es un grupo alquilsulfonilo sustituido.

En forma semejante, los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "arilalquilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" y "heteroarilalquilsulfonilo" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como $-S(O)_2R$, en donde R es alquenilo, alquinilo,

117

arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Cuando cualquiera de los términos alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilosulfonilo y heteroarilalquilsulfonilo está modificado con la palabra "sustituido", se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno respectivamente sustituido.

El término "alquilsulfinilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -S(O)R, en donde R es un alquilo, según la definición de dicho término más arriba. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfinilo incluyen: $-S(O)CH_3$, $-S(O)CH_2CH_3$, $-S(O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(O)CH(CH_3)_2$, $-S(O)CH(CH_2)_2$, -S(O)-ciclopentilo y -S(O)-ciclohexilo. El término "alquilsulfinilo sustituido" se refiere al grupo -S(O)R, en donde R es un alquilo sustituido, según la definición de dicho término más arriba. Por ejemplo, $-S(O)CH_2CF_3$ es un grupo alquilsulfinilo sustituido.

En forma semejante, los términos "alquenilsulfinilo", "alquinilsulfinilo", "arilsulfinilo", "arilalquilsulfinilo", "heteroarilsulfinilo" y "heteroarilalquilsulfinilo" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -S(O)R, en donde R es alquenilo, alquinilo,

118

arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, respectivamente, según la definición de dichos términos más arriba. Cuando cualquiera de los términos alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, arilsulfinilo, arilalquilsulfinilo, heteroarilsulfinilo y heteroarilalquilsulfinilo se modifica con la palabra "sustituido", se refiere al grupo -S(O)R, en donde R es un alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo , cada uno respectivamente sustituido.

El término "alquilamonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo definido como $-NH_2R^+$, $-NHRR'^+$ o $-NRR'R''^+$, en donde R, R' y R'' son el mismo grupo alquilo o grupos alquilo diferentes, o dos de R, R' y R'' en cualquier combinación se pueden tomar en forma conjunta para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos catiónicos 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 a $-NH_2R^+$, $-NHRR'^+$ o $-NRR'R''^+$, en donde por lo menos uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R'' se pueden tomar en forma conjunta para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de un grupo entre R, R' y

R'' es un alquilo sustituido, pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera entre R, R' y R'' que no sea un alquilo sustituido o un alcanodiilo sustituido, puede ser alquilo igual o diferente, o pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono, en que por lo menos dos están unidos al átomo de nitrógeno que se muestra en la fórmula.

El término "alquilsulfonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo $-SRR'^{+}$, en donde R y R' pueden ser el mismo grupo alquilo o grupos alquilo diferentes o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfonio incluyen: $-SH(CH_3)^{+}$, $-SH(CH_2CH_3)^{+}$, $-SH(CH_2CH_2CH_3)^{+}$, $-S(CH_3)_2^{+}$, $-S(CH_2CH_3)_2^{+}$, $-S(CH_2CH_2CH_3)_2^{+}$, $-SH$(ciclopentilo)$^{+}$ y $-SH$(ciclohexilo)$^{+}$. El término "alquilsulfonio sustituido" se refiere al grupo $-SRR'^{+}$, en donde R y R' pueden ser el mismo grupo alquilo sustituido o pueden ser distintos grupos alquilo sustituidos, en que uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido. Por ejemplo, $-SH(CH_2CF_3)^{+}$ es un grupo alquilsulfonio sustituido.

El término "alquilsililo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente,

120

definido como $-SiH_2R$, $-SiHRR'$ o $-SiRR'R''$, en donde R, R' y R'' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes o cualquier combinación de dos de R, R' y R'' se puede tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los grupos, $-SiH_2CH_3$, $-SiH(CH_3)_2$, $-Si(CH_3)_3$ y $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquilsililo no sustituidos. El término "alquilsililo sustituido" se refiere a $-SiH_2R$, $-SiHRR'$ o $-SiRR'R''$, en donde por lo menos uno entre R, R' y R'' es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R'' se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de un grupo entre R, R' y R'' es un alquilo sustituido, pueden ser iguales o diferentes. Cualquier grupo entre R, R' y R'' que no sea alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, puede ser alquilo, que puede ser igual o diferente, o se pueden tomar conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, de los cuales por lo menos dos están unidos al átomo de silicio.

Además, la intención es que los átomos que forman los compuestos de la presente invención incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, tal como se usa en este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero distinto número de masa. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno

121

incluyen el tritio y el deuterio; los ***isótopos*** del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. En forma semejante, se considera que uno o más de los átomos de carbono de un compuesto de la presente invención pueden reemplazarse por átomos de silicio. Además, se considera que uno o más de los átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención pueden reemplazarse por átomos de azufre o de selenio.

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con una línea punteada está diseñado para incluir las fórmulas que opcionalmente tienen cero, uno o más enlaces dobles. Así, por ejemplo, la estructura  incluye las estructuras  .

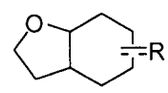
Como entenderán los peritos en la materia, ningún átomo de dicho anillo forma parte de más de un enlace doble.

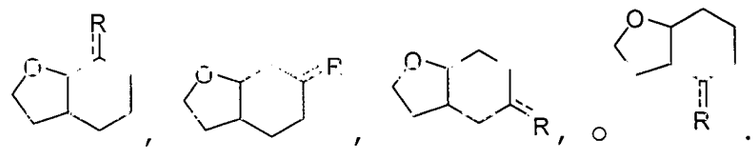
Cualquier valencia no definida de un átomo en una estructura mostrada en esta solicitud implícitamente representa un átomo de hidrógeno que está unido a dicho átomo.

Una estructura de anillo que se muestre con un grupo "R" no unido, indica implícitamente que cualquier átomo de hidrógeno en ese anillo se puede reemplazar con ese grupo R. En el caso de un grupo R divalente (por ejemplo, oxo, imino,

122

tio, alquilideno, etc.), cualquier par de átomos de hidrógeno implícitamente unidos a un átomo de dicho anillo se puede reemplazar con ese grupo R. Este concepto se explica en el ejemplo siguiente:


representa



Tal como se usa en este documento, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral removible que es capaz de influenciar la estereoselectividad de una reacción. Los peritos en la materia están familiarizados con tales compuestos y muchos se consiguen en el comercio.

El uso de la palabra "un" o "una" junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno solo" pero también concuerda con el significado "uno o más", "por lo menos uno" y "uno o más de uno".

En toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente al error correspondiente al dispositivo, al método que se

123

utiliza para determinar el valor o a la variación que existe entre los sujetos de estudio.

Los términos "comprenden", "tienen" e "incluyen" son verbos vinculantes abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" uno o más pasos no está limitado a poseer solamente ese paso o esos pasos y también se refiere a otros pasos no enumerados.

El término "eficaz", tal como se usa en la especificación y/o en las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, anticipado o esperado.

El término "hidrato" cuando se usa como modificador de un compuesto significa que dicho compuesto está asociado con moléculas de agua: menos de una (por ejemplo, hemihidrato), una (por ejemplo, monohidrato) o más de una (por ejemplo, dihidrato) por cada molécula del compuesto, como sería en las formas sólidas del compuesto.

Tal como se usa en este documento, el término "CI_{50}" se refiere a la dosis inhibitoria que corresponde al 50% de la respuesta máxima obtenida.

Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto distinto en donde cada molécula tiene los mismos átomos constitutivos que el primer compuesto, pero con una configuración tridimensional de dichos átomos que es diferente.

Tal como se usa en este documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo de mamífero vivo, como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobayo o una de sus especies transgénicas. En ciertas representaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, menores, lactantes y fetos.

"Farmacéuticamente aceptable" significa algo que es útil para preparar una composición farmacéutica que por lo general es inocua, no tóxica, sin efectos biológicos indeseables ni efectos indeseables de otro tipo, e incluye lo que es aceptable para el uso veterinario además del uso farmacéutico para seres humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, según se define más arriba, y que tienen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen las sales de adición ácida que se forman con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes; o con ácidos orgánicos como el ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos alifáticos monocarboxílicos y dicarboxílicos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencensulfónico, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terc-butilacético, ácido trimetilacético y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de adición básica que se pueden formar cuando hay protones acídicos presentes,

126

capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio y el hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y semejantes. Debe reconocerse que el anión o el catión específico que forma parte de alguna sal de esta invención no tiene importancia crítica, siempre que la sal en general sea farmacológicamente aceptable. Se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002),

Tal como se usa en este documento, "predominantemente un enantiómero" significa que el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 85% de un enantiómero o, de mayor preferencia, por lo menos aproximadamente 90% de un enantiómero o, de aún mayor preferencia, por lo menos aproximadamente 95% de un enantiómero o, de máxima preferencia, por lo menos aproximadamente 99% de un enantiómero. en forma semejante, la frase "mayormente exento de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene como máximo aproximadamente 15% de otro enantiómero

127

o diastereoisómero, de mayor preferencia como máximo aproximadamente 10% de otro enantiómero o diastereoisómero, de aún mayor preferencia como máximo aproximadamente 5% de otro enantiómero o diastereoisómero y de máxima preferencia como máximo aproximadamente 1% de otro enantiómero o diastereoisómero.

"Prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que podría estar en riesgo y/o tener una predisposición a la enfermedad pero que todavía no siente ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, en parte o en su totalidad, y/o (2) demorar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que podría estar en riesgo y/o tener una predisposición a la enfermedad pero que todavía no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, en parte o en su totalidad.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir metabólicamente *in vivo* en un inhibidor según la presente invención. El profármaco en sí puede tener actividad o no, con respecto a una proteína objetivo dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar en forma de éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilo. Los ésteres apropiados que se pueden convertir *in vivo* en compuestos

hidroxilo incluyen los acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencensulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos y semejantes. En forma semejante, un compuesto que comprende un grupo amino se puede administrar en forma de una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en amina.

El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está unido a otros átomos solamente mediante enlaces simples.

A "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en donde los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero es diferente la configuración tridimensional de estos átomos. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado en que uno es la imagen especular del otro, así como una mano derecha y una mano izquierda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros.

La invención considera que para cada centro estérico o eje quiral para los cuales no se ha definido la estereoquímica, ese centro estérico o eje quiral puede estar

presente en forma *R*, en forma *S* o como una mezcla de las formas *R* y *S*, incluso las mezclas racémicas y no racémicas.

"Sustituyente convertible en hidrógeno *in vivo*" significa cualquier grupo que se puede convertir en un átomo de hidrógeno por medios enzimáticos o químicos, incluyendo la hidrólisis e hidrogenólisis, sin limitarse a éstos. Los ejemplos incluyen los grupos hidrolizables tales como los grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos de péptidos, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-piranilo, difenilfosfinilo y semejantes. Los ejemplos de grupos acilo incluyen el formilo, acetilo, trifluoroacetilo y semejantes. Los ejemplos de grupos con un grupo oxicarbonilo incluyen el etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β-(*p*-toluensulfonil)etoxicarbonilo y semejantes. Los residuos de aminoácidos apropiados incluyen, sin limitarse a éstos, 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 (treonina), Trp (tritópfano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-

130

hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β-Ala. Los ejemplos de residuos de aminoácidos apropiados también incluyen aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen los que típicamente se usan en la síntesis de péptidos, que incluyen los grupos acilo (como el formilo y el acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (como el benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *terc*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$) y semejantes. Los residuos de péptidos adecuados incluyen residuos peptídicos que comprenden de dos a cinco, y opcionalmente residuos aminoácidos. Los residuos correspondientes a estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas D, L o sus mezclas. Además, el residuo de aminoácido o de péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácidos apropiados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen los residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos de péptidos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen los péptidos con uno o más residuos de aminoácidos constitutivos que tengan un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores adecuados de aminoácidos incluyen los que típicamente se usan en la síntesis de péptidos, que incluyen los grupos acilo

(como el formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (como el benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *terc*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$) y semejantes. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno *in vivo*" incluyen los grupos apropiados hidrogenolizables que se eliminan por reducción. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables que se eliminan por reducción incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: grupos arilsulfonilo (como el *o*-toluensulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxilo (como el bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (como el benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y los grupos haloetoxicarbonilo (como el β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y â-yodoetoxicarbonilo).

"Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa aquella cantidad que cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que esté experimentando o manifestando la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detener la evolución de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o

132

paciente que esté experimentando o manifestando la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, anular la patología y/o sintomatología), y/o (3) reducir en forma mensurable una enfermedad en un sujeto o paciente que esté experimentando o manifestando la patología o sintomatología de la enfermedad .

Tal como se usa en este documento, el término "hidrosoluble" o "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua por lo menos hasta 0,010 moles/litro o está clasificado como soluble en la literatura precedente.

Otras abreviaturas usadas en este documento son las siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintetasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, suero bovino fetal (*fetal bovine serum*); GPDH, glicerol 3-fosfato deshidrogenasa; RXR, receptor X de retinoides; TGF-β, factor de transformación â del crecimiento (*transforming growth factor*-β); IFNγ o IFN-γ, interferon-γ; LPS, lipopolisacárido endotóxico bacteriano (*bacterial endotoxic lipopolysaccharide*); TNFα o TNF-α, factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor*-β); IL-1β, interleucina-1###; GAPDH, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-

133

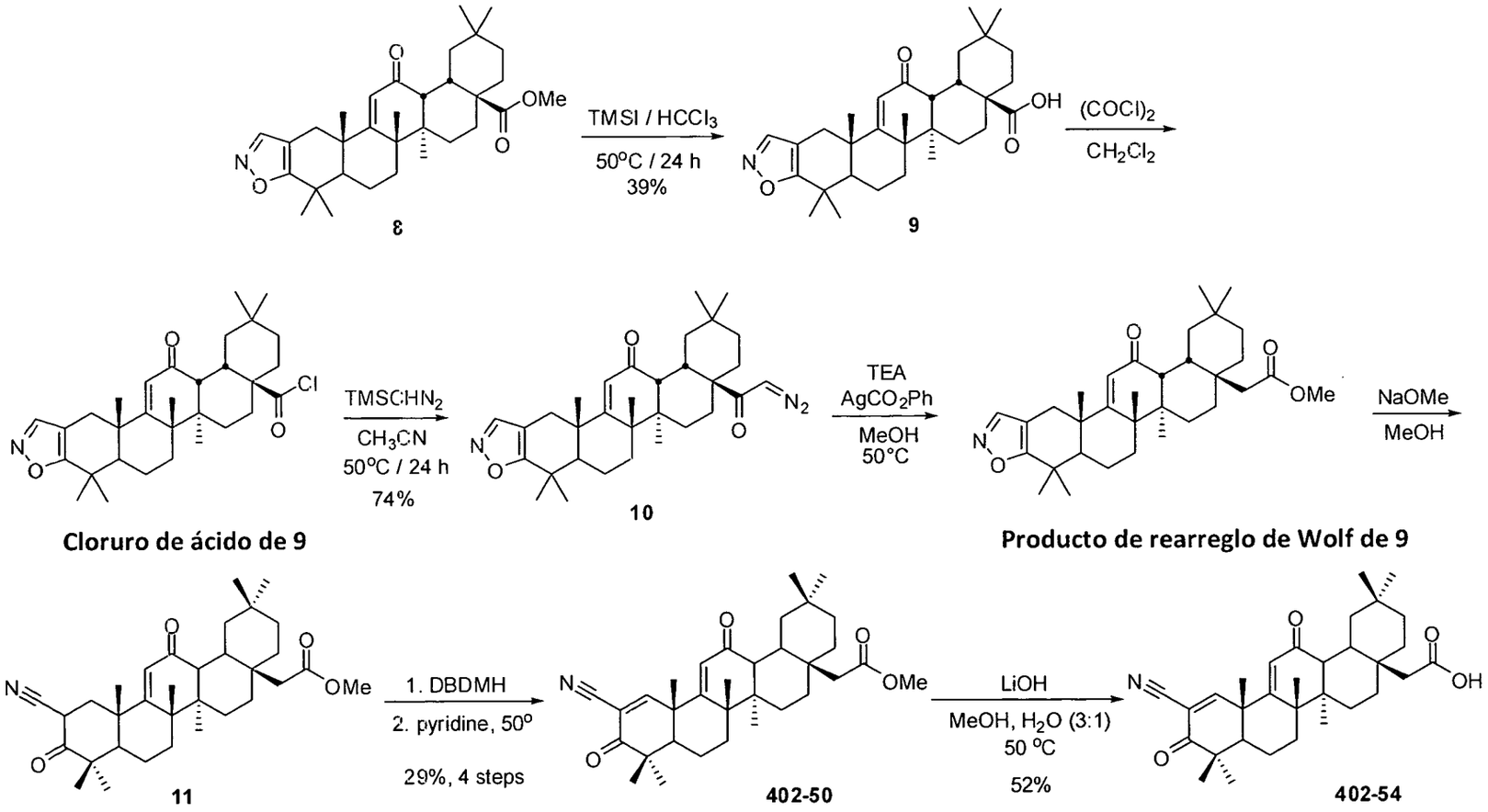
2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético (*trichloroacetic acid*); HO-1, hemo oxigenasa inducible (*inducible heme oxygenase*).

Las definiciones más arriba reemplazan toda definición que sea diferente y que esté en cualquiera de las referencias que se incorporan a este documento por referencia. Sin embargo, el hecho de que ciertos términos estén definidos no debe considerarse como una indicación de que los términos no definidos sean indefinidos. Más bien se piensa que todos los términos usados describen la invención en tales términos que las personas con habilidades normales en la materia podrán darse cuenta del alcance de la presente invención y practicarla.

II. Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente divulgación se sintetizaron mediante los métodos indicados en el Esquema 1 a continuación y/o la sección de Ejemplos (Ejemplo 2 y 3). Estos métodos se puede modificar adicionalmente y se pueden optimizar mediante el uso de principios y técnicas de química orgánica que aplicaría una persona versada en la materia. Dichos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en el libro de March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que se incorpora por referencia a este documento.

Esquema 1:



135

III.Actividad biológica de los derivados del ácido oleanólico

Los compuestos de la presente divulgación se han analizado para determinar inhibición de la producción de NO, inducción de iNOS, inducción del gen objetivo Nrf2, inhibición de la inducción de COX-2, inhibición de la fosforilación de STAT3, supresión de la fosforilación inducida por IL-6, inhibición de la degradación de IκBα inducidna por TNFα, inhibición de la activación de NF-κB, **inducción de HO-1, inducción de TrxR1, inducción de γ-GCS, y/o inducción de la cadena pesada de la ferritina.** Algunos de los resultados experimentales se muestran en las figuras y en la tabla 1, a continuación. El Ejemplo 1 proporciona detalles experimentales adicionales.

136

Tabla 1: Actividad biológica.

ID	Peso molecular	RAW264.7 (20 ng/ml IFNγ)		Inducción del gen objetivo Nrf2, MDA-MB-435, 250 nM*		
		CI_{50} (nM) para NO	CI_{50} (nM) para WST-1	HO-1	NQO1	γ-GCS
402-50	519,71	~2,5	75			
402-54	505,69	~6	> 200			
402-63	479,69	~9	> 200			
402-65	521,73	~12,5	> 200			
63213	475,70	~40	~200			
63214	478,71	~25	>200	2	1,8	3
63214, sal	592,73	~30	>200			
63218	517,74	~25	>200	3	3,4	10
63220	556,80	~15	>200	3	2	6
63221	509,72	~15	>200	2	2	4,5
63224	507,70	~20	>200	4	2,5	8
63225	624,80	~20	>200	4	2,4	6,5
63226	574,72	~12	>200	4	2	6
63228	493,70	~25	200	2	2	4
63231	493,72	~15	>200	1,2	2,1	5
63232	573,82	~20	>200	5	3,8	13,6
63233	574,80	~25	>200			
63235	571,90	~80	~150			
63239	615,80	80	>200			
63253	578,82	~20	~200	2	1,5	3

137

ID	Peso molecular	RAW264.7 (20 ng/ml IFNγ)		Inducción del gen objetivo Nrf2, MDA-MB-435, 250 nM*		
		CI_{50} (nM) para NO	CI_{50} (nM) para WST-1	HO-1	NQO1	γ-GCS
63255	587,87	~50	>200			
63266	603,80	~30	>200			
63269	559,69	>200	>200			
63273	560,75	~80	~200			
63275	491,70	~15	>200			
63276	608,82	~50	~150			
63282	528,18	~25	>200			
63283	572,62	~20	~200			
63284	572,62	~15	~200			
63285	521,73	~15	>200			
63286	491,70	~13	>200			
63287	491,70	~14	>200			
63288	587,87	~25	~200			
63294	575,70	~9	>200			
63297	563,80	~50	~200			
63298	583,80	~80	~200			
63303	473,70	~18	~150			
63332	507,70	~50	Ver FIG.			

Valor en blanco: no determinado.
BLD: Inferior a los límites de detección.
** Los datos se expresan como factor de multiplicación de la inducción con respecto a la observada con el control de DMSO.

IV. Enfermedades asociadas a inflamación y/o con estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia contra los organismos infecciosos o parasíticos y permite la reparación de tejidos dañados. La inflamación comúnmente se caracteriza por vasodilatación, enrojecimiento, hinchazón y dolor localizados, el reclutamiento de leucocitos al sitio de la infección o lesión, la producción de citocinas inflamatorias como el TNF-α y la IL-1 y la producción de especies de oxígeno reactivo o de especies de nitrógeno reactivo como el peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En las etapas posteriores de la inflamación, puede producirse una remodelación del tejido, angiogénesis y la formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de cicatrización de heridas. En circunstancias normales la respuesta inflamatoria es temporal, está regulada y se resuelve en forma coordinada una vez que la infección o la lesión se hayan tratado adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede tornarse excesiva y potencialmente es letal si fallan los mecanismos de regulación. Alternativamente, la inflamación puede hacerse crónica y causar daño acumulativo a los tejidos o causar complicaciones sistémicas.

Muchas enfermedades graves y resistentes en los seres humanos conllevan una alterada regulación de los procesos inflamatorios, e incluyen enfermedades como el cáncer, aterosclerosis y diabetes, que tradicionalmente no se habían considerado como afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados a la formación, evolución, metástasis y resistencia al tratamiento de los tumores. La aterosclerosis, considerada tradicionalmente como un trastorno del metabolismo de los lípidos, actualmente se considera una afección primordialmente inflamatoria, en donde los macrófagos activados tienen un papel importante en la formación y eventual ruptura de las placas ateroscleróticas. También se ha demostrado que la activación de las vías de señalización de la inflamación tiene un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina y también en el daño a los tejidos periféricos asociado a la hiperglucemia de la diabetes. Una característica central de las condiciones de inflamación es la producción excesiva de especies de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno reactivo como el superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito. Se ha informado de pruebas de disregulación de la producción de peroxinitrito en una amplia gama de enfermedades (Szabo y col., 2007; Schulz y col., 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

140

Las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, lupus, psoriasis y esclerosis múltiple involucran una activación inapropiada y crónica de los procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surge de una disfunción del reconocimiento autólogo contra el heterólogo y una disfunción de los mecanismos de respuesta en el sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de las microglias y niveles elevados de proteínas proinflamatorias como la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). La insuficiencia crónica de un órgano, como la insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar crónica obstructiva, está muy asociada a la presencia de estrés oxidativo e inflamación crónicos, que llevan al desarrollo de fibrosis y una pérdida consiguiente de la función del órgano.

Hay muchos otros trastornos que involucran el estrés oxidativo y la inflamación en tejidos afectados, como la enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con la radioterapia y quimioterapia; enfermedades oculares como la uveítis, glaucoma, degeneración macular y diversas formas de retinopatía; fracaso y rechazo de transplante de órgano; lesión por isquemia-reperfusión; dolor crónico; afecciones

141

degenerativas de los huesos y articulaciones que incluyen la osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen la esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés postraumático, trastornos por déficit de atención, trastornos del espectro del autismo y trastornos de la alimentación como la anorexia nerviosa. Se piensa que la disregulación de las vías de señalización de la inflamación es un factor importante en la patología de enfermedades de atrofia muscular, como la distrofia muscular y diversas formas de caquexia.

Diversos trastornos agudos que ponen en peligro la vida también involucran una señalización inflamatoria mal regulada, como en la insuficiencia orgánica aguda que compromete el páncreas, los riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, ataque cerebrovascular, choque séptico, traumatismo, quemaduras graves y anafilaxia.

Muchas complicaciones de las enfermedades infecciosas también involucran una disregulación de las respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede destruir los patógenos invasivos, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva, y, en algunos casos puede ser la causa principal del daño en los

142

tejidos infectados. Además, una respuesta inflamatoria excesiva puede llevar a complicaciones sistémicas debido a una sobreproducción de citocinas inflamatorias como TNF-α e IL-1. Se piensa que éste es un factor en la mortalidad por gripe grave, síndrome respiratorio agudo grave y sepsis.

La expresión aberrante o excesiva de iNOS o ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos patológicos. Por ejemplo, está claro que el NO es un potente mutágeno (Tamir y Tannebaum, 1996) y que el óxido nítrico también puede activar la COX-2 (Salvemini y col., 1994). Además, hay un marcado aumento en iNOS en tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi y col., 1997). Se ha demostrado que una serie de análogos sintéticos de triterpenoides del ácido oleanólico son potentes inhibidores de los procesos inflamatorios en las células, como la inducción por IFN-γ de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda y col. (2000a); Honda y col. (2000b) y Honda y col. (2002), todos los cuales se incorporan por referencia a este documento.

En un aspecto, los compuestos de la invención se caracterizan por su capacidad de inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos, inducidas por exposición al □-interferón. Están además

143

caracterizadas por su capacidad de inducir la expresión de proteínas antioxidantes como NQO1 y de reducir la expresión de proteínas proinflamatorias como COX-2 y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). Estas propiedades son pertinentes al tratamiento de una amplia gama de enfermedades que involucran el estrés oxidativo y la disregulación de los procesos inflamatorios que incluyen el cáncer, mucositis producida por radioterapia o quimioterapia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares que incluyen la aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica que incluye la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias graves, rechazo de transplantes, enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo y retina, dolor agudo y crónico, enfermedades degenerativas del hueso que incluyen la osteoartritis y la osteoporosis, enfermedades intestinales inflamatorias, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin estar limitado por la teoría, se piensa que la activación de la vía antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada en las propiedades

144

antiinflamatorias y anticarcinogénicas de los presentes derivados del ácido oleanólico.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar un sujeto que tenga una afección causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo se produce por niveles anormalmente elevados o prolongados de especies de oxígeno reactivo como el superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito (formado por la reacción del óxido nítrico con el superóxido). El estrés oxidativo puede estar acompañado de inflamación aguda o crónica. El estrés oxidativo puede estar causado por una disfunción mitocondrial, por activación de células inmunitarias como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo como la radiación ionizante o a un agente citotóxico usado en quimioterapia (por ejemplo, doxorrubicina), por traumatismo o por otro tipo de lesión aguda a un tejido, por isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizadas o sistémicas, por niveles elevados de citocinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos como la hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos animales de muchas afecciones de este tipo, se ha demostrado que la estimulación de la expresión de la

145

hemo oxigenasa inducible (HO-1), que es un gen objetivo de la vía Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo, incluso en modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fracaso y rechazo de transplante de órgano, ataque cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, Sacerdoti y col., 2005; Abraham y Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo y col., 2003; Liu y col., 2006; Ishikawa y col., 2001; Kruger y col., 2006; Satoh y col., 2006; Zhou y col., 2005; Morse y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima descompone el grupo hemo libre, con formación de hierro, monóxido de carbono (CO) y biliverdina (la cual posteriormente se convierte en bilirrubina, que es una molécula antioxidante potente).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar el daño tisular o insuficiencia orgánica, agudos y crónicos, producidos por el estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de enfermedades que están en esta categoría incluyen: insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, fracaso y rechazo de transplante de órgano, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades fibróticas pulmonares (fibrosis quística y EPOC, entre otras), diabetes (incluyendo sus complicaciones), aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, glaucoma, ataque cerebrovascular, enfermedad

autoinmunitaria, autismo, degeneración macular y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso del autismo, hay estudios que sugieren que un aumento del estrés oxidativo en el sistema nervioso central podría contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan y Chauhan, 2006).

También hay pruebas que vinculan el estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos como la psicosis, depresión mayor y trastorno bipolar; trastornos convulsivos como la epilepsia; dolor y síndromes sensoriales como la migraña, dolor neuropático y acúfenos; y síndromes conductuales como los trastornos por déficit de atención. Ver, por ejemplo, Dickerson y col., 2007; Hanson y col., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz y col., 2007; Dudhgaonkar y col., 2006; Lee y col., 2007; Morris y col., 2002; Ruster y col., 2005; McIver y col., 2005; Sarchielli y col., 2006; Kawakami y col., 2006; Ross y col., 2003, todos los cuales se incorporan por referencia a este documento. Por ejemplo, los niveles elevados de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF, interferón-γ e IL-6, están asociados a las enfermedades mentales graves (Dickerson y col., 2007). La activación de microglias también se ha vinculado con la patología mental grave. Por lo tanto, el descenso regulado de las citocinas

47

inflamatorias y la inhibición de la excesiva activación de las microglias podría beneficiar a los pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos del espectro del autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por lo tanto, en las enfermedades que involucran el estrés oxidativo aisladamente o el estrés oxidativo exacerbado por la inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, como los que se describen anteriormente o en toda esta especificación. El tratamiento se puede administrar en forma preventiva, adelantándose a un estado predecible de estrés oxidativo (por ejemplo, el transplante de un órgano o la administración de radioterapia a un paciente con cáncer) o se puede administrar en forma terapéutica en situaciones establecidas de estrés oxidativo e inflamación.

Los compuestos de la invención se pueden aplicar en general al tratamiento de afecciones inflamatorias como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmunitaria y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o el dolor neuropático mediante, por ejemplo, la inducción de Nrf2 y/o la inhibición de NF-κB.

149

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para que funcionen como antioxidantes moduladores de la inflamación (anti-oxidant inflammation modulators o AIM) con potentes propiedades antiinflamatorias que imitan la actividad biológica de las prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG). En una representación, los compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de pro-citocinas inflamatorias mediante la acción selectiva contra los residuos regulatorios de cisteína (regulatory cysteine residues o RCR) en las proteínas que regulan la actividad de la transcripción en factores de transcripción sensibles a la óxido-reducción. Se ha demostrado que la activación de RCR por cyPGs o AIM inicia un programa de pro-resolución en donde la actividad del antioxidante y factor de transcripción citoprotector Nrf2 se induce en forma potente y se suprimen las actividades de los factores pro-oxidantes y pro-factores de transcripción pro-oxidantes y pro-inflamatorios NF-kB y STAT. Esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (por ejemplo, NQO1, HO-1, SOD1 y/o g-GCS) y/o reduce el estrés oxidativo y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (por ejemplo, iNOS, COX-2 y/o TNF-a).

En algunas representaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y prevención de

enfermedades como el cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, lupus y esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, todas las demás enfermedades cuya patogénesis se atribuya a una producción excesiva de óxido nítrico o prostaglandinas y las enfermedades que involucren el estrés oxidativo solamente o el estrés oxidativo exacerbado por inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias como la prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, extravasación del plasma, el dolor localizado, temperatura elevada y otros síntomas de la inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada a su producción y se encuentran niveles elevados de COX-2 en tejidos inflamados. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y varios fármacos antiinflamatorios importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan por inhibición de la actividad de la COX-2. Sin embargo, en investigaciones recientes se ha demostrado que hay una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG) (por ejemplo, 15-desoxiprostaglandina J2, también denominada PGJ2) que tiene un papel en la estimulación de la resolución coordinada de la

150

inflamación (por ejemplo, Rajakariar y col., 2007). La COX-2 también está asociada a la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Por lo tanto, la inhibición de COX-2 puede interferir con la completa resolución de la inflamación y así potencialmente promover la persistencia de células inmunitarias activadas en los tejidos, llevando a una inflamación crónica latente. Este efecto podría ser la causa de la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de la COX-2 durante un tiempo prolongado.

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de citocinas proinflamatorias dentro de la célula, al activar selectivamente los residuos de cisteína reguladores (RCR) en las proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles al estado de óxido-reducción. Se ha demostrado que la activación de RCR por cyPG inicia un programa de pro-resolución en donde la actividad del factor de transcripción antioxidativo y citoprotector Nrf2 se induce en forma potente y se suprimen las actividades de los factores de transcripción pro-oxidantes y proinflamatorios NF-kB y STAT. En algunas representaciones, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, g-GCS) y reduce el estrés oxidativo y la producción de moléculas pro-

151

oxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF-a). En algunas representaciones, los compuestos de esta invención pueden lograr que las células involucradas en el incidente inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio al promover la resolución de la inflamación y limitar el daño tisular excesivo en el anfitrión.

A. Cáncer

Además, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para inducir la apoptosis en células tumorales, inducir la diferenciación celular, inhibir la proliferación de células de cáncer, inhibir la respuesta inflamatoria, y/o funcionar en forma quimiopreventiva. Por ejemplo, la invención proporciona nuevos compuestos que tienen una o más de las siguientes propiedades: (1) la capacidad de inducir la apoptosis y diferenciar células malignas y no malignas, (2) una actividad, a niveles submicromolares o nanomolares, de inhibir la proliferación de muchas células malignas o premalignas, (3) la capacidad de suprimir la síntesis de novo de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), que es una enzima inflamatoria, (4) la capacidad de inhibir la activación de NF-κB y (5) la capacidad de inducir la expresión de la hemo oxigenasa-1 (HO-1).

Los niveles de iNOS y COX-2 están elevados en ciertos cánceres y se les ha implicado en la carcinogénesis; se ha

demostrado que los inhibidores de la COX-2 reducen la incidencia de adenomas primarios de colon en seres humanos (Rostom y col., 2007; Brown y DuBois, 2005; Crowel y col., 2003). Se expresa la iNOS en células supresoras de origen mieloide (myeloid-derived suppressor cells, o MDSC) (Angulo y col., 2000) y se ha demostrado que la actividad de la COX-2 en células de cáncer lleva a la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2), de la que se ha demostrado que induce la expresión de la arginasa en MDSC (Sinha y col., 2007). La arginasa y la iNOS son enzimas que usan la L-arginina como sustrato, con producción de L-ornitina y urea, y de L-citrulina y NO, respectivamente. Se ha demostrado que el agotamiento de arginina en el microambiente del tumor a causa de las células MDSC, junto con la producción de NO y peroxinitrito, inhibe la proliferación e induce la apoptosis de linfocitos T (Bronte y col., 2003). Se ha demostrado que la inhibición de la COX-2 y de iNOS reduce la acumulación de células MDSC, restablece la actividad citotóxica de los linfocitos T asociados al tumor y retrasa el crecimiento del tumor (Sinha y col., 2007; Mazzoni y col., 2002; Zhou y col., 2007).

La inhibición de las vías de señalización NF-□B y JAK/STAT se ha sugerido como estrategia para inhibir la proliferación de células epiteliales cancerosas e inducir su apoptosis. Se ha demostrado que la activación de STAT3 y NF-

kB suprime la apoptosis en células de cáncer y promueve la proliferación, invasión y metástasis. Se ha demostrado que muchos de los genes objetivo que participan en estos procesos están regulados a nivel de transcripción por NF-kB y por STAT3 (Yu y col., 2007).

Además de su papel directo en las células epiteliales cancerosas, NF-□B y STAT3 también tienen papeles importantes en otras células dentro del microambiente del tumor. Se ha demostrado mediante experimentos en modelos animales que NF-êB se necesita en las células de cáncer y en las células hematopoyéticas para propagar los efectos de la inflamación sobre la iniciación y progresión del cáncer (Greten y col., 2004). La inhibición de NF-κB en células de cáncer y células mieloides reduce el número y el tamaño, respectivamente, de los tumores resultantes. Una activación de STAT3 en células de cáncer lleva a la producción de varias citocinas (IL-6, IL-10) que suprimen la maduración de las células dendríticas (dendritic cells, o DC) asociadas al tumor. Además, estas citocinas activan STAT3 en las mismas células dendríticas. La inhibición de STAT3 en modelos de cáncer en ratón restablece la maduración de células dendríticas, promueve la inmunidad contra el tumor e inhibe el crecimiento del tumor (Kortylewski y col., 2005).

15A

B. Tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con esclerosis múltiple (EM). Se sabe que la esclerosis múltiple es una afección inflamatoria del sistema nervioso central (Williams y col., 1994; Merrill y Benvenist, 1996; Genain y Nauser, 1997). Varias investigaciones han arrojado pruebas que apuntan a la participación de mecanismos inflamatorios, oxidativos y/o inmunitarios en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y esclerosis múltiple (Bagasra y col., 1995; McGeer y McGeer, 1995; Simonian y Coyle, 1996; Kaltschmidt y col., 1997). Se han implicado los astrocitos reactivos y microglias activadas como causantes de enfermedad neurodegenerativa y enfermedad neuroinflamatoria; se ha enfatizado especialmente el papel de las microglias que sintetizan NO y prostaglandinas como producto de las respectivas enzimas iNOS y COX-2. La formación de novo de estas enzimas puede estar impulsada por citocinas inflamatorias como el interferón-γ o la interleucina-1. A su vez, la producción excesiva de NO podría llevar a cascadas inflamatorias y/o daño oxidativo en células y tejidos de muchos órganos, inclusive en neuronas y oligodendrocitos del sistema nervioso, que se manifiestan

como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple, y posiblemente como enfermedad de Parkinson y esclerosis amiotrófica lateral (ALS) (Coyle y Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill y Benvenist, 1996; Simonian y Coyle, 1996; Vodovotz y col., 1996). Los datos epidemiológicos indican que el uso crónico de AINE que bloquean la síntesis de prostaglandinas a partir de araquidonato puede reducir marcadamente el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (McGeer y col., 1996; Stewart y col., 1997). Por lo tanto, los agentes que bloquean la formación de NO y de prostaglandinas se pueden usar en enfoques de prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Para que los candidatos a la terapia tengan éxito en el tratamiento de dicha enfermedad, típicamente se exige que puedan penetrar la barrera hematoencefálica. Ver, por ejemplo, la Publicación de la Patente de EE. UU. 2009/0060873, que en su totalidad se incorpora por referencia a este documento.

C. Neuroinflamación

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con neuroinflamación. La neuroinflamación incorpora la idea de que las respuestas y acciones de microglias y astrocitos en el sistema nervioso central tienen un carácter de tipo fundamentalmente inflamatorio y de que estas respuestas son claves en la

patogenia y evolución de una amplia gama de trastornos neurológicos. Esta idea se originó en el campo de la enfermedad de Alzheimer (Griffin y col., 1989; Rogers y col., 1988), donde ha revolucionado nuestra interpretación de esta enfermedad (Akiyama y col., 2000). Estas ideas se han extendido a otras enfermedades neurodegenerativas (Eikelenboom y col., 2002; Ishizawa y Dickson, 2001), a las enfermedades por isquemia/toxicidad (Gehrmann y col., 1995; Touzani y col., 1999), a la biología de los tumores (Graeber y col., 2002) e incluso al desarrollo normal del cerebro.

La neuroinflamación abarca un amplio espectro de respuestas celulares complejas que incluyen la activación de microglias y astrocitos, y la inducción de citocinas, quimiocinas, proteínas del complemento, proteínas de fase aguda, lesión oxidativa y procesos moleculares relacionados. Estos acontecimientos pueden tener un efecto dañino sobre la función neuronal, lo cual lleva a la lesión neuronal, una activación glial adicional y finalmente la neurodegeneración.

D. Tratamiento de la insuficiencia renal

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con insuficiencia renal. Ver la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/352 473, que en su totalidad se incorpora por referencia a este documento. Otro aspecto de la presente divulgación tiene que ver con nuevos

157

métodos y compuestos para el tratamiento y prevención de la nefropatía. La insuficiencia renal, que tiene como resultado la eliminación inadecuada de productos de desecho metabólico de la sangre y concentraciones anormales de electrolitos en la sangre, es un problema médico importante en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. La diabetes y la hipertensión están entre las causas más importantes de la nefropatía crónica (chronic kidney disease o CKD), pero también está asociada a otras afecciones como el lupus. La insuficiencia renal aguda puede producirse por exposición a ciertos fármacos (por ejemplo, acetaminofeno) o sustancias química tóxicas o por lesión por isquemia-reperfusión asociada al choque o procedimientos quirúrgicos como el transplante y puede producir una insuficiencia renal crónica. En muchos pacientes, la insuficiencia renal evoluciona hasta una etapa en que el paciente necesita diálisis periódicamente o un transplante de riñón para mantenerse vivo. Estos dos procedimientos son sumamente invasivos, tienen importantes efectos secundarios y están asociados a problemas de calidad de vida. Aunque existen tratamientos eficaces para algunas complicaciones de la insuficiencia renal, como el hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, no se dispone de ningún tratamiento que pueda detener o revertir la evolución de la insuficiencia renal. Por lo tanto, encontrar agentes

capaces de mejorar la función renal comprometida representaría un avance significativo en el tratamiento de la insuficiencia renal.

La inflamación contribuye en forma importante a la patología de la CKD. Hay un fuerte vínculo entre los mecanismos del estrés oxidativo y la disfunción renal. La vía de señalización NF-kB tiene un papel importante en la evolución de la CKD, ya que NF-kB regula la transcripción de MCP-1, una quimiocina que es responsable de reclutar monocitos/macrófagos, lo cual lleva a una respuesta inflamatoria que a la larga lesiona el riñón (Wardle, 2001). La vía Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de varios genes que codifican enzimas antioxidantes, incluyendo la hemo oxigenasa-1 (HO-1). La ablación del gen Nrf2 en ratones hembra tiene como resultado una glomerulonefritis de tipo lupus (Yoh y col., 2001). Asimismo, varios estudios han demostrado que la expresión de HO-1 se induce como respuesta al daño renal y la inflamación; esta enzima y sus productos bilirrubina y monóxido de carbono tendrían un papel protector sobre el riñón (Nath y col., 2006).

El glomérulo y la cápsula de Bowman que lo rodea constituyen la unidad funcional básica del riñón. La filtración glomerular (glomerular filtration rate, o GFR) es la medida estándar de la función renal. El aclaramiento de

creatinina se usa comúnmente para determinar la filtración glomerular. Sin embargo, comúnmente se usa la concentración sérica de creatinina como medida indirecta del aclaramiento de creatinina. Por ejemplo, una concentración sérica excesiva de creatinina generalmente se considera una indicación de función renal inadecuada; la reducción de la creatinina sérica generalmente se acepta como indicación de una mejor función renal. Las concentraciones normales de creatinina en la sangre son aproximadamente 0,6 a 1,2 miligramos (mg) por decilitro (dL) en hombres adultos y 0,5 a 1,1 miligramos por decilitro en mujeres adultas.

La lesión renal aguda se puede producir después de una isquemia-reperfusión, de tratamiento con ciertos agentes farmacológicos como el cisplatino y la rapamicina, y la inyección intravenosa de medios de radiocontraste utilizados para obtener imágenes clínicas. Así como en la CKD, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la patología de la lesión renal aguda. Los mecanismos moleculares de la nefropatía inducida por materiales de radiocontraste (radiocontrast-induced nephropathy o RCN) no se han esclarecido. Sin embargo, es probable que una combinación de acontecimientos que incluyen una vasoconstricción prolongada, autorregulación renal dañada y toxicidad directa de los medios de contraste sean factores que contribuyen a la

insuficiencia renal (Tumlin y col., 2006). La vasoconstricción reduce el flujo de sangre al riñón y causa isquemia-reperfusión y la producción de especies de oxígeno reactivo. La HO-1 se induce fuertemente en estas condiciones; se ha demostrado que previene la lesión por isquemia-reperfusión en varios órganos, incluido el riñón (Nath y col., 2006). Concretamente, se ha demostrado que la inducción de HO-1 es protectora en un modelo de nefropatía en rata, inducida por materiales de radiocontraste (Goodman y col., 2007). La reperfusión también induce una respuesta inflamatoria, en parte mediante la activación de la señalización NF-kB (Nichols, 2004). Se ha propuesto enfocar la vía NF-kB como estrategia terapéutica para prevenir el daño a los órganos (Zingarelli y col., 2003).

E. Enfermedad cardiovascular

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con enfermedad cardiovascular. Ver la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/352 473, que en su totalidad se incorpora por referencia a este documento. La enfermedad cardiovascular es una de las causas de mortalidad más importantes en todo el mundo y es la principal causa de muerte en muchos países desarrollados. La etiología de la enfermedad cardiovascular es compleja, pero en la mayoría de los casos hay un aporte sanguíneo inadecuado o completamente

alterado a algún órgano o tejido crítico. Frecuentemente dicha condición surge de la ruptura de una o más placas ateroscleróticas, que lleva a la formación de un trombo que bloquea el flujo sanguíneo en un vaso crítico. Dicha trombosis es la causa principal de los ataques cardiacos, en donde una o más arterias coronarias se bloquean y se interrumpe el flujo de sangre al mismo corazón. La isquemia resultante es sumamente nociva para el tejido cardiaco, por falta de oxígeno durante la isquemia en sí y por formación excesiva de radicales libres cuando se restablece el flujo de sangre. Este fenómeno se llama lesión por isquemia-reperfusión. Se produce un daño semejante en el cerebro durante un ataque cerebrovascular trombótico, que se produce cuando una arteria cerebral o algún otro vaso importante se bloquean por trombosis. En contraste, cuando se trata de ataques cerebrovasculares hemorrágicos, hay ruptura de un vaso sanguíneo y una hemorragia que afecta el tejido cerebral circundante. Esto crea un estrés oxidativo en la zona inmediata de la hemorragia, debido a la presencia de grandes cantidades de grupo hemo libre y de otras especies reactivas y a la isquemia en otras partes del cerebro debido a un flujo sanguíneo comprometido. La hemorragia subaracnoidea, que frecuentemente está acompañada de un vasoespasmo cerebral,

también causa lesión por isquemia y reperfusión en el cerebro.

Alternativamente, la aterosclerosis puede ser tan extensa en los vasos críticos que se desarrolla una estenosis (estrechez de las arterias) y el flujo de sangre a órganos críticos (como el corazón) se torna crónicamente insuficiente. Dicha isquemia crónica puede llevar a daño orgánico de muchos tipos, incluso a la hipertrofia cardiaca asociada a la insuficiencia cardiaca congestiva.

La aterosclerosis, que es el defecto subyacente causante de muchas formas de enfermedad cardiovascular, se produce cuando un defecto físico o una lesión en el revestimiento de una arteria (el endotelio) inicia una respuesta inflamatoria con proliferación de las células del músculo liso vascular e infiltración de leucocitos hacia la zona afectada. A la larga se forma una lesión complicada llamada placa aterosclerótica, compuesta de las células antedichas combinadas con depósitos de lipoproteínas transportadoras de colesterol y otros materiales (por ejemplo, Hansson y col., 2006).

Los tratamientos farmacéuticos para la enfermedad cardiovascular incluyen tratamientos preventivos como el uso de fármacos destinados a reducir la presión arterial o los niveles circulantes de colesterol y lipoproteínas, además de

tratamientos diseñados para reducir la adhesividad de las plaquetas y de otras células sanguíneas (disminuyendo así la velocidad de evolución de la placa y el riesgo de formación de un trombo). Más recientemente se han introducido fármacos como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno, que se usan para disolver el trombo y restaurar el flujo de sangre. Los tratamientos quirúrgicos incluyen el injerto de derivación de coronarias (bypass) para crear un aporte de sangre alternativo, la angioplastia de balón para comprimir la placa y aumentar el diámetro de la luz arterial, la endarterectomía de las carótidas para quitar la placa en las arterias carótidas. Tales tratamientos, especialmente la angioplastia de balón, se pueden acompañar de prótesis "stent", que son tubos de malla expansible diseñados para apoyar las paredes arteriales en la zona afectada y mantener la permeabilidad del vaso. Recientemente ha aumentado el uso de stents que liberan fármacos para prevenir la reestenosis postquirúrgica (para que no se vuelva a estrechar la arteria) en la zona afectada. Estos dispositivos son stents de alambre revestido con una matriz de polímero biocompatible que contiene un fármaco inhibidor de la proliferación celular (por ejemplo, paclitaxel o rapamicina). El polímero permite una liberación lenta y localizada del fármaco en la zona afectada, con una mínima exposición de otros tejidos no

objetivo. A pesar de los importantes beneficios que ofrecen dichos tratamientos, la mortalidad por enfermedad cardiovascular sigue elevada y persiste una gran necesidad de tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Como se observa más arriba, se ha demostrado que la inducción de la HO-1 es beneficiosa en diversos modelos de enfermedad cardiovascular y hay una correlación clínica entre la poca expresión de HO-1 y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir una variedad de trastornos cardiovasculares, que incluyen los siguientes, sin limitarse a éstos: aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca crónica, ataque cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea y reestenosis.

F. Diabetes

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con diabetes. Ver la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/352 473, que en su totalidad se incorpora por referencia a este documento. La diabetes es una enfermedad compleja que se caracteriza por la inhabilidad del organismo de regular las concentraciones circulantes de glucosa. Esta inhabilidad podría deberse a una falta de insulina, que es una hormona peptídica que regula la producción y la absorción de glucosa en diversos tejidos. La

deficiencia de insulina altera la capacidad de adecuada absorción de glucosa en el tejido muscular, adiposo y otros, con lo cual se produce hiperglucemia (concentraciones anormalmente elevadas de glucosa en la sangre). En la mayoría de los casos, dicha deficiencia de insulina se debe a una producción insuficiente en los islotes del páncreas. Generalmente esto se debe a una destrucción autoinmunitaria de las células de los islotes, lo cual se conoce con el nombre de diabetes de tipo 1 o diabetes juvenil, pero también se puede deber a un traumatismo físico o a alguna otra causa.

La diabetes también se puede producir cuando las células musculares y adiposas responden inadecuadamente a la insulina y no absorben bien la glucosa, produciéndose la hiperglucemia. Este fenómeno se denomina resistencia a la insulina y la afección resultante es la diabetes de tipo 2. La diabetes de tipo 2 es la más común y está estrechamente asociada a la obesidad y la hipertensión. La obesidad está asociada a un estado inflamatorio del tejido adiposo y se piensa que esta inflamación tiene un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina (por ejemplo, Hotamisligil, 2006; Guilherme y col., 2008).

La diabetes está asociada a daño en muchos tejidos, principalmente debido a la hiperglucemia (y la hipoglucemia, que puede producirse cuando las dosis de insulina son

excesivas o administradas en horarios mal seleccionados), que es una importante causa de estrés oxidativo. La insuficiencia renal crónica, retinopatía, neuropatía periférica, vasculitis periférica y el desarrollo de úlceras dérmicas de lenta cicatrización o que no sanan, son todas complicaciones comunes de la diabetes. Los compuestos de la invención se pueden usar en los tratamientos de muchas de las complicaciones de la diabetes, ya que son capaces de proteger contra el estrés oxidativo, especialmente mediante la inducción de la expresión de HO-1. Como se ha observado más arriba (Cai y col., 2005), se sospecha que la inflamación y estrés oxidativo crónicos en el hígado son factores primarios que contribuyen al desarrollo de la diabetes de tipo 2. Además, los agonistas PPARg como las tiazolidinadionas son capaces de reducir la resistencia a la insulina y se sabe que ofrecen un tratamiento eficaz para la diabetes de tipo 2.

El efecto del tratamiento de la diabetes se puede evaluar como sigue. En lo posible se evalúa la eficacia biológica de la modalidad del tratamiento junto con la eficacia clínica. Por ejemplo, como la enfermedad se manifiesta como un aumento de la glucemia, la eficacia biológica del tratamiento se puede evaluar por observación del retorno de la hiperglucemia hacia valores normales. La medición de la hemoglobina glucosilatada, también llamada A1c

o HbA1c, es otro parámetro de uso común de control de la glucosa en sangre. La determinación de un criterio clínico de desenlace que puede indicar la regeneración de células â después de un plazo de seis meses, por ejemplo, podría indicar la eficacia clínica del régimen de tratamiento.

G. Artritis reumatoide

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis reumatoide. Generalmente los primeros signos de la artritis reumatoide aparecen en la capa de revestimiento sinovial, con proliferación de fibroblastos sinoviales y su adhesión a la superficie articular en el margen de la articulación (Lipsky, 1998). Posteriormente se reclutan macrófagos, linfocitos T y otras células inflamatorias hacia la articulación, donde producen varios mediadores, incluida la citocina interleucina-1 (IL-1), que participa en las secuelas crónicas que llevan a la destrucción de hueso y cartílago; y el factor de necrosis tumoral (TNF-α), que tiene un papel en la inflamación (Dinarello, 1998; Arend y Dayer, 1995; van den Berg, 2001). La concentración plasmática de IL-1 es significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide que en individuos saludables; vale notar que los niveles plasmáticos de IL-1 se correlacionan con la actividad patológica en la artritis reumatoide (Eastgate y col., 1988).

Además, las concentraciones de IL-1 en el líquido sinovial se correlacionan con diversas características radiográficas e histológicas de la artritis reumatoide (Kahle y col., 1992; Rooney y col., 1990).

En las articulaciones normales, los efectos de éstas y otras citocinas proinflamatorias están equilibrados con diversas citocinas y factores de regulación que son antiinflamatorios (Burger y Dayer, 1995). La importancia de este equilibrio de citocinas se observa en los pacientes con artritis reumatoide juvenil, que sufren aumentos de fiebre cíclicos durante el día (Prieur y col., 1987). Después de cada pico de fiebre, se encuentra en suero y orina un factor que bloquea los efectos de la IL-1. Este factor se ha aislado, clonado e identificado como un antagonista de los receptores de IL-1 (IL-1 receptor antagonist, o IL-1ra) que es un miembro de la familia génica de la IL-1 (Hannum y col., 1990). El antagonista IL-1ra, como lo indica su nombre, es un antagonista natural de los receptores; compite con la IL-1 cuando se une a los receptores IL-1 de tipo I y como resultado de esta competencia bloquea los efectos de la IL-1 (Arend y col., 1998). Puede ser necesario aumentar el IL-1ra 10 a 100 veces para lograr un bloqueo eficaz de la IL-1; sin embargo, las células sinoviales aisladas de pacientes con artritis reumatoide no parecen producir suficiente IL-1ra

para contrarrestar los efectos de la IL-1 (Firestein y col., 1994; Fujikawa y col., 1995).

H. Artropatía psoriásica

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artropatía psoriásica. La psoriasis es un trastorno cutáneo inflamatorio y proliferativo, con una prevalencia de 1,5-3%. Aproximadamente un 20% de los pacientes con psoriasis desarrollan una forma característica de artritis que tiene varios patrones (Gladman, 1992; Jones y col., 1994; Gladman y col., 1995). Algunas personas primero presentan síntomas en las articulaciones, pero en la mayoría aparece primero la psoriasis cutánea. Aproximadamente un tercio de los pacientes sufren exacerbaciones simultáneas de la patología cutánea y articular (Gladman y col., 1987) y existe una relación topográfica entre la patología de las uñas y de la articulación interfalángea distal (Jones y col., 1994; Wright, 1956). Aunque los procesos inflamatorios que vinculan la patología cutánea, ungueal y articular no están esclarecidos, está implicada una patología mediada por el sistema inmunitario.

La artropatía psoriásica es un artropatía inflamatoria crónica caracterizada por la asociación entre la artritis y la psoriasis; en 1964 se le reconoció como una entidad

clínica distinta a la artritis reumatoide (Blumberg y col., 1964). En estudios posteriores se ha revelado que la artropatía psoriásica comparte varias características genéticas, patogénicas y clínicas con otras espondiloartropatías, que forman un grupo de enfermedades que incluyen la espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis enteropática (Wright, 1979). La idea de que la artropatía psoriásica pertenece al grupo de las espondiloartropatías se ha apoyado recientemente con estudios de imagenología que demuestran una entesitis diseminada en la artropatía psoriásica pero no en la artritis reumatoide (McGonagle y col., 1999; McGonagle y col., 1998). Concretamente, se postula que la entesitis es uno de los acontecimientos más precoces en las espondiloartropatías, que lleva a una remodelación del hueso y a la anquilosis en la espina dorsal, además de la sinovitis articular cuando las entesis inflamadas están cerca de las articulaciones periféricas. Sin embargo, el vínculo entre la entesitis y las manifestaciones clínicas de la artropatía psoriásica no se ha aclarado aún, ya que la artropatía psoriásica se puede presentar con patrones bastante heterogéneos de participación de las articulaciones con diversos grados de gravedad (Marsal y col., 1999; Salvarani y col., 1998). Por lo tanto, es necesario postular que hay otros factores que explicarían las

diversas características de la artropatía psoriásica, de los cuales solamente pocos han sido identificados (como la expresión de la molécula HLA-B27, que está fuertemente asociada a la patología axial). Por lo tanto, sigue difícil vincular las manifestaciones patológicas con mecanismos patogénicos específicos, lo cual significa que el tratamiento de esta afección sigue siendo mayormente empírico.

Los estudios de familias han sugerido que hay una contribución genética en el desarrollo de la artropatía psoriásica (Moll y Wright, 1973). Se piensa que otras formas inflamatorias crónicas de artritis tienen una base genética compleja, como la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide. Sin embargo, por varias razones ha sido difícil evaluar el componente genético de la artropatía psoriásica. Hay fuertes indicios de una predisposición genética en la psoriasis en sí, que podría enmascarar los factores genéticos que son importantes para el desarrollo de la artropatía psoriásica. Aunque muchas personas aceptarían que la artropatía psoriásica es una entidad patológica independiente, a veces hay una superposición fenotípica con la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Además, la artropatía psoriásica no es una afección homogénea y se han propuesto diversos subgrupos.

Se ha informado que hay mayor cantidad de TNF-α en la piel psoriásica (Ettehadi y col., 1994) y en el líquido sinovial psoriásico (Partsch y col., 1997). En ensayos recientes se ha demostrado el beneficio del tratamiento anti-TNF para la artropatía psoriásica (Mease y col., 2000) y la espondilitis anquilosante (Brandt y col., 2000).

I. Artritis reactiva

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis reactiva. En la artritis reactiva no está claro el mecanismo del daño articular, pero es probable que las citocinas tengan un papel crítico. Se ha informado de un perfil más prevalente de Th1, niveles elevados de gamma interferón (IFN-γ) y niveles bajos de interleucina 4 (IL-4) (Lahesmaa y col., 1992; Schlaak y col., 1992; Simon y col., 1993; Schlaak y col., 1996; Kotake y col., 1999; Ribbens y col., 2000), pero varios estudios han demostrado la predominancia relativa de la IL-4 y la IL-10, y el déficit relativo de IFN-γ y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en la membrana sinovial (Simon y col., 1994; Yin y col., 1999) y el líquido sinovial (Yin y col., 1999; Yin y col., 1997) de los pacientes con artritis reactiva en comparación con pacientes con artritis reumatoide. También se ha informado de una menor secreción de TNF-α en la artritis reactiva que en pacientes con artritis reumatoide,

luego de la estimulación ex vivo de células mononucleares en sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, o PBMC) (Braun y col., 1999).

Se ha alegado que para despejar bacterias asociadas a la artritis reactiva es necesario producir niveles apropiados de IFN-γ y TNF-α, mientras que la IL-10 actúa por supresión de estas respuestas (Autenrieth y col., 1994; Sieper y Braun, 1995). La IL-10 es una citocina reguladora que inhibe la síntesis de IL-12 y TNF-γ en macrófagos activados (de Waal y col., 1991; Hart y col., 1995; Chomarat y col., 1995) y la síntesis de IFN-γ en linfocitos T (Macatonia y col., 1993).

J. Artritis enteropática

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis enteropática. Generalmente la artritis enteropática se produce junto con enfermedades inflamatorias del intestino como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa. También puede afectar la espina dorsal y las articulaciones sacroilíacas. En la artritis enteropática están involucradas las articulaciones periféricas, generalmente en las extremidades inferiores como las rodillas o tobillos. Comúnmente están involucradas solamente unas pocas articulaciones y puede reflejar estrechamente la afección intestinal. Esto se produce en aproximadamente 11% de los pacientes con colitis ulcerativa y

21% de los que tienen enfermedad de Crohn. La sinovitis por lo general es autolimitada y no produce deformaciones.

Las artropatías enteropáticas comprenden una variedad de afecciones reumatológicas en las cuales hay un vínculo con la patología gastrointestinal. Estas afecciones incluyen la artritis reactiva (es decir, relacionada con una infección) debida a bacterias (por 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 a la enfermedad inflamatoria del intestino. Hay otras afecciones y trastornos que incluyen la derivación yeyunoileal (intestinal bypass), artritis, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple y colitis colágena.

K. Artritis reumatoide juvenil

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis reumatoide juvenil. La artritis reumatoide juvenil, que es el término usado para la forma de artritis más prevalente en los niños, corresponde a una familia de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica e hipertrofia de las membranas sinoviales. El término también se usa para la familia de enfermedades denominadas en

Europa artritis crónica juvenil y/o artritis idiopática juvenil, pero no son sinónimos absolutos.

Los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos usan muchos tipos de células, una inmensa gama de proteínas de las superficies celulares y proteínas secretadas, y redes interconectadas de retroalimentación positiva y negativa (Lo y col., 1999). Además, aunque se pueden separar en pensamiento, las ramas innatas y adaptativas del sistema inmunitario se entrecruzan funcionalmente (Fearon y Locksley, 1996). Es muy probable que los acontecimientos patológicos producidos en estos puntos entrecruzados sean pertinentes a nuestra comprensión de la patogenia de las formas adultas e infantiles de la artritis crónica (Warrington y col., 2001).

La artritis reumatoide juvenil poliarticular es un subtipo clínico específico que está caracterizado por la inflamación y proliferación sinovial en articulaciones múltiples (cuatro o más), que incluyen las articulaciones pequeñas de las manos (Jarvis, 2002). Este subtipo de artritis reumatoide juvenil puede ser grave, al incluir muchas articulaciones y porque puede evolucionar rápidamente. Aunque es un ente clínicamente específico, la artritis reumatoide juvenil poliarticular no es homogénea y los pacientes varían con respecto a las manifestaciones de la enfermedad, edad de inicio, pronóstico y respuesta a la

terapia. Es muy probable que estas diferencias reflejen un espectro de variación en la naturaleza del ataque inmunitario e inflamatorio que puede ocurrir en esta enfermedad (Jarvis, 1998).

L. Artritis inflamatoria precoz

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis inflamatoria precoz. La presentación clínica de las diversas artropatías inflamatorias es semejante en las primeras etapas de las enfermedades. Por lo tanto, suele ser difícil diferenciar entre los pacientes que están en riesgo de desarrollar la sinovitis grave y persistente que lleva al daño erosivo de las articulaciones y los pacientes cuya artritis es más autolimitada. Dicha diferenciación tiene importancia crítica para poder enfocar la terapia apropiadamente; es necesario tratar enérgicamente a los pacientes con enfermedad erosiva y evitar la toxicidad innecesaria en los pacientes con una enfermedad más autolimitada. Los criterios clínicos actuales para el diagnóstico de artropatías erosivas como la artritis reumatoide son menos eficaces en las etapas iniciales de la enfermedad; los indicadores tradicionales de actividad patológica, tales como recuento de articulaciones y respuesta de fase aguda, no sirven para una adecuada identificación de los pacientes que probablemente tengan desenlaces deficientes

(Harrison y col., 1998). Es probable que los parámetros que reflejan los acontecimientos patológicos en el sinovio tengan valor pronóstico significativo.

Los intentos recientes de identificar factores de predicción de desenlaces deficientes en la artritis inflamatoria precoz han determinado que la presencia de anticuerpos específicos para la artritis reumatoide, especialmente anticuerpos contra péptidos citrulinados, está asociada a patología erosiva y persistente en las cohortes con artritis inflamatoria precoz. De acuerdo con este hallazgo, se ha elaborado un péptido cíclico citrulinado (cyclical citrullinated peptide o CCP) para ayudar a identificar los anticuerpos contra CCP en el suero de los pacientes. Mediante este enfoque, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra CCP es un indicador específico y sensible de la artritis reumatoide, capaz de diferenciar entre la artritis reumatoide y otras artropatías y que potencialmente puede predecir la sinovitis erosiva persistente antes de la manifestación clínica de estos desenlaces. Vale notar que los anticuerpos contra CCP muchas veces se pueden detectar en el suero años antes de los síntomas clínicos, lo cual sugiere que podrían reflejar acontecimientos inmunitarios subclínicos (Nielen y col., 2004; Rantapaa-Dahlqvist y col., 2003).

178

M. Espondilitis anquilosante

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con espondilitis anquilosante. La espondilitis anquilosante es un subconjunto patológico dentro de la más amplia clasificación de las espondiloartropatías. Los pacientes que sufren los diversos subconjuntos de espondiloartropatías suelen tener distinta etiología patológica, que varían desde las infecciones bacterianas hasta las enfermedades heredadas. Sin embargo, en todos los subgrupos, los resultados finales del proceso patológico son la artritis axial. A pesar de las diferencias clínicas iniciales observadas en diversas poblaciones de pacientes, después de un transcurso de diez a veinte años muchos de ellos están en casi idénticas condiciones. Los estudios recientes sugieren que entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico clínico de la espondilitis anquilosante hay un plazo medio de 7,5 años (Khan, 1998). Estos mismos estudios sugieren que las espondiloartropatías podrían tener una prevalencia que se acerca a la de la artritis reumatoide (Feldtkeller y col., 2003; Doran y col., 2003).

La espondilitis anquilosante es un trastorno crónico, sistémico, inflamatorio y reumático del esqueleto axial, con o sin manifestaciones fuera del esqueleto. Están afectadas principalmente las articulaciones sacroilíacas y la espina

dorsal, pero también pueden estar involucradas las articulaciones de cadera y hombro, y con menos frecuencia las articulaciones periféricas o ciertas estructuras extra-articulares como el ojo, la vasculatura, sistema nervioso y sistema gastrointestinal. Su etiología aún no se entiende cabalmente (Wordsworth, 1995; Calin y Taurog, 1998). Está fuertemente asociada al alelo HLA-B27 del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (Calin y Taurog, 1998). La espondilitis anquilosante afecta a las personas en la plenitud de su vida adulta y es temida por su capacidad de producir dolor crónico y daño irreversible a los tendones, ligamentos, articulaciones y huesos (Brewerton y col., 1973a; Brewerton y col., 1973b; Schlosstein y col., 1973). La espondilitis anquilosante puede aparecer sola o asociada a alguna otra forma de espondiloartropatía como la artritis reactiva, psoriasis, artritis psoriásica, entesitis, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable o enfermedad de Crohn, en cuyo caso se le clasifica como espondilitis anquilosante secundaria.

Generalmente, los sitios afectados incluyen las articulaciones discovertebrales, epifisiarias, costovertebrales y costotransversales de la espina dorsal y las estructuras ligamentosas paravertebrales. La inflamación de las entesis, que son los sitios de conexión

musculotendinosa y ligamentosa a los huesos, también es importante en esta enfermedad (Calin y Taurog, 1998). Se sabe que el sitio de entesitis está infiltrado por células plasmáticas, linfocitos y células polimorfonucleares. El proceso inflamatorio suele llevar a una gradual anquilosis fibrosa y ósea (Ball, 1971; Khan, 1990).

Es común que se retrase el diagnóstico porque los síntomas suelen atribuirse a problemas de espalda más típicos. Un signo precoz de espondilitis anquilosante es una pérdida llamativa de la flexibilidad en la zona lumbar de la columna. Entre otros síntomas comunes figuran el dolor crónico y la rigidez en la zona lumbar que generalmente empieza donde la parte inferior de la columna se una a la pelvis o a la cadera. Aunque la mayoría de los síntomas comienza en la zona lumbar y sacroilíaca, los síntomas también pueden involucrar el cuello y la espalda superior. También puede producirse la artritis en los hombros, caderas y pies. Algunos pacientes sufren inflamación ocular, y en los casos más graves es necesario determinar si hay afectación de las válvulas cardiacas.

La presentación más frecuente es el dolor de espalda, pero la enfermedad atípicamente puede comenzar en las articulaciones periféricas, especialmente en niños y mujeres; raramente, comienza con una iritis aguda (uveítis anterior).

Otros síntomas y signos iniciales son una expansión torácica disminuida debida a la participación costovertebral difusa, fiebre leve, fatiga, anorexia, adelgazamiento y anemia. El dolor de espalda recurrente, que suele ser nocturno y de intensidad variable, a la larga es un síntoma, igual que la rigidez matutina que generalmente se alivia con la actividad. Una postura flexionada o gibada alivia el dolor de espalda y el espasmo de los músculos paraespinales; por lo tanto, existe cierto grado de cifosis en los pacientes no tratados.

Se producen manifestaciones sistémicas en 1/3 de los pacientes. Hay iritis aguda recurrente, generalmente autolimitada (uveítis anterior) que raramente tiene la suficiente duración o intensidad para afectar la vista. Ocasionalmente puede haber signos neurológicos debidos a radiculitis de compresión o ciática, fractura vertebral o subluxación vertebral y síndrome de cauda equina (que incluye la impotencia, incontinencia urinaria nocturna, sensación disminuida en la vejiga y el recto, y ausencia de reflejo aquíleo). Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir la insuficiencia aórtica, angina, pericarditis y anormalidades de conducción en el ECG. Un hallazgo pulmonar poco común es la fibrosis de lóbulo superior, que se presenta ocasionalmente con cavitación que se puede confundir con

tuberculosis y también puede estar complicada por infección con Aspergillus.

La espondilitis anquilosante está caracterizada por exacerbaciones leves o moderadas de espondilitis activa, que se alternan con períodos en que la inflamación casi desaparece o está totalmente inactiva. Con un tratamiento apropiado, la mayoría de los pacientes sufre discapacidad mínima o no tiene ninguna discapacidad, y estos pacientes pueden tener una vida plenamente productiva a pesar de la rigidez de la espalda. Ocasionalmente, la enfermedad cursa en forma intensa y progresiva, con producción de deformidades pronunciadas e incapacitantes. Para los pacientes con iritis refractaria y para los pocos pacientes con amiloidosis secundaria, el pronóstico es grave.

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 lesiones llamadas úlceras en el revestimiento del intestino grueso. La inflamación generalmente se produce en el recto y la parte inferior del colon, pero puede afectar el colon entero. La colitis ulcerativa raramente afecta el intestino delgado, con excepción de su parte final, llamada íleon terminal. La colitis ulcerativa también se puede llamar

colitis o proctitis. Debido a la inflamación, el colon se vacía con frecuencia, lo cual causa diarrea. Se forman úlceras en los sitios donde la inflamación ha destruido las células que revisten el colon; las úlceras sangran y producen pus.

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria del intestino, nombre general que se le da a las enfermedades que provocan inflamación en el intestino delgado y el colon. Puede ser difícil diagnosticar la colitis ulcerativa porque sus síntomas son semejantes a los de otros trastornos intestinales y a otro tipo de enfermedad inflamatoria del intestino, que es la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn es diferente a la colitis ulcerativa porque causa una inflamación más profunda en la pared intestinal. Además, la enfermedad de Crohn generalmente se produce en el intestino delgado, aunque también se puede presentar en la boca, esófago, estómago, duodeno, intestino grueso, apéndice y ano.

La colitis ulcerativa puede ocurrir a cualquier edad, pero suele empezar entre los 15 y los 30 años de edad, y con menos frecuencia entre los 50 y 70 años de edad. La enfermedad a veces aparece en niños y adolescentes. La colitis ulcerativa afecta igualmente a hombres y mujeres, y parece ser enfermedad de familia. Abundan las teorías sobre la causa de la colitis ulcerativa, pero ninguna se ha

comprobado. La teoría más popular es que el sistema inmunitario del cuerpo reacciona a un virus o a una bacteria, causando una inflamación continua en la pared intestinal. Las personas con colitis ulcerativa tienen un sistema inmunitario anormal, pero los médicos no saben si estas anormalidades son una causa o un resultado de la enfermedad. La colitis ulcerativa no está causada por el sufrimiento emocional o por la sensibilidad a ciertos alimentos o productos alimenticios, pero en algunas personas estos factores pueden iniciar los síntomas.

Los síntomas más comunes de colitis ulcerativa son el dolor abdominal y la diarrea sanguinolenta. Los pacientes también pueden sufrir fatiga, adelgazamiento, pérdida de apetito, hemorragia rectal y pérdida de líquidos y nutrientes corporales. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene síntomas leves; otros sufren de episodios frecuentes de fiebre, diarrea sanguinolenta, náuseas y retortijones abdominales intensos. La colitis ulcerativa también puede causar problemas como artritis, inflamación ocular, enfermedad hepática (hepatitis, cirrosis y colangitis esclerosante primaria), osteoporosis, sarpullido de la piel y anemia. Nadie sabe con certeza por qué se producen problemas en lugares fuera del colon. Los científicos piensan que estas complicaciones podrían producirse cuando el sistema

185

inmunitario desencadena una inflamación en otras partes del cuerpo. Algunos de estos problemas desaparecen cuando se trata la colitis.

Para diagnosticar la colitis ulcerativa podría ser necesario hacer un examen físico cabal y una serie de pruebas. Se pueden hacer exámenes de sangre para determinar si hay anemia, que podría indicar hemorragias en el colon o recto. Los exámenes de sangre también pueden indicar un recuento de leucocitos elevado, que es un signo de inflamación en alguna parte del cuerpo. Un examen fecal permite al médico detectar hemorragia o infección en el colon o recto. El médico podría realizar una colonoscopía o sigmoidoscopía. En estos exámenes, el médico introduce por el ano un endoscopio, que es un tubo de luz largo y flexible conectado a una computadora y pantalla, con lo cual puede ver el interior del colon y recto. El médico puede ver si hay alguna inflamación, hemorragia o úlceras en las paredes del colon. Durante el examen, el médico podría tomar una biopsia, que es una muestra de tejido tomada del revestimiento del colon, que luego se observa al microscopio. También podría exigirse una radiografía del colon luego de un enema opaco. En este procedimiento, el colon se llena con una solución blanca gredosa de bario. El bario se muestra opaco en la película radiográfica, lo cual permite al médico

un examen nítido del colon, que incluye la observación de úlceras o de otras anormalidades que podrían estar presentes.

El tratamiento de la colitis ulcerativa depende de su gravedad. La mayoría de las personas recibe medicación. En casos graves, podría ser necesario operar al paciente para extirpar el colon enfermo. La cirugía es la única forma de curar la colitis ulcerativa. En algunas personas cuyos síntomas se desencadenan con ciertos alimentos, los síntomas se pueden controlar por eliminación de los alimentos que alteran los intestinos, como los alimentos muy aderezados, las frutas y verduras sin cocción o la lactosa (el azúcar de la leche). Cada persona puede sufrir la colitis ulcerativa de forma diferente, de manera que el tratamiento se ajusta en forma individual. Es importante el apoyo emocional y psicológico. Algunas personas tienen remisiones, que son períodos en que desaparecen los síntomas. Estas remisiones pueden durar meses o incluso pueden durar años. Sin embargo, a la larga y en casi todos los pacientes, los síntomas vuelven. El patrón variable de la enfermedad significa que no siempre se sabe si un tratamiento ha sido útil. Algunas personas con colitis ulcerativa necesitan atención médica durante bastante tiempo, con consultas médicas periódicas para vigilar la afección.

187

O. Enfermedad de Crohn

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con enfermedad de Crohn. Otro trastorno en el cual se ha intentado la inmunosupresión es la enfermedad de Crohn. Los síntomas de la enfermedad de Crohn incluyen la inflamación intestinal y el desarrollo de estenosis y fístulas intestinales; frecuentemente estos síntomas están acompañados de neuropatía. Generalmente se recetan fármacos antiinflamatorios como los 5-aminosalicilatos (por ejemplo, mesalamina) o corticoesteroides, pero éstos no siempre son eficaces (revisión de Botoman y col., 1998). La inmunosupresión con ciclosporina a veces es beneficiosa para los pacientes con resistencia o intolerancia a los corticoesteroides (Brynskov y col., 1989).

Los esfuerzos por desarrollar herramientas de diagnóstico y tratamiento contra la enfermedad de Crohn se han enfocado en el papel central de las citocinas (Schreiber, 1998; van Hogezand y Verspaget, 1998). Las citocinas son pequeñas proteínas o factores, de 5 kD a 20 kD, que se secretan y tienen efectos específicos sobre las interacciones intercelulares, la comunicación intercelular o el comportamiento de otras células. Las citocinas se producen por linfocitos, especialmente los linfocitos T_H1 y T_H2,

monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales y fibroblastos (revisiones de Rogler y Andus, 1998; Galley y Webster, 1996). Algunas citocinas son proinflamatorias (por ejemplo, TNF-α, IL-1(α y β), IL-6, IL-8, IL-12 o el factor inhibidor de la leucemia [leukemia inhibitory factor o LIF]); otras son antiinflamatorias (por ejemplo, el antagonista de receptores IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 y TGF-β). Sin embargo, pueden coincidir ciertos efectos y puede haber redundancia funcional en ciertas condiciones inflamatorias.

En casos activos de enfermedad de Crohn, se secretan concentraciones elevadas de TNF-α e IL-6 al torrente sanguíneo y las células mucosales producen un exceso localizado de TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 (id.; Funakoshi y col., 1998). Estas citocinas pueden tener efectos ampliamente diseminados sobre los sistemas fisiológicos, que incluyen el desarrollo óseo, la hematopoyesis, y el hígado, tiroides y función neuropsiquiátrica. Además, en los pacientes con enfermedad de Crohn se ha observado un desequilibrio en la relación IL-1β/IL-1ra a favor de la IL-1β que es proinflamatoria (Rogler y Andus, 1998; Saiki y col., 1998; Dionne y col., 1998; pero ver Kuboyama, 1998). Un estudio ha sugerido que los perfiles de citocinas en muestras fecales

podría ser una herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn (Saiki y col., 1998).

Los tratamientos propuestos para la enfermedad de Crohn incluyen el uso de diversos antagonistas de las citocinas (por ejemplo, IL-1ra), inhibidores (por ejemplo, de la enzima convertidora de la IL-1β y antioxidantes) y anticuerpos contra citocinas (Rogler y Andus, 1998; van Hogezand y Verspaget, 1998; Reimund y col., 1998; Lugering y col., 1998; McAlindon y col., 1998). Concretamente, se ha intentado usar anticuerpos contra TNF-α en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, con cierto éxito (Targan y col., 1997; Stack y col., 1997; van Dullemen y col., 1995). Estos compuestos se pueden usar en politerapia con los compuestos de la presente divulgación.

Otra forma de abordar el tratamiento de la enfermedad de Crohn está enfocada en la eliminación, aunque sea parcial, de la comunidad bacteriana que podría estar desencadenando la respuesta inflamatoria, reemplazándola con una comunidad no patógena. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. 5 599 795 divulga un método para prevenir y tratar la enfermedad de Crohn en pacientes humanos. El método se basaba en la esterilización del intestino con por lo menos un antibiótico y por lo menos un antifúngico, para destruir la flora existente y reemplazarla con bacterias diferentes.

190

seleccionadas y bien caracterizadas, obtenidas de seres humanos normales. Borody ha enseñado un método para tratar la enfermedad de Crohn mediante la eliminación aunque sea parcial de la microflora intestinal existente mediante lavado y su reemplazo con una nueva comunidad bacteriana introducida por inóculo fecal proveniente de un donante humano clasificado como no portador de enfermedades o con una composición que comprende especies de Bacteroides y de Escherichia coli. (Patente de EE. UU. 5 443 826).

P. Lupus eritematoso sistémico

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con lupus eritematoso sistémico. No se conoce la causa de las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria reumática que se caracteriza por depósitos de autoanticuerpos y complejos inmunitarios en los tejidos, que llevan a lesiones de los tejidos (Kotzin, 1996). A diferencia de las enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple y la diabetes mellitus de tipo 1, el lupus eritematoso sistémico potencialmente involucra sistemas orgánicos múltiples en forma directa y sus manifestaciones clínicas son diversas y variables (revisión de Kotzin y O'Dell, 1995). Por ejemplo, algunos pacientes manifiestan principalmente sarpullido de la

piel y dolor de las articulaciones, tienen remisiones espontáneas y necesitan poca medicación. En el otro extremo están los pacientes con problemas renales graves y progresivos que necesitan terapia con dosis elevadas de fármacos corticoesteroides y citotóxicos como la ciclofosfamida (Kotzin, 1996).

La característica serológica central del lupus eritematoso sistémico y la prueba diagnóstica primaria son las concentraciones séricas elevadas de anticuerpos IgG contra componentes del núcleo celular, como el ADN bicatenario (double-stranded DNA o dsDNA), el ADN monocatenario (single-stranded DNA o ss-DNA) y la cromatina. Entre estos autoanticuerpos, los anticuerpos IgG contra el ADN bicatenario tienen un papel importante en el desarrollo de la glomerulonefritis del lupus (Hahn y Tsao, 1993; Ohnishi y col., 1994). La glomerulonefritis es una afección grave en la cual las paredes de los capilares en los glomérulos renales que depuran la sangre se engruesan por el efecto de depósitos en el lado epitelial de las membranas basales de los glomérulos. La enfermedad suele ser crónica y progresiva, y a la larga puede llevar a la insuficiencia renal.

Q. Síndrome de intestino irritable

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con síndrome de intestino

irritable. El intestino irritable es un trastorno funcional caracterizado por el dolor abdominal y cambio en los hábitos intestinales. Este síndrome puede comenzar en los primeros años de la vida adulta y puede estar asociado a una importante discapacidad. Este síndrome no es un trastorno homogéneo. Más bien se han descrito los subtipos de intestino irritable según el síntoma predominante: diarrea, estreñimiento o dolor. Si no hay síntomas alarmantes como fiebre, adelgazamiento y hemorragia gastrointestinal, se necesita un análisis limitado. Una vez que se ha diagnosticado el trastorno de intestino irritable, un enfoque de tratamiento integrado puede reducir eficazmente la intensidad de los síntomas. El intestino irritable es un trastorno común, aunque su prevalencia ha variado. Por lo general, el intestino irritable afecta aproximadamente el 15% de la población adulta en EE. UU. y es tres veces más prevalente en las mujeres que en los hombres (Jailwala y col., 2000).

Se atribuyen al intestino irritable entre 2,4 millones y 3,5 millones de consultas médicas al año. Además de ser la afección más comúnmente atendida por gastroenterólogos, es una de las afecciones gastrointestinales más comúnmente atendidas por los médicos de atención primaria (Everhart y col., 1991; Sandler, 1990).

193

El síndrome de intestino irritable es además un trastorno caro. En comparación con las personas sin síntomas intestinales, las personas con intestino irritable tienen un ausentismo laboral tres veces mayor y es más probable que avisen que están demasiado enfermos para trabajar (Drossman y col., 1993; Drossman y col., 1997). Además, los gastos médicos de las personas con intestino irritable superan en cientos de dólares los gastos de las personas que no tienen trastornos intestinales (Talley y col., 1995).

No hay ninguna anormalidad específica que explique las exacerbaciones y remisiones del dolor abdominal y alteración de los hábitos intestinales que sufren los pacientes con intestino irritable. La cambiante teoría del intestino irritable sugiere que existe una disregulación en varios niveles del eje cerebro-intestinal. Se han implicado la dismotilidad, hipersensibilidad visceral, modulación anormal del sistema nervioso central (SNC) y la infección. Además, los factores psicosociales tienen un importante papel modificador. Durante mucho tiempo se ha considerado que la motilidad intestinal anormal es un factor en la patogenia del intestino irritable. Se ha demostrado que el tránsito por el intestino delgado después de una comida es más breve en los pacientes con intestino irritable donde predomina la diarrea

194

que en los pacientes que sufren el subtipo en que predomina el estreñimiento o predomina el dolor (Cann y col., 1983).

En estudios del intestino delgado durante el ayuno, se ha informado de contracciones discretas, agrupadas y de contracciones prolongadas y propagadas en los pacientes con intestino irritable (Kellow y Phillips, 1987). También sufren dolor con contracciones irregulares más frecuentemente que las personas saludables (Kellow y Phillips, 1987; Horwitz y Fisher, 2001)

Estos hallazgos sobre la motilidad no explican todo el complejo de síntomas de los pacientes con intestino irritable; de hecho, en la mayoría de estos pacientes no hay anormalidades demostrables (Rothstein, 2000). Los pacientes con intestino irritable tienen mayor sensibilidad al dolor visceral. En estudios con distensión por balón del colon rectosigmoideo se ha demostrado que los pacientes con intestino irritable sufren dolor y sensación de hinchazón con presiones y volúmenes mucho menores que los correspondientes a los sujetos control (Whitehead y col., 1990). Estos pacientes tienen una percepción normal de los estímulos somáticos.

Se han propuesto muchas teorías para explicar este fenómeno. Por ejemplo, los receptores en las vísceras podrían tener mayor sensibilidad a la distensión o al contenido

intraluminal. Las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal podrían ser más excitables. Además, podría haber una alteración en el procesamiento de sensaciones en el sistema nervioso central (Drossman y col., 1997). Los estudios de imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional recientemente han demostrado que, en comparación con sujetos control, los pacientes con intestino irritable tienen una mayor activación de la corteza del cíngulo anterior, que es un importante centro del dolor, en respuesta a un estímulo doloroso en el recto (Mertz y col., 2000).

La evidencia ha ido demostrando que existe una relación entre la enteritis infecciosa y el posterior desarrollo de intestino irritable. Las citocinas inflamatorias podrían tener un papel. En una encuesta de pacientes con antecedentes confirmados de gastroenteritis bacteriana (Neal y col., 1997), un 25% informó de una alteración persistente de los hábitos intestinales. La persistencia de los síntomas podría deberse al sufrimiento psicológico en el momento de la infección aguda (Gwee y col., 1999).

Los datos recientes sugieren que la proliferación bacteriana en el intestino delgado podría tener un papel en los síntomas de intestino irritable. En un estudio (Pimentel y col., 2000), se encontró que en 157 (78%) de 202 pacientes con intestino irritable remitidos a una prueba de hidrógeno

en el aliento, los resultados fueron positivos para la proliferación bacteriana. De los 47 sujetos con pruebas de seguimiento, 25 (53%) informaron que el tratamiento con antibióticos mejoró sus síntomas (es decir, dolor abdominal y diarrea).

El síndrome de intestino irritable se puede presentar con una gama de síntomas. Sin embargo, el dolor abdominal y la alteración de los hábitos intestinales siguen siendo las características principales. Las molestias abdominales informadas suelen ser de tipo retortijones y ubicadas en el cuadrante inferior izquierdo, aunque la intensidad y ubicación pueden variar mucho. Los pacientes pueden informar que sufren diarrea, estreñimiento o episodios alternantes de diarrea y estreñimiento. Los síntomas de la diarrea generalmente son de heces flojas de poco volumen y las heces a veces están acompañadas de un flujo mucoso. Los pacientes también pueden informar la presencia de hinchazón, tenesmo rectal, evacuación incompleta y distensión abdominal. También se pueden presentar síntomas del sistema gastrointestinal superior, como reflujo gastroesofágico, dispepsia o náuseas (Lynn y Friedman, 1993).

La persistencia de los síntomas no es una indicación para hacer pruebas adicionales; es una característica del intestino irritable y es en sí un síntoma esperado del

síndrome. Una evaluación diagnóstica más extensa está indicada en los pacientes cuyos síntomas están empeorando o cambiando. Las indicaciones para hacer pruebas adicionales también incluyen la presencia de síntomas de alarma, la aparición de síntomas después de los 50 años de edad y antecedentes familiares de cáncer de colon. Entre las pruebas figuran la colonoscopía, la tomografía computarizada del abdomen y pelvis y estudios con disoluciones de bario del intestino delgado o del intestino grueso.

R. Síndrome de Sjögren

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con síndrome de Sjögren. El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, crónica, de evolución lenta, que afecta predominante a mujeres de mediana edad (relación mujeres a hombres 9:1), aunque se puede observar a cualquiera edad, inclusive en la niñez (Jonsson y col., 2002). Se caracteriza por una infiltración linfocítica y destrucción de las glándulas exocrinas, que son infiltradas por células mononucleares que incluyen linfocitos CD4+, linfocitos CD8+ y linfocitos B (Jonsson y col., 2002). Además, en un tercio de los pacientes se observan manifestaciones extraglandulares (sistémicas) (Jonsson y col., 2001).

Las infiltración linfocítica de las glándulas es una característica progresiva (Jonsson y col., 1993); cuando es extensa puede reemplazar grandes porciones de los órganos. Vale notar que los infiltrados glandulares en algunos pacientes se asemejan mucho a las microestructuras linfoides ectópicas en las glándulas salivales (denominadas centros germinales ectópicos) (Salomonsson y col., 2002: Xanthou y col., 2001). En el síndrome de Sjögren, los centros germinales ectópicos se definen como acumulaciones de linfocitos T y linfocitos B de células proliferativas con una red de células dendríticas foliculares y células endoteliales activadas. Estas estructuras parecidas a centros germinales que se forman en el tejido objetivo también tienen propiedades funcionales, con producción de autoanticuerpos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) (Salomonsson y Jonsson, 2003).

En otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como la artritis reumatoide, se han identificado factores que son críticos para los centros germinales ectópicos. Se ha demostrado que los tejidos sinoviales reumatoides con centros germinales producen las quimiocinas CXCL13, CCL21 y la linfotoxina (LT)- â (detectadas en linfocitos B del centro folicular y de la zona del manto). Mediante análisis de regresión multivariante de estos analitos se han identificado la CXCL13 y LT-β como las únicas citocinas que predicen la

presencia de centros germinales en la sinovitis reumatoide (Weyand y Goronzy, 2003). Recientemente se ha demostrado que la CXCL13 y CXCR5 en las glándulas salivales tienen un papel esencial en el proceso inflamatorio, al reclutar linfocitos B y T, con lo cual contribuyen a la neogénesis linfoide y a la formación de centros germinales ectópicos en el síndrome de Sjögren (Salomonsson y col., 2002).

S. Psoriasis

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con psoriasis. La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel, con descamación e inflamación, que afecta de 2 a 2,6 por ciento de la población en Estados Unidos, o entre 5,8 y 7,5 millones de personas. Aunque la enfermedad se produce a cualquier edad, afecta principalmente a los adultos. Su prevalencia es semejante en hombres y mujeres. La psoriasis ocurre cuando las células cutáneas rápidamente surgen desde su lugar de origen debajo de la superficie de la piel y se amontonan sobre la superficie antes de completar su maduración. Este movimiento (que también se llama recambio) suele demorar un tiempo aproximado de un mes, pero en la psoriasis puede producirse en apenas unos pocos días. En su forma típica, la psoriasis produce parches de piel engrosada, enrojecida (inflamada) cubierta de escamas plateadas. Estos parches, que a veces se

denominan placas, generalmente pican o duelen. Se producen con mayor frecuencia en los codos, rodillas, otras partes de las piernas, el cuero cabelludo, la espalda lumbar, la cara, la palma de las manos y la planta de los pies, pero pueden aparecer en la piel de cualquier parte del cuerpo. La enfermedad también puede afectar las uñas de las manos y de los pies, los tejidos blandos de los órganos genitales y del interior de la boca. No es raro que se agriete la piel que rodea las articulaciones afectadas; aproximadamente 1 millón de personas con psoriasis sufren inflamación articular que produce síntomas de artritis. A esta condición se le llama artritis psoriásica.

La psoriasis es un trastorno de la piel impulsado por el sistema inmunitario, que involucra especialmente un tipo de leucocito llamado linfocito T. Los linfocitos T ayudan normalmente a proteger el organismo contra infecciones y enfermedades. En el caso de la psoriasis, los linfocitos T se activan por error y su actividad es tal que desencadenan otras respuestas inmunitarias, que llevan a inflamación y a un rápido recambio de células cutáneas. En aproximadamente un tercio de los casos hay antecedentes familiares de psoriasis. Los investigadores han estudiado un gran número de familias afectadas por psoriasis y han identificado los genes vinculados a la enfermedad. Las personas con psoriasis

201

notarán que en ciertos momentos la piel empeora y luego se mejora. Entre las condiciones que pueden causar un brote figuran las infecciones, el estrés y los cambios de clima que resecan la piel. Además, hay ciertos medicamentos, incluidos el litio y los bloqueadores beta recetados para la hipertensión, que pueden desencadenar un brote o empeorar la enfermedad.

T. Enfermedades infecciosas

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas infecciones virales y bacterianas. Como se ha observado más arriba, tales infecciones pueden estar asociadas a respuestas inflamatorias intensas, localizadas o sistémicas. Por ejemplo, la gripe puede causar grave inflamación de los pulmones y la infección bacteriana puede causar una respuesta hiperinflamatoria sistémica, con producción excesiva de múltiples citocinas inflamatorias que son la característica central de la sepsis. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para la inhibición directa de la reproducción de patógenos virales. En estudios previos se ha demostrado que compuestos relacionados como CDDO pueden inhibir la reproducción del VIH en macrófagos (Vazquez y col., J. Virol. 2005 Apr;79(7):4479-91). Otros estudios han indicado que la inhibición de la

señalización NF-kappa B puede inhibir la reproducción del virus de la gripe y que las prostaglandinas de ciclopentenona pueden inhibir la reproducción viral (por ejemplo, Mazur y col., 2007; Pica y col., 2000).

V. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por diversos métodos, por ejemplo, por vía oral o por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Según la vía de administración, los compuestos activos se pueden revestir con un material para proteger el compuesto contra la acción de ácidos y otras condiciones naturales que podrían inactivar el compuesto. También se pueden administrar por perfusión o infusión continuas del sitio afectado o la herida.

Para administrar el compuesto terapéutico por una vía distinta a la administración parenteral, podría ser necesario revestir el compuesto con un material o administrar el compuesto junto con un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, en liposomas o en un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen la solución salina y soluciones amortiguadoras acuosas. Los liposomas incluyen las

emulsiones CGF agua-en-aceite-en-agua además de los liposomas convencionales (Strejan y col., 1984).

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas, y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones podrían contener un conservante para prevenir el desarrollo de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección incluyen las soluciones acuosas estériles (cuando el fármaco es hidrosoluble) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe tener la fluidez suficiente para facilitar la aplicación con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (como el glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y semejantes), sus mezclas adecuadas y aceites vegetales. La apropiada fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante el

uso de un revestimiento como la lecitina, y manteniendo el tamaño de partícula exigido en caso de una dispersión y mediante el uso de agentes tensoactivos. La acción de microorganismos se puede prevenir mediante diversos antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y semejantes. En muchos casos, es preferible incluir agentes de isotonicidad en la composición, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes como el manitol y sorbitol. La absorción prolongada de composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar por incorporación del compuesto terapéutico en la cantidad exigida en un disolvente apropiado con un ingrediente o una combinación de los ingredientes antedichos, según se exija, seguida de la esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan por incorporación del compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes exigidos elegidos de los indicados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el

205

secado al vacío y la liofilización, que producen el ingrediente activo en forma de un polvo (es decir, el compuesto terapéutico) junto con algún ingrediente deseado adicional obtenido de una solución de dicho ingrediente previamente esterilizada por filtración.

El compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo asimilable comestible. El compuesto terapéutico y los demás ingredientes también se pueden encerrar en una cápsula de gelatina rígida o blanda, comprimir para formar tabletas o incorporar directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas y semejantes. Por supuesto, el porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones se puede variar. La cantidad de compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosis adecuada.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformar la dosis. Forma de unidad de dosificación, como se usa en este documento, se

refiere a unidades físicamente discretas que son adecuadas como dosis unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéutico, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictaminada por lo siguiente, y depende directamente de lo siguiente: (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico específico a lograr y (b) las limitaciones inherentes al arte de la preparación magistral de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección específica en un paciente.

El compuesto terapéutico también se puede administrar en forma tópica a la piel, ojo o mucosas. Alternativamente, si se desea la administración local en los pulmones, el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación de una formulación de polvo seco o de aerosol.

Los compuestos activos se administran en una dosis terapéuticamente eficaz, suficiente para tratar una condición asociada a una afección de un paciente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" preferentemente reduce la cantidad de síntomas de la afección en el paciente infectado en por lo menos aproximadamente 20%, de mayor preferencia en por lo menos aproximadamente 40%, de aún mayor preferencia en por lo

menos aproximadamente 60% y de mayor preferencia todavía en por lo menos aproximadamente 80%, relativa a los sujetos no tratados. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede predecir la eficacia del tratamiento de la enfermedad en seres humanos, como en los sistemas modelo indicados en los ejemplos y dibujos.

La cantidad real de la dosis de un compuesto de la presente divulgación o composición que comprende un compuesto de la presente divulgación administrada a un sujeto puede estar determinada por factores físicos y fisiológicos como la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad tratada, las intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del sujeto y la vía de administración. Una persona versada en la materia puede determinar estos factores. El facultativo responsable de la administración generalmente determina la concentración de los ingredientes activos en una composición y las dosis apropiadas para cada sujeto individual. El médico individual puede ajustar la dosis en caso de alguna complicación.

Una cantidad eficaz generalmente varía desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 750 mg/kg, desde aproximadamente 100 mg/kg hasta

aproximadamente 500 mg/kg, desde aproximadamente 1,0 mg/kg hasta aproximadamente 250 mg/kg, desde aproximadamente 10,0 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis por día, durante un día o varios días (dependiendo por supuesto del modo de administración y los factores analizados más arriba). Otros intervalos de dosis apropiados incluyen 1 mg a 10.000 mg por día, 100 mg a 10 000 mg por día, 500 mg a 10 000 mg por día y 500 mg a 1 000 mg por día. En algunas representaciones especiales, la cantidad es menos de 10 000 mg por día con un intervalo de 750 mg a 9000 mg por día.

La cantidad eficaz 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. Alternativamente, puede estar entre 1 mg/kg/día y 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de personas con diabetes, la dosis unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa en sangre en por lo menos un 40% en comparación con un sujeto no tratado. En otra representación, la dosis unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en sangre a una concentración que no se aleja en más de ± 10% de la concentración de glucosa en sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender desde aproximadamente 1 microgramo/kg de peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg de peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg de peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, hasta aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal o más por administración y cualquier intervalo que pueda derivarse de dichas dosis. En los ejemplos no limitantes de un intervalo que puede derivarse de las números listados en este documento, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente

5 microgramos/kg de peso corporal hasta aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, etc., de acuerdo con los números descritos más arriba.

En ciertas representaciones, una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0,1% de un compuesto de la presente divulgación. En otras representaciones, el compuesto de la presente divulgación puede comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad o entre aproximadamente 25% a aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo que pueda derivarse de dichos porcentajes.

Se consideran dosis únicas o múltiples de los agentes. Una persona con habilidades comunes en la materia puede determinar los intervalos de tiempo deseados para administrar dosis múltiples, mediante solamente una experimentación de rutina. Como ejemplo, se puede administrar a los sujetos dos dosis diarias a intervalos aproximados de 12 horas. En algunas representaciones, el agente se administra una vez al día.

Los agentes se pueden administrar según un programa cronológico de rutina. Tal como se usa en este documento, un programa cronológico de rutina se refiere a un período de tiempo designado y predeterminado. El programa cronológico de

rutina puede abarcar períodos de tiempo que son idénticos o que tienen distinta duración, siempre que el programa cronológico esté predeterminado. Por ejemplo, el programa cronológico de rutina puede involucrar una administración dos veces por día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanal, mensual, o cualquier número fijo de días o semanas entre los períodos antedichos. Alternativamente, el programa cronológico de rutina predeterminado puede involucrar una administración dos veces al día durante la primera semana, seguida de una administración diaria durante varios meses, etc. En otras representaciones, la invención dispone que los agentes se pueden administrar por vía oral y que el horario de administración depende o no de la ingesta de alimentos. Por lo tanto, por ejemplo, el agente puede administrarse cada mañana y/o cada noche, sin importar a qué hora el sujeto ha comido o cuándo comerá.

VI. Politerapia

Además de su uso en la monoterapia, los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse en politerapia. Se puede lograr una politerapia eficaz con una sola composición o formulación farmacológica que incluye ambos agentes o con dos composiciones o formulaciones distintas administradas al mismo tiempo, en donde una composición

incluye un compuesto de la presente divulgación y la otra incluye el segundo agente. Alternativamente, la terapia puede administrarse antes o después del tratamiento con el otro agente, con intervalos que varían entre minutos y meses.

Se pueden usar diversas combinaciones, como cuando un compuesto de la presente divulgación es "A" y un segundo agente se representa con una "B"; sus ejemplos no limitantes se describen a continuación:

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 A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

La administración de los compuestos de la presente divulgación a un paciente se ciñe a protocolos generales para la administración de productos farmacéuticos, que toman en cuenta la toxicidad del fármaco, si es que la hubiere. Se anticipa que los ciclos de tratamiento se repetirían según fuera necesario.

Los beta interferones pueden ser agentes secundarios apropiados. Se trata de medicaciones derivadas de citocinas humanas que ayudan a regular el sistema inmunitario.

213

Incluyen el interferón β-1b y el interferón β-1a. La FDA (Agencia de Alimentos y Fármacos de EE. UU.) ha aprobado el betaserón para las formas recidivantes de esclerosis múltiple progresiva secundaria. Además, la FDA ha aprobado el uso de varios β-interferones como tratamiento para las personas que han sufrido un solo episodio que sugiere que es esclerosis múltiple y que podrían estar en riesgo de futuros episodios y de desarrollar esclerosis múltiple franca. Por ejemplo, se podría sugerir esclerosis múltiple cuando una imagen por resonancia magnética del cerebro muestra lesiones que predicen un alto riesgo de conversión a esclerosis múltiple franca.

El acetato de glatiramer es otro ejemplo de un agente secundario que puede usarse en politerapia. Actualmente el glatiramer se usa para tratar la esclerosis múltiple recidivante remitente. Este compuesto está integrado por cuatro aminoácidos que se encuentran en la mielina. Se informa que este fármaco estimula los linfocitos T en el sistema inmunitario del organismo para que en vez de ser agentes dañinos y proinflamatorios se transformen en agentes beneficiosos y antiinflamatorios que actúan para reducir la inflamación en los sitios donde hay lesiones.

Otro agente secundario potencial es la mitoxantrona, un fármaco de quimioterapia usado para muchos tipos de cáncer.

214

Este fármaco también está aprobado por la FDA para el tratamiento de formas agresivas de esclerosis múltiple recidivante remitente, y además para ciertas formas de esclerosis múltiple progresiva. Se administra por vía intravenosa, generalmente cada tres meses. Esta medicación es eficaz pero está limitada por su cardiotoxicidad. La FDA ha aprobado la novantrona para la esclerosis múltiple progresiva secundaria, progresiva recidivante y recidivante remitente que está empeorando.

Otro agente secundario potencial es el natalizumab. En general, el natalizumab funciona al bloquear la adhesión de las células inmunitarias a los vasos sanguíneos cerebrales, que es un paso necesario para que las células inmunitarias puedan entrar al cerebro; así se reduce la acción inflamatoria de las células inmunitarias sobre las neuronas cerebrales. Se ha demostrado que el natalizumab reduce significativamente la frecuencia de episodios en las personas con esclerosis múltiple recidivante.

En el caso de esclerosis múltiple recidivante remitente, se pueden administrar por vía intravenosa corticoesteroides como la metilprednisolona, como agente secundario para detener el episodio más rápidamente y dejar menor número de defectos duraderos.

25

Otros fármacos comunes para la esclerosis múltiple que se pueden usar en politerapia con los derivados del ácido oleanólico son fármacos inmunosupresores como la azatioprina, cladribina y ciclofosfamida.

Se considera que se podrían usar otros antiinflamatorios junto con los tratamientos de la presente invención. Se podrían usar otros inhibidores de la COX, incluyendo ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenac, fenclofenac, alclofenac, fentiazac, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, benoxaprofeno, pirprofeno, tolmetin, zomepirac, clopinac, indometacina y sulindac) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam e isoxicam). Ver también la Patente de EE. UU.. 6 025 395, que se incorpora por referencia a este documento.

También se pueden usar bloqueadores de los receptores H2 de la histamina junto con los compuestos de la presente invención, que incluyen la cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

Se considera el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa como el tacrine, donepizil, metrifonato y rivastigmina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, junto con los compuestos de la presente divulgación. Se podrían desarrollar otros inhibidores de la acetilcolinesterasa que se podrían utilizar una vez aprobados, incluidos la rivastigmina y metrifonato. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa aumentan la cantidad del neurotransmisor acetilcolina en el extremo final de la neurona al disminuir su descomposición por la enzima colinesterasa.

Los inhibidores de la MAO-B como el selegiline se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención. El selegiline se usa para la enfermedad de Parkinson e inhibe irreversiblemente la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B). La monoamina oxidasa es una enzima que inactiva los neurotransmisores de tipo monoamina como la norepinefrina, serotonina y dopamina.

Se pueden usar suplementos dietéticos y nutricionales que según se ha informado son beneficiosos en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y todas las demás enfermedades cuya patogenia se

atribuye a una excesiva producción de óxido nítrico (NO) o prostaglandinas; estos suplementos incluyen la acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de onagra, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa o una combinación de varios antioxidantes que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención.

Para el tratamiento o prevención del cáncer, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: radiación, agentes de quimioterapia (por ejemplo, agentes citotóxicos como las antraciclinas, vincristina, vinblastina, agentes contra los microtúbulos como el paclitaxel y docetaxel, 5-fluorouracilo y agentes relacionados, cisplatino y otros compuestos con platino, irinotecan y topotecan, gemcitabina, temozolomida, etc.), terapias dirigidas (por ejemplo, imatinib, bortezomib, bevacizumab, rituximab) o terapias de inmunización diseñadas para promover una mejor respuesta inmunitaria contra las células de cáncer.

Para el tratamiento o prevención de las enfermedades autoinmunitarias, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: corticoesteroides, metotrexato, anticuerpos contra TNF, otras terapias proteicas dirigidas contra el TNF, y AINE. Para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares, los compuestos

de la invención se pueden combinar con terapias antitrombóticas, terapias contra el colesterol como las estatinas (por ejemplo, atorvastatina) e intervenciones quirúrgicas como la colocación de injertos stent o la derivación de las coronarias (bypass). Para el tratamiento de la osteoporosis, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes antirresortivos como los bisfosfonatos o terapias con anabólicos como la teraparatida o con hormona paratiroidea. Para el tratamiento de afecciones neuropsiquiátricas, los compuestos de la invención se pueden combinar con antidepresivos (por ejemplo, imipramina o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina), agentes antipsicóticos (por ejemplo, olanzapina, sertindol, risperidona), estabilizadores del estado de ánimo (por ejemplo, litio, valproato semisódico) u otros agentes estándares como los agentes ansiolíticos. Para el tratamiento de trastornos neurológicos, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes anticonvulsivos (por ejemplo, valproato semisódico, gabapentina, fenitoína, carbamazepina y topiramato), agentes antitrombóticos (por ejemplo, activador de plasminógeno tisular) o analgésicos (por ejemplo, opioides, bloqueadores de los canales de sodio y otros agentes antinociceptivos).

219

Para tratar trastornos que involucran el estrés oxidativo, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con tetrahidrobiopterina (BH4) o compuestos relacionados. BH4 es un cofactor para las formas constitutivas de la óxido nítrico sintetasa, y se puede agotar mediante reacciones con peroxinitrito. El peroxinitrito se forma al reaccionar óxido nítrico y superóxido. Por lo tanto, en condiciones de estrés oxidativo, los niveles excesivos de superóxido pueden agotar los niveles normales y beneficiosos del óxido nítrico al convertir el NO en peroxinitrito. El agotamiento resultante de BH4 debido a la reacción con el peroxinitrito produce un desacoplamiento de las óxido nítrico sintetasas, de manera que forman superóxido en vez de NO. Esto aumenta el exceso de superóxido y prolonga el agotamiento de NO. Si se agrega BH4 exógeno se puede revertir este fenómeno de desacoplamiento, restaurándose la producción de NO y reduciéndose el nivel de estrés oxidativo en los tejidos. Se espera que este mecanismo complementará las acciones de los compuestos de la invención, que reducen el estrés oxidativo de otras formas, como se ha explicado anteriormente y en toda esta invención.

VII. Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar las representaciones preferidas de la invención. Las personas

220

versadas en la materia se darán cuenta de que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas que según ha descubierto el inventor funcionan bien en la práctica de la invención, y por ende se puede considerar que constituyen los modos preferidos de practicarla. Sin embargo, las personas versadas en la materia, en vista de la presente divulgación, deben darse cuenta de que se pueden hacer muchos cambios en las representaciones específicas divulgadas e igualmente obtener un resultado similar o parecido sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1 - Métodos y materiales

Producción de óxido nítrico y viabilidad celular. Se pretratan macrófagos RAW264.7 con DMSO o fármacos durante 2 horas, luego se tratan con IFNã recombinante de ratón (Sigma) durante 24 horas. La concentración de NO en los medios se determina con el sistema de reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determina con el reactivo WST-1 (Roche).

Fosforilación de STAT3. Se tratan células HeLa con los compuestos y concentraciones indicados durante 6 horas; luego se estimulan con IL-6 recombinante humano (R&D Systems) 20 ng/mL durante 15 minutos. Se hace la inmunotransferencia de los lisados mediante anticuerpos contra STAT3 fosforilado o STAT3 total (señalización de células).

221

Activación de NF-κB. Se transfectan células HeLa con plásmidos reporteros pNF-κB-Luc (inducible, Stratagene) y pRL-TK (constitutivo, Promega). Después de 24 horas, se pretratan las células con los compuestos indicados durante 2 horas. Se usa DMSO como vehículo de control. Después del pretratamiento, las células se estimulan con 20 ng/mL de TNFα recombinante humano (BD Biosciences) durante 3 horas. La actividad reportera se determina mediante el sistema reportero de luciferasa DualGlo (Promega) y la actividad de luciferasa pNF-κB se normaliza contra actividad de luciferasa pRL-TK. Se muestra en forma de factor de multiplicación de la inducción media de actividad de luciferasa relativa a las muestras no estimuladas. Las barras de error representan la DE de la media de 6 muestras.

Degradación de IκBα. Se tratan células HeLa con los compuestos y las concentraciones indicados durante 6 horas y después se estimulan con 20 ng/mL de TNFα durante 15 minutos. Los lisados se someten a inmunotransferencia con anticuerpos contra IκBα (Santa Cruz) y actina (Chemicon).

Inmunotransferencia "Western Blot" para la inducción de COX-2. Se hace un pretratamiento de células RAW264.7 durante 2 horas con los compuestos indicados y luego se estimulan con IFNγ durante 24 horas más. Se valoran los niveles protéicos

de COX-2 mediante inmunotransferencia con un anticuerpo de Santa Cruz. Se usa actina como control para cargar el sistema.

Inducción del gen objetivo Nrf2. Se tratan células MDA-MB-435 de melanoma humano con vehículo (DMSO) o los compuestos y concentraciones indicados durante 16 horas. Se cuantifican mediante qPCR los niveles ARNm para HO-1, tiorredoxina reductasa-1 (TrxR1), γ-glutamilcisteína sintetasa (γ-GCS) y cadena pesada de ferritina, que se normalizan en relación a una muestra tratada con DMSO y analizada paralelamente. Los valores son promedios de pocillos duplicados. Las secuencias del cebador ("primer") son las siguientes (FW: hacia adelante; REV; hacia el revés; SEQ ID NO: N.° de identificación de secuencia):

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

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),

γ-GCS REV ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6),

Ferritina, cadena pesada FW: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7),

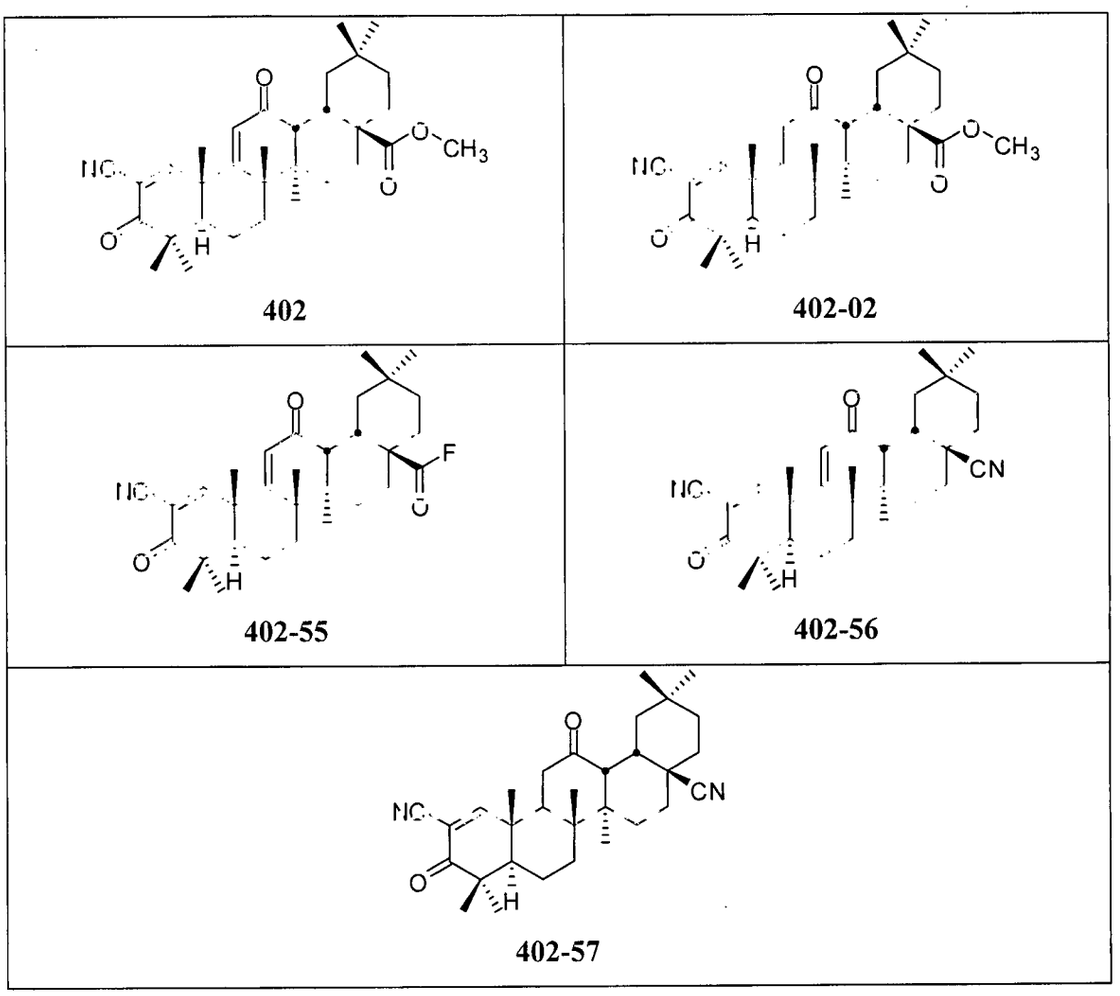
Ferritina, cadena pesada REV: TAAAGGAAACCCCAACATGC (SEQ ID NO:8,

223

S9 FW: GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9),

S9 REV: GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT (SEQ ID NO:10).

Compuestos de comparación. En algunos experimentos (por ejemplo, FIG. 5), se comparan ciertos compuestos de esta invención con otros compuestos tales como los mostrados a continuación:



Los compuestos **402** y **402-56** se pueden preparar según los métodos enseñados por Honda y col. (1998), Honda y col. (2000b), Honda y col. (2002), Yates y col. (2007), Patente de EE. UU. 6.974 801, Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 332, 61/046 342, 61/046 352, 61/046 363, 61/111 333 y 61/111 269 cada una de las cuales por referencia se incorpora a este documento. Las síntesis de los otros compuestos también se divulgan en las siguientes solicitudes de patente

225

presentadas en forma concurrente con ésta, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad por referencia a este documento: Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian y Melean Visnick, titulada "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use" ("Productos naturales que incluyen un farmacóforo antiinflamatorio y sus métodos de uso"), presentada el 20 de abril de 2009; Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Xin Jiang, **Xiaofeng Liu**; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: derivados del ácido oleanólico con saturación en el anillo C*), presentada el 20 de abril de 2009; Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Xin Jiang y Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: derivados del ácido oleanólico con amino y otras modificaciones en C-17*) presentada el 20 de abril de 2009; Solicitud de Patente de EE. UU. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic

Acid" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: nuevos derivados del ácido oleanólico*) presentada el 20 de abril de 2009.

Determinación de la hidrosolubilidad. Se usa el siguiente procedimiento para obtener los resultados de hidrosolubilidad resumidos en el Ejemplo 4. Paso 1. Determinación de longitudes de onda UV/vis óptimas y generación de curvas estándares para un compuesto de interés:

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

(2) Con una pipeta de canales múltiples, colocar (en □L) la solución amortiguadora:acetonitrilo en una placa de pocillos profundos, como sigue:

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

(3) Con una pipeta de canales múltiples, colocar DMSO en la misma placa, como sigue:

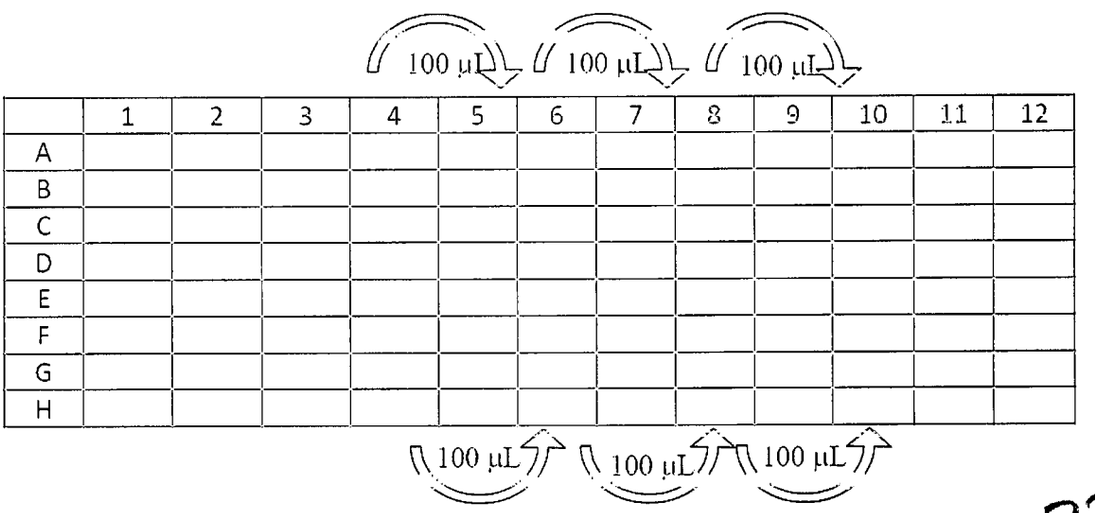
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D			12 µL	12 µL	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL	15 µL
E												
F												
G												
H												

227

(4) Agregar a las placas cada compuesto preparado 10 mM en DMSO, como sigue:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 µL cmpd1	15 µL cmpd1	8 µL cmpd1	8 µL cmpd1								
B	15 µL cmpd2	15 µL cmpd2	8 µL cmpd2	8 µL cmpd2								
C	15 µL cmpd3	15 µL cmpd3	8 µL cmpd3	8 µL cmpd3								
D	15 µL cmpd4	15 µL cmpd4	8 µL cmpd4	8 µL cmpd4								
E	15 µL cmpd5	15 µL cmpd5	8 µL cmpd5	8 µL cmpd5								
F	15 µL cmpd6	15 µL cmpd6	8 µL cmpd6	8 µL cmpd6								
G	15 µL cmpd7	15 µL cmpd7	8 µL cmpd7	8 µL cmpd7								
H	15 µL cmpd8	15 µL cmpd8	8 µL cmpd8	8 µL cmpd8								

(5) Mezclar las columnas 1 y 2 por aspiración y expulsión del contenido con pipeta, 10 veces. Mezclar las columnas 3 y 4 por aspiración y expulsión del contenido con pipeta, 10 veces. Hacer una dilución seriada como sigue (aspirar y expulsar con pipeta 10 veces después de cada transferencia):



228

Vale notar que las columnas 11 y 12 contienen solamente DMSO de manera que no debe transferirse compuesto a estos pocillos.

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

(7) Mezclar todos los pocillos por aspiración y expulsión del contenido con pipeta, 10 veces.

(8) Transferir 120 □L de cada pocillo a una placa transparente para UV. Cubrir y agitar durante 3-5 minutos. Eliminar con pipeta las burbujas en los pocillos.

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

Paso 2. Procedimientos de análisis de la solubilidad de compuestos mediante una placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

Artículo fungibles: Placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen® #MSSLBPC10

Placa de análisis desechable de 96 pocillos UV-Star Greiner®, VWR#655801.

Placa de recolección de polipropileno, de 96 pocillos de fondo cónico, Greiner® VWR#651201.

Solución amortiguadora acuosa universal:

(a) Para preparar 500 mL de solución amortiguadora universal, agregar lo siguiente: 250 mL de agua Nanopure; 1,36 mL (45 mM) de etanolamina; 3,08 g (45 mM) de fosfato monobásico de potasio; 2,21 g (45 mM) de acetato de potasio; mezclar bien.

(b) Ajustar a pH 7,4 con HCl y c.s. de KCl 0,15 M hasta 500 mL.

(c) Filtrar para eliminar partículas y reducir el desarrollo de bacterias.

(d) Almacenar a 4°C en la oscuridad.

Protocolo de solubilidad:

(a) Agregar 285 mL de solución amortiguadora acuosa universal a los pocillos deseados de la placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

(b) Agregar 15 mL de una solución de compuesto 10 mM en DMSO a los pocillos correspondientes. Agregar 15 mL de DMSO al 100% solamente a 6 pocillos de la placa de filtro, para usar como blancos.

(c) Usar una pipeta de canales múltiples para mezclar los pocillos por aspiración y expulsión del contenido, 10 veces. Procurar no tocar los filtros en las placas con las puntas de la pipeta.

(d) Tapar la placa de filtros y agitar suavemente (200-300 rpm) durante 90 minutos a temperatura ambiente.

(e) Aplicar vacío para filtrar la solución acuosa de la placa de filtro de solubilidad Multiscreen® hacia la placa de polipropileno de pocillos de fondo cónico.

(f) Transferir 60 mL del filtrado a una placa transparente a UV (Greiner® UV-Star Analysis Plate).

(g) Agregar 60 mL de acetonitrilo a cada pocillo y mezclar los pocillos con pipeta por aspiración y expulsión de su contenido, 10 veces.

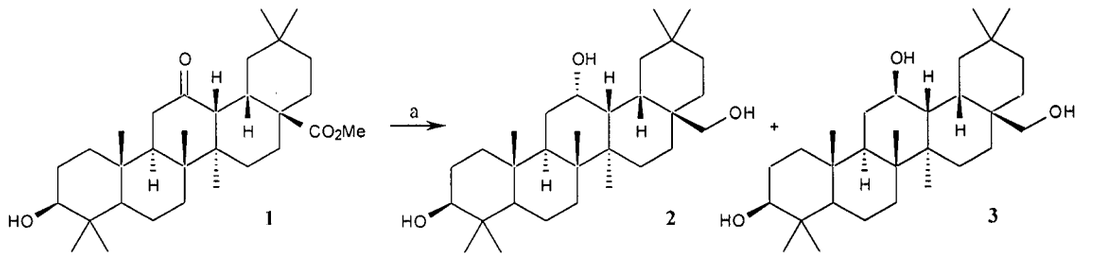
(h) Tapar y agitar suavemente durante 3-5 minutos. Eliminar las burbujas con una pipeta.

(i) Determinar la absorbancia de cada pocillo en la placa mediante el espectrofotómetro (UV/vis) a la longitud de onda deseada. Para los compuestos en la placa que tengan distintos picos de absorbancia, ajustar el espectrofotómetro para que lea una gama de longitudes de onda (por ejemplo, desde 220 nm hasta 460 nm).

(j) Identificar la concentración mediante la absorbancia determinada para cada compuesto y la curva estándar predeterminada (ver el Paso 1).

Ejemplo 2 - Síntesis de derivados del ácido oleanólico

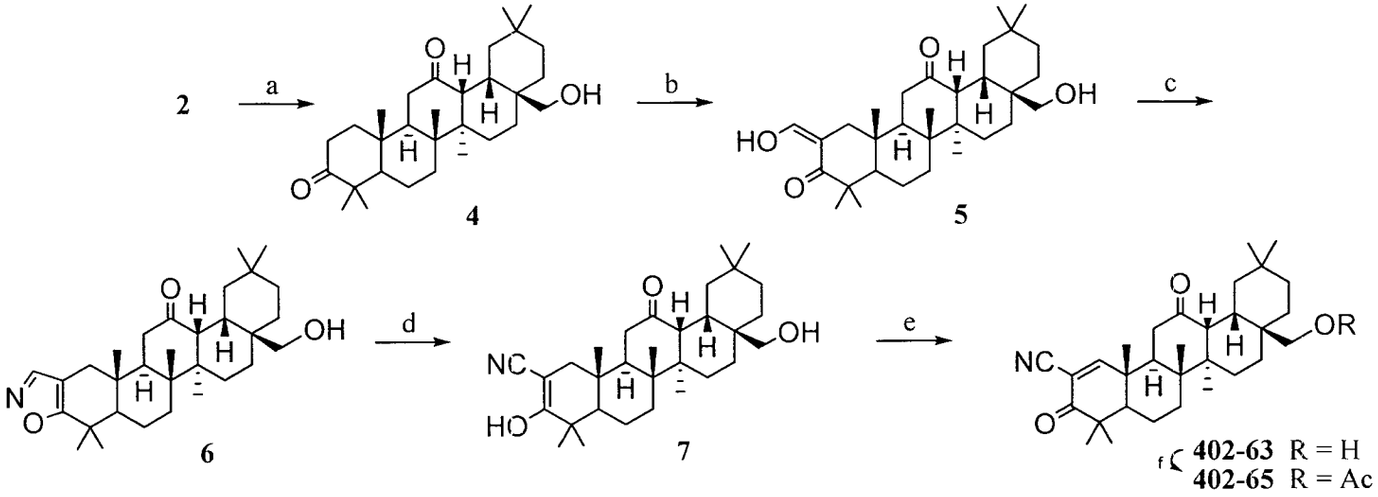
Esquema 1:



Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 1 son:** (a) LAH, t.a. hasta 65 °C, 1,5 h, 52% (compuesto **2**) y 27% (compuesto **3**). El compuesto **2** se transforma en el compuesto **402-63** en cinco pasos (Esquema 2). El compuesto **2** se trata con blanqueador, con lo cual se oxidan selectivamente los dos alcoholes secundarios, obteniéndose el compuesto **4** con un rendimiento del 83%. Se formila el compuesto **4** con formiato de etilo usando metóxido de sodio como base, obteniéndose el **compuesto 5**, que se trata con clorhidrato de hidroxilamina en EtOH acuoso a 60 °C, obteniéndose el isoxazol **6** con un rendimiento del 76% (a partir de **4**). El isoxazol se escinde en condiciones alcalinas, obteniéndose la a-cianocetona **7** con rendimiento cuantitativo como mezcla de formas cetónicas y enólicas. El compuesto **7** se trata con **1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,** seguido de la eliminación de HBr usando piridina como base, con lo cual se obtiene el compuesto **402-63** con un rendimiento

del 79%. El alcohol **402-63** se trata con Ac_2O/Piridina, obteniéndose **402-65** con un rendimiento del 70%.

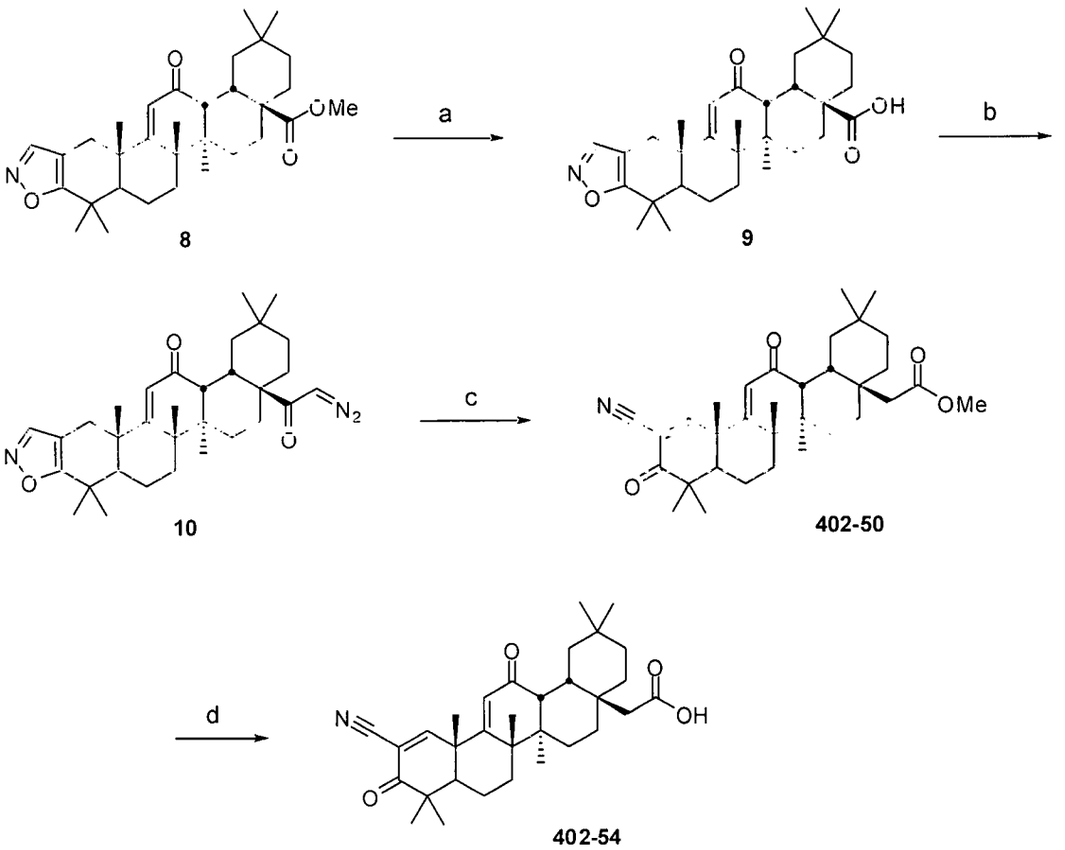
Esquema 2:



Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 2 son**: (a) AcOH, blanqueador, t.a., 1 h, 83%; (b) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C hasta t.a., 1 h; (c) $NH_2OH \cdot HCl$, 60 °C, 16 h, 76% (a partir de 4); (d) NaOMe, 55 °C, 2 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-**dimetilhidantoína**, t.a., 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 79% (a partir de **6**); (f) Ac_2O, Py, DMAP, t.a., 30 min, **70%**.

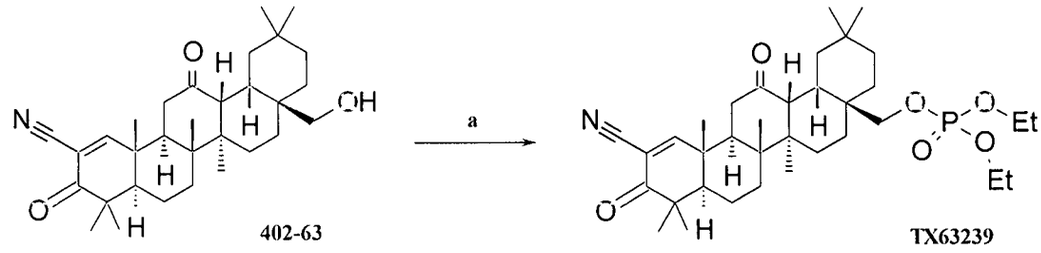
La síntesis de **402-50** y **402-54** comienza con el ácido **8** (Esquema 3). El compuesto **8** se convierte en el cloruro ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo. Luego se trata con trimetilsilildiazometano, produciéndose la diazometilcetona **9**. Se realiza un reordenamiento de Wolff del la diazometilcetona **9** mediante reacción con benzoato de plata, obteniéndose el éster metílico homologado. La conversión del anillo isoxazol en la a-cianoenona se realiza en tres pasos, según el mismo protocolo del Esquema 2, obteniéndose **402-50** con un rendimiento general del 8% (a partir de **9**). Se trata el éster **402-50** con solución acuosa de hidróxido de litio, obteniéndose el ácido **402-54** con un rendimiento del 52%.

Esquema 3:



Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 3 son: (a) TMSI, $CHCl_3$, 50 °C a 55 °C, 9 h, 39%; (b) (i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, t.a., 15 h; (ii) $TMSCHN_2$, CH_3CN, 50 °C hasta t.a., 24 h, 74%; (c) (i) $AgCO_2Ph$, Et_3N, MeOH, 50 °C, 2 h; (ii) NaOMe, MeOH, 50 °C, 3 h; (iii) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, t.a., 20 min; (iv) piridina, 50 a 60 °C, 11 h, 8% (a partir de **9**); (d) LiOH, MeOH, H_2O, t.a. hasta 50 °C, 19 h, 52%.

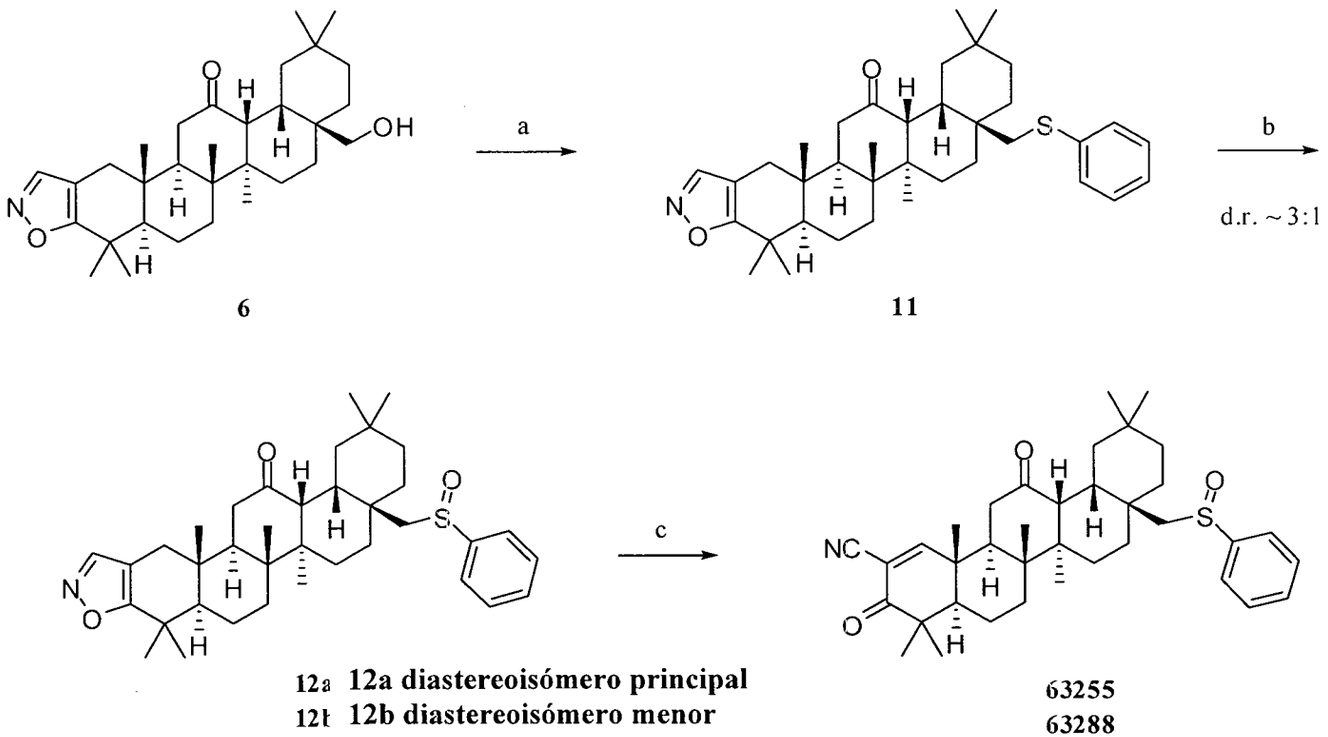
Esquema 4:



Los reactivos y **condiciones correspondientes al Esquema 4 son: (a)** Et_3N, $(EtO)_2POCl$, CH_2Cl_2, t.a., **94 h, 34%.**

237

Esquema 5:



6 **11**

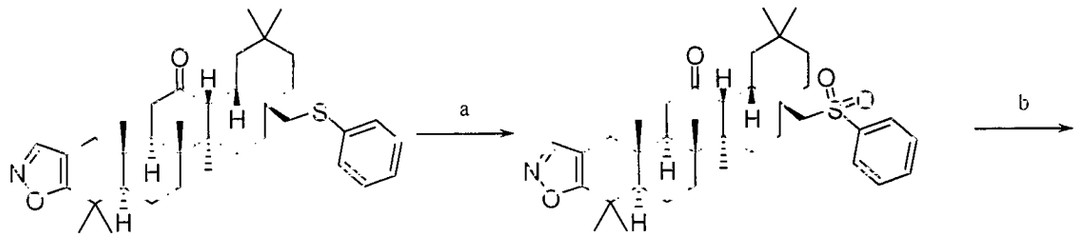
12a **12a diastereoisómero principal**
12b **12b diastereoisómero menor**

63255
63288

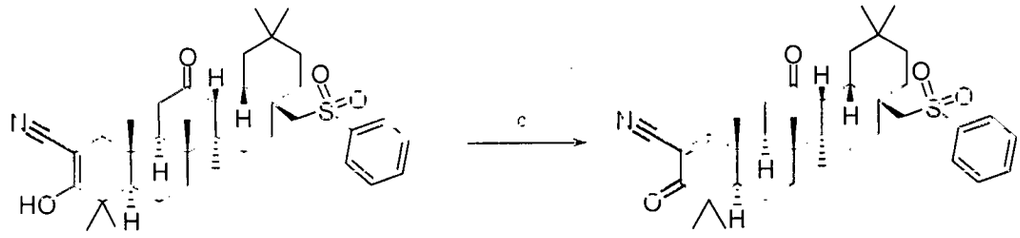
238

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 5 son: (a) N-(feniltio)-ftalimida, Bu_3P, benceno, t.a., 22 h, 42%; (b) Oxone, EtOH, H_2O, CH_3CN, 0 °C hasta t.a., 70 h, r.d. ~ 3:1; (c) (i) NaOMe, 55 °C, 4 h; (ii) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0 °C, 2,5 h; (iii) piridina, 55 °C, 4 h, 64% (63255) y 6% (63288) a partir de 11.

Esquema 6:



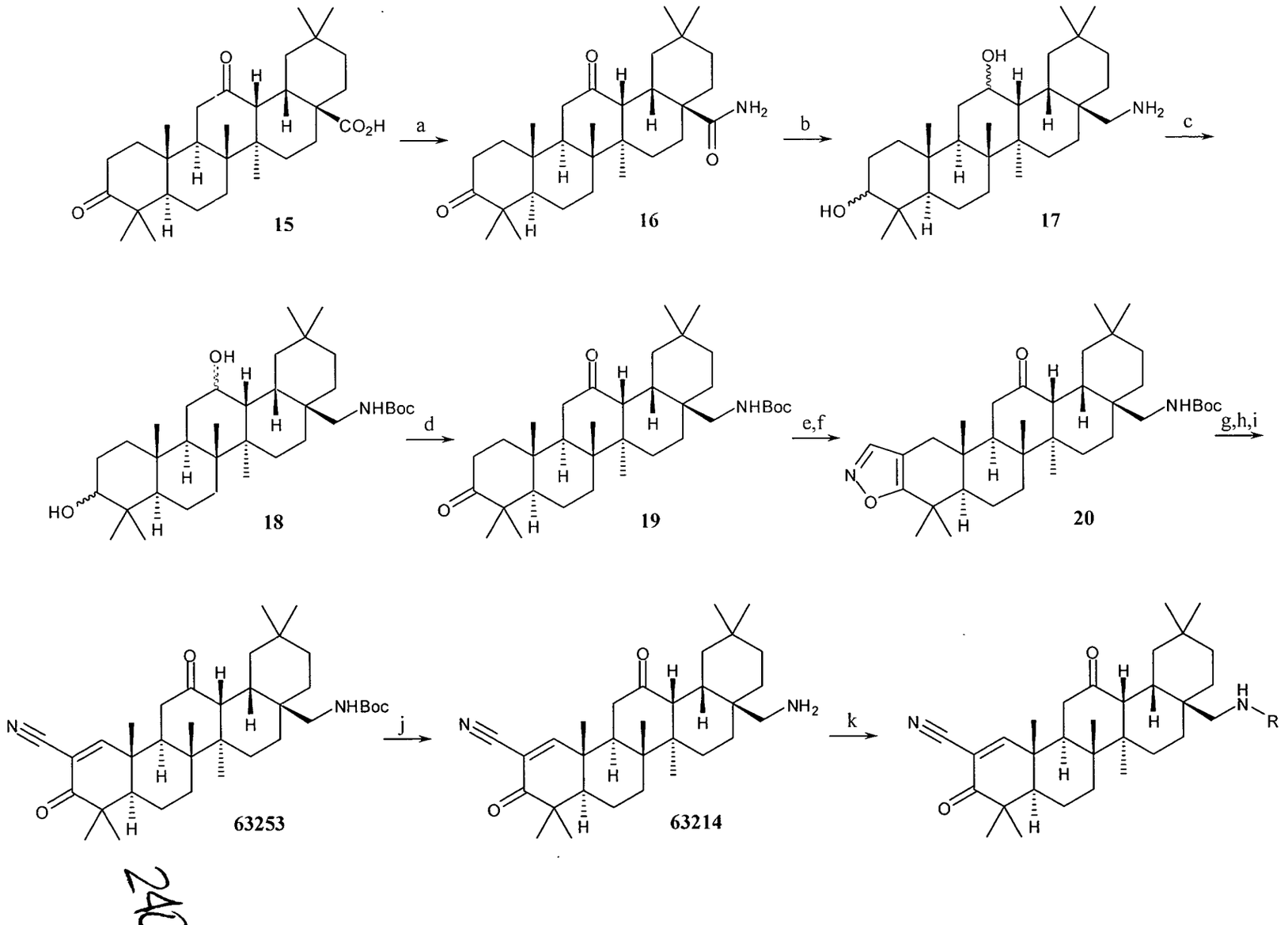
11 13



14 63266

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 6 son: (a) Oxone, EtOH, H_2O, CH_3CN, t.a., 24 h, 91%; (b) NaOMe, 55 °C, 2 h; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0 °C, 1,5 h; (ii) piridina, 55 °C, 3,5 h, 64% a partir de 13.

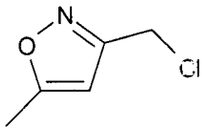
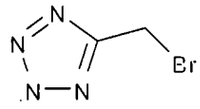
Esquema 7:



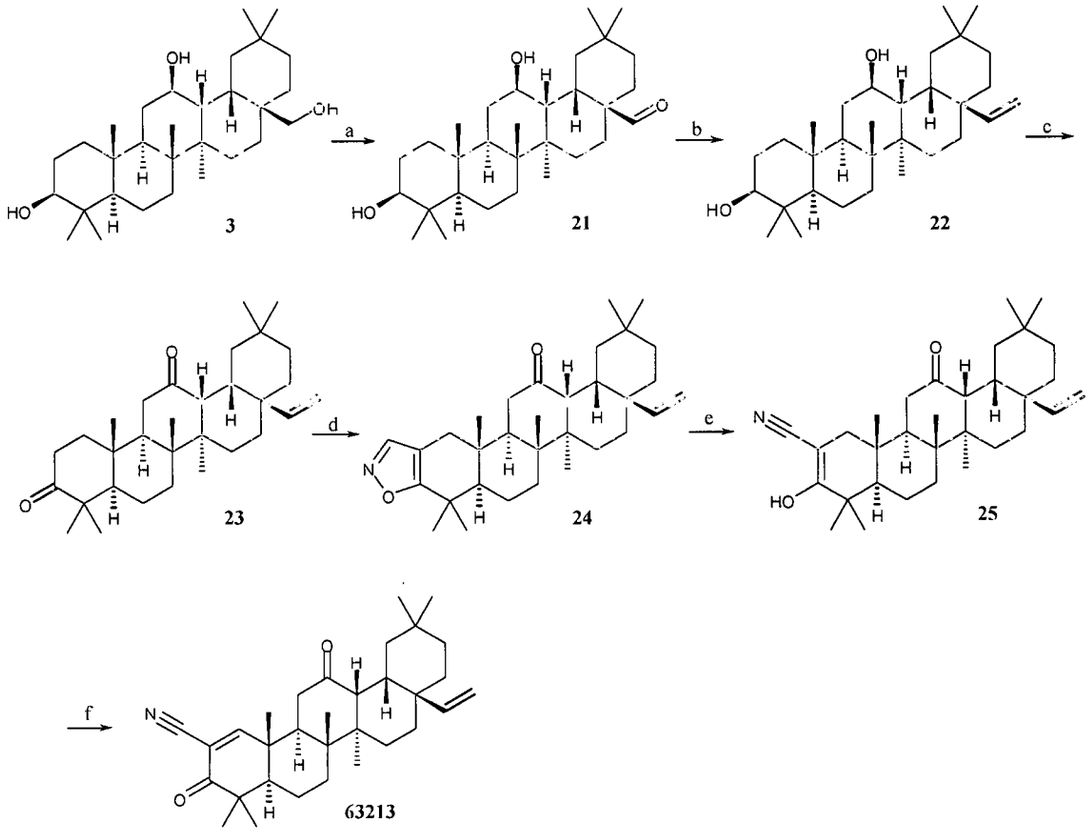
240

Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 7 son**: (a) (i) cloruro de oxalilo, 0 °C hasta t.a., 2 h; (ii) NH_3 (2 M en MeOH), 0 °C hasta t.a., 1 h, 94%; (b) LAH, t.a. hasta 65 °C, 4 h; (c) $(Boc)_2O$, $NaHCO_3$, t.a., 4 h, 60% a partir de **16**; (d) PCC, NaOAc, t.a., 4 h, 94%; (e) HCO_2Et, NaOMe, t.a., 1,5 h; (f) NH_2OH-HCl, 60 °C, 2,5 h, 75%; (g) NaOMe, 55 °C, 2 h, 89%; (h) 1,3-dibromo-5,5-**dimetilhidantoína**, t.a., 2 h; (i) piridina, 55 °C, 3 h, 94%; (j) CF_3CO_2H, 0 °C, 4 h, 99%; (k) RX, base, ver los detalles en la tabla 1.

Tabla 2.

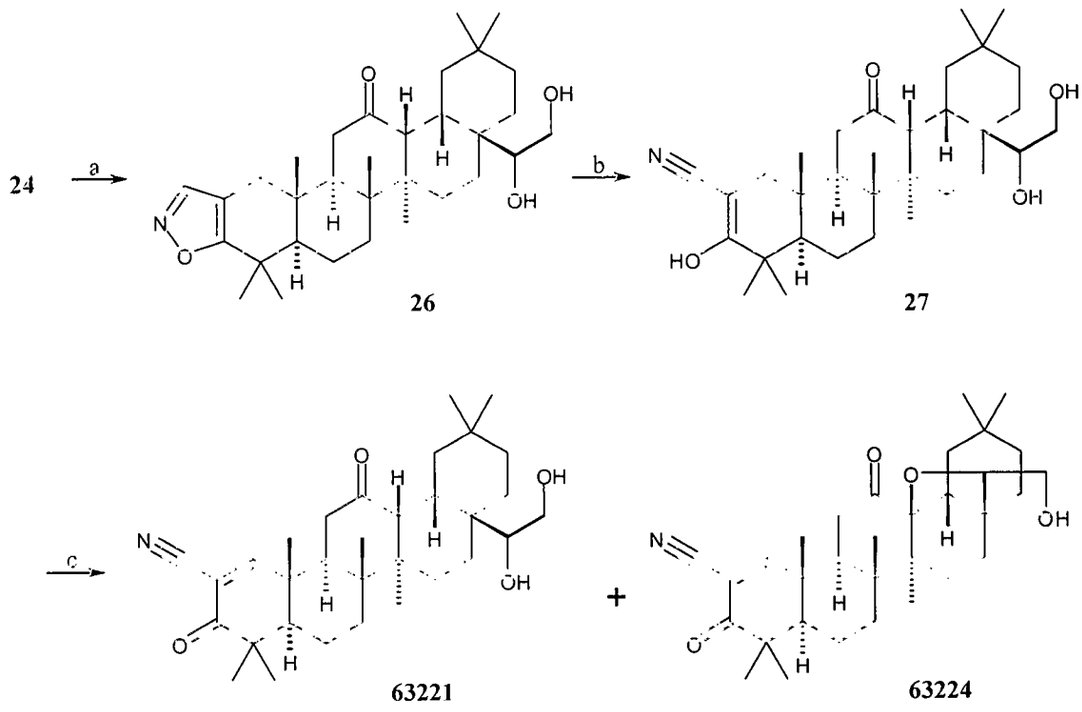
ID	RX	Base	Disolvente	Tiempo de reacción	Temp. de reacción	Rendimiento
63218	$ClCH_2Br$	$(i\text{-}Pr)_2NEt$	MeCN	3,5 h	0 °C hasta t.a.	4%
63220	$MeSO_2Cl$	Et_3N	CH_2Cl_2	1 h	0 °C	2%
63226	$(CF_3CO)_2O$	Et_3N	CH_2Cl_2	2 h	0 °C hasta t.a.	67%
63232		$(i\text{-}Pr)_2NEt$	MeCN	72 h	t.a.	8%
63233		$(i\text{-}Pr)_2NEt$	MeCN	5 h	t.a.	3%

Esquema 8:



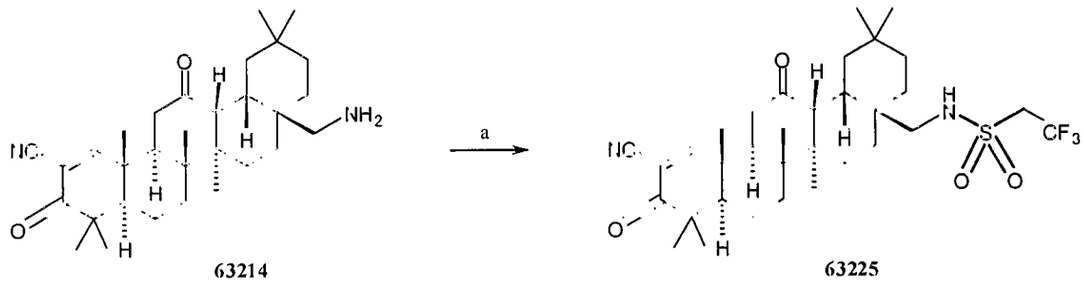
Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 8 son:** (a) TEMPO, $IPh(OAc)_2$, t.a., 72 h, 77% ; (b) $CH_3PPh_3^+Br^-$, KO*t*-Bu, t.a., 14 h, 95%; (c) PCC, NaOAc, t.a., 2 h, 87%; (d) (i) HCO_2Et, NaOMe, t.a., 1,5 h; (ii) NH_2OH-HCl, 60 °C, 3 h, 90%; (e) NaOMe, 55 °C, 2 h; (f) DDQ, 80 °C, 34% a partir de **24**.

Esquema 9:



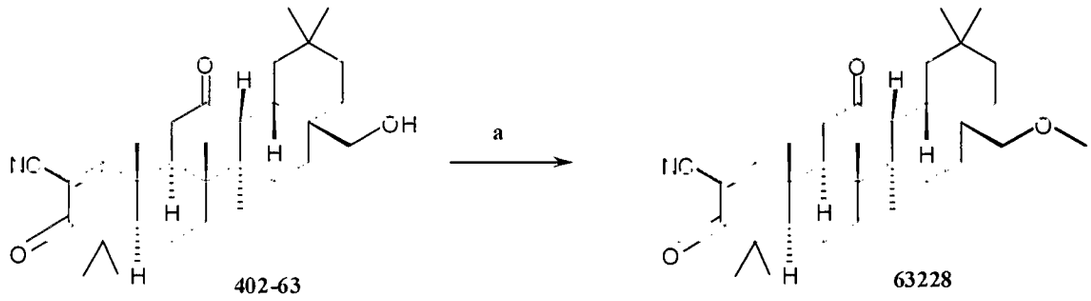
Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 9 son:** (a) NMO, OsO_4 (cat.), t.a., 24 h, 79%; (b) NaOMe, 55 °C, 3 h; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-**dimetilhidantoína**, t.a., 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 16 h, 42% para **63221** a partir de **26**; 18% para **63224** a partir de **26**.

Esquema 10:



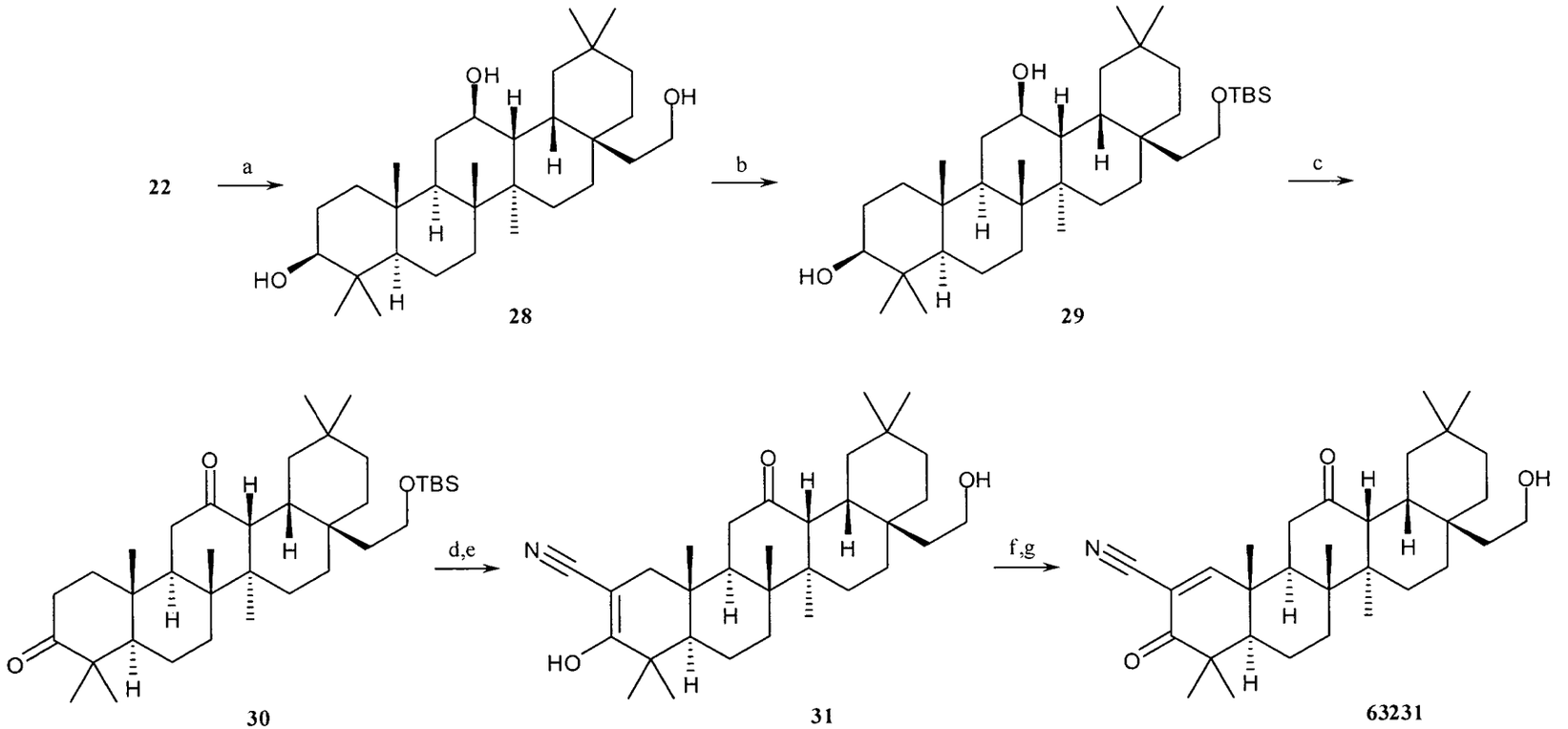
Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 10 son:** (a) Et_3N, $CF_3CH_2SO_2Cl$, CH_2Cl_2, **0 °C, 1,5 h, 53%.**

Esquema 11:



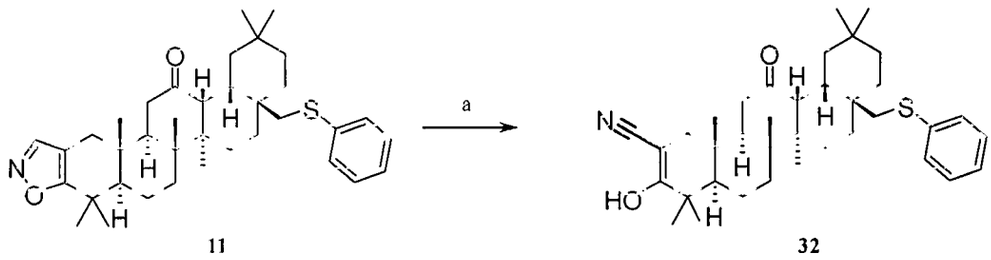
Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 11 son: (a)** $CF_3SO_3CH_3$, **2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina,** CH_2Cl_2, **t.a., 72 h, 66%.**

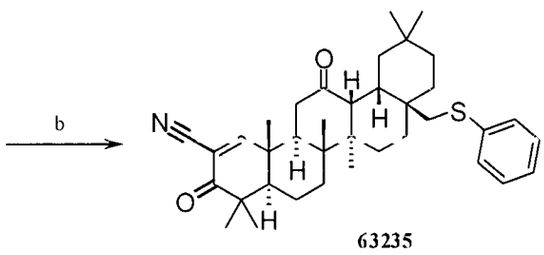
Esquema 12:


22
a
OH
H
OH
H
HO
H
28
b
OH
H
OTBS
H
HO
H
29
c
O
H
OTBS
H
O
H
30
d,e
N
O
H
OH
H
HO
H
31
f,g
N
O
H
OH
H
O
H
63231

Los reactivos y condiciones **correspondientes al Esquema 12 son**: (a) (i) BH_3-THF, 0 °C hasta t.a., 3 h; (ii) H_2O_2, NaOH, t.a., 14 h, 86%; (b) TBSCl, imidazol, 0 °C hasta t.a., 1 h, 69%; (c) NMO, TPAP, t.a., 1 h, 95%; (d) (i) LDA, -78 °C, 30 min; (ii) TsCN, -78 °C, 2 h; (e) HCl 3 N (acuoso), t.a., 20 min, 49%; (f) 1,3-dibromo-5,5-**dimetilhidantoína**, t.a., 2 h; (g) piridina, 55 °C, 14 h, 51%.

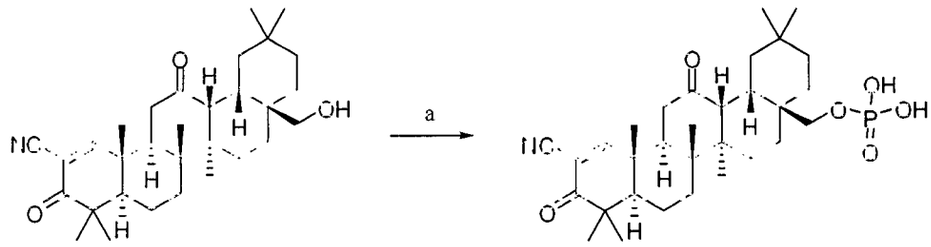
Esquema 13:





Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 13 son: (a) NaOMe, 55 °C, 8 h; (b) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0 °C, 3 h; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 35% a partir de **11**.

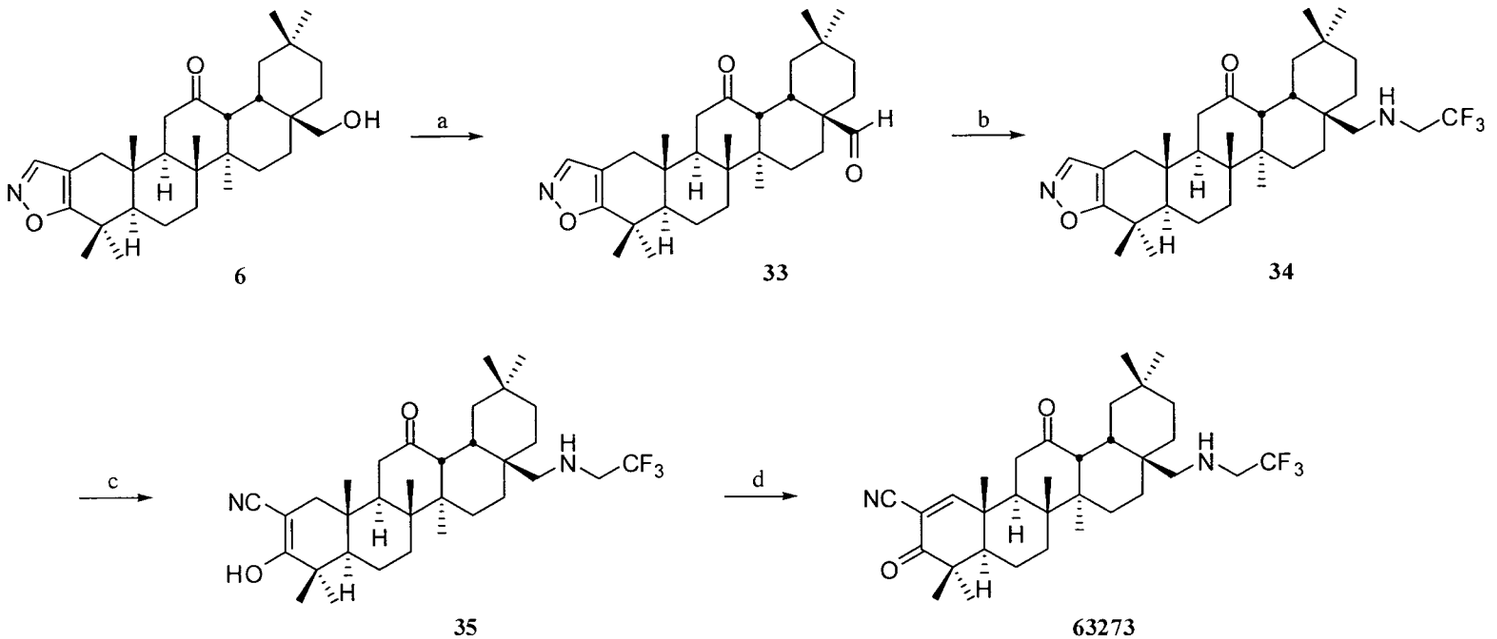
Esquema 14:



402-63 63269

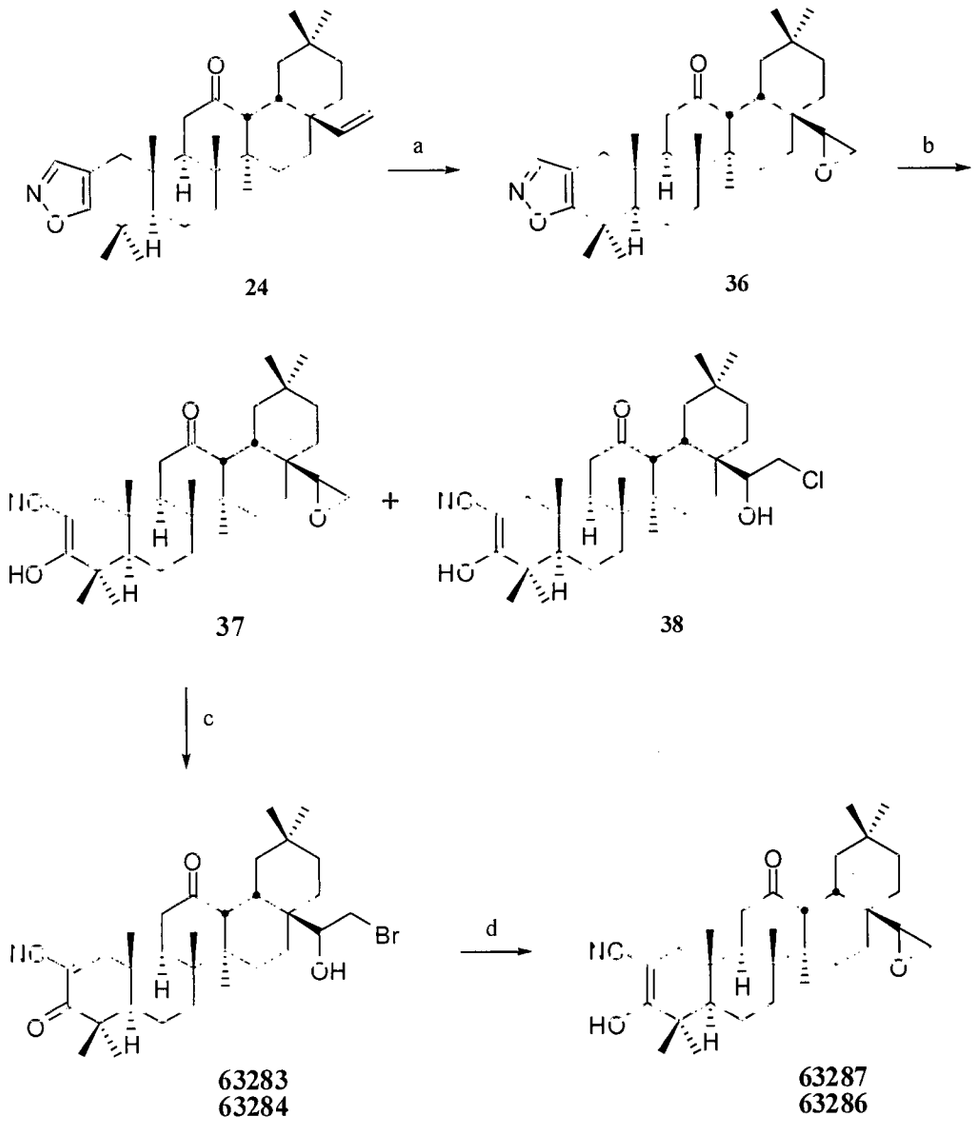
Reactivos y condiciones: (a) (i) $POCl_3$, Piridina, 4-DMAP, THF, 0 °C 2 h, luego t.a., 1 h; (ii) HCl 1 N (acuoso), THF, t.a., 23 h, 48%.

Esquema 15:



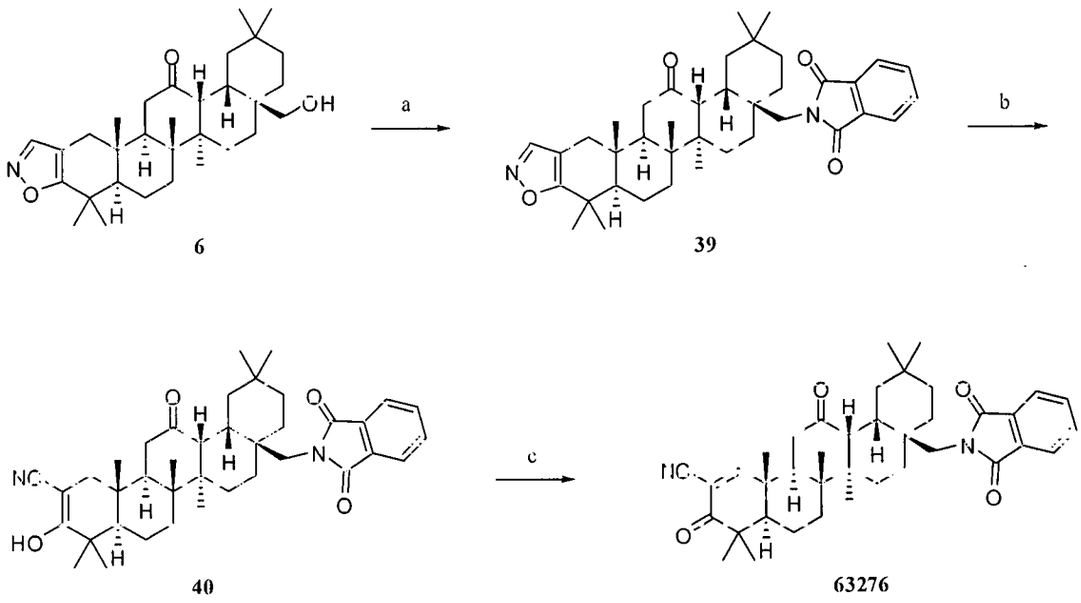
Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 15 son: (a) peryodinano de Dess-Martin, $NaHCO_3$, t.a., 1 h, 48%; (b) $CF_3CH_2NH_2$, $NaBH_3CN$, AcOH, t.a., 3 h, 85%; (c) NaOMe, 55 °C, 1 h, 74%; (d) (i) DBDMH, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 55%.

Esquema 16:



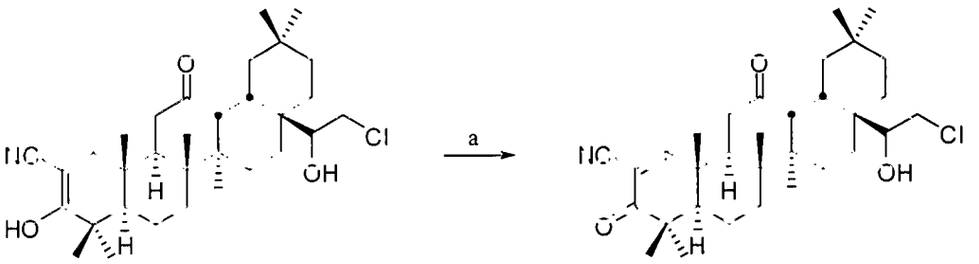
Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 16 son: (a) *m*-CPBA, t.a., 24 h, 81%; (b) (i) NaOMe, 55 °C, 3 h; (ii) HCl 1N (acuoso), t.a., 5 min, 66% (para el compuesto **37**) y 20% (para el compuesto **38**); (c) (i) DBDMH, 0 °C, 1.5 h; (ii) piridina, 55 °C, 4 h, 15% (para **63283**) y 32% (para **63284**); (d) NaH, t.a., 45 min, 43% (de **63283** a **63287**), 55% (de **63284** a **63286**).

Esquema 17:



Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 17 son: (a) *N*-(metiltio)-ftalimida, Bu_3P, benceno, t.a., 143 h, 6,5%; (b) NaOMe, 55 °C, 1,5 h; (c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 3 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 h, 30% a partir de **39**.

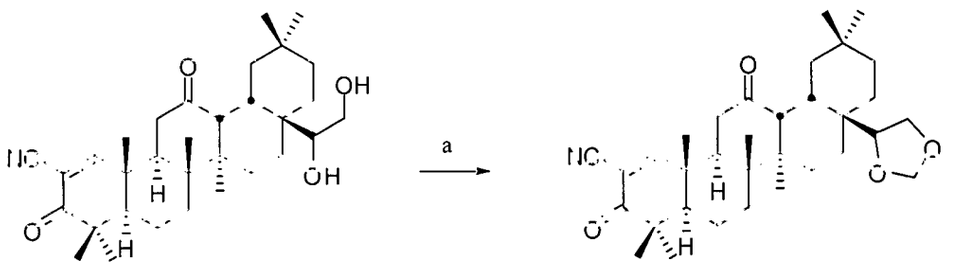
Esquema 18:



38 63282

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 18 son: (a) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1,5 h; (ii) piridina, 55 °C, 4 h, 78%.

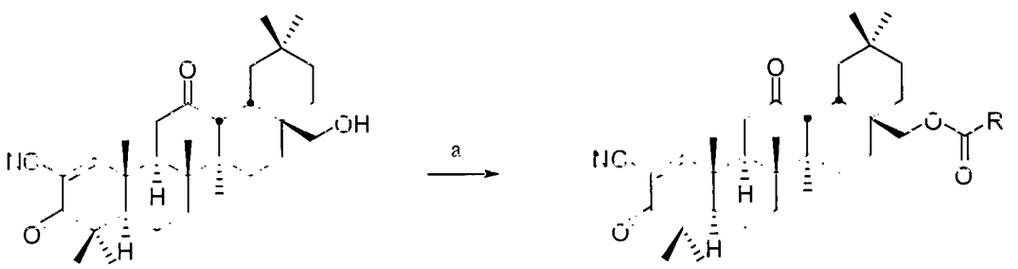
Esquema 19:



63221 63285

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 19 son: (a) paraformaldehído, TsOH, 110 °C, 1 h, 38%.

Esquema 20:



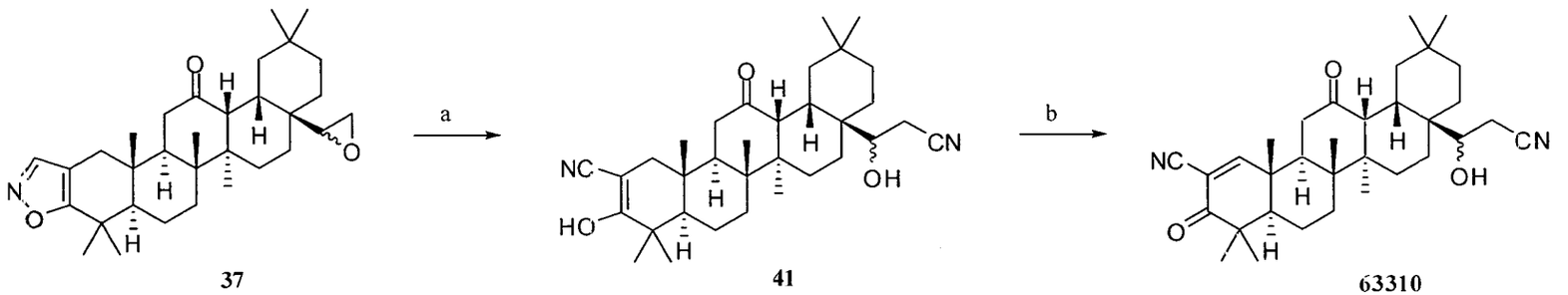
402-63

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 20 son: (a) $(RCO)_2O$, piridina, DMF, 80 °C.

Tabla 3.

Nombre del compuesto	R	Agente de acilación	Tiempo de reacción	Rendi-miento (%)
63294	CF_3	$(CF_3CO)_2O$ (1,2 eq.)	14 h	12
63297	*t*-Bu	(*t*-BuCO)$_2$O (1,2 eq.)	14 h	36
63298	Ph	$(PhCO)_2O$ (1,2 eq.)	14 h	28

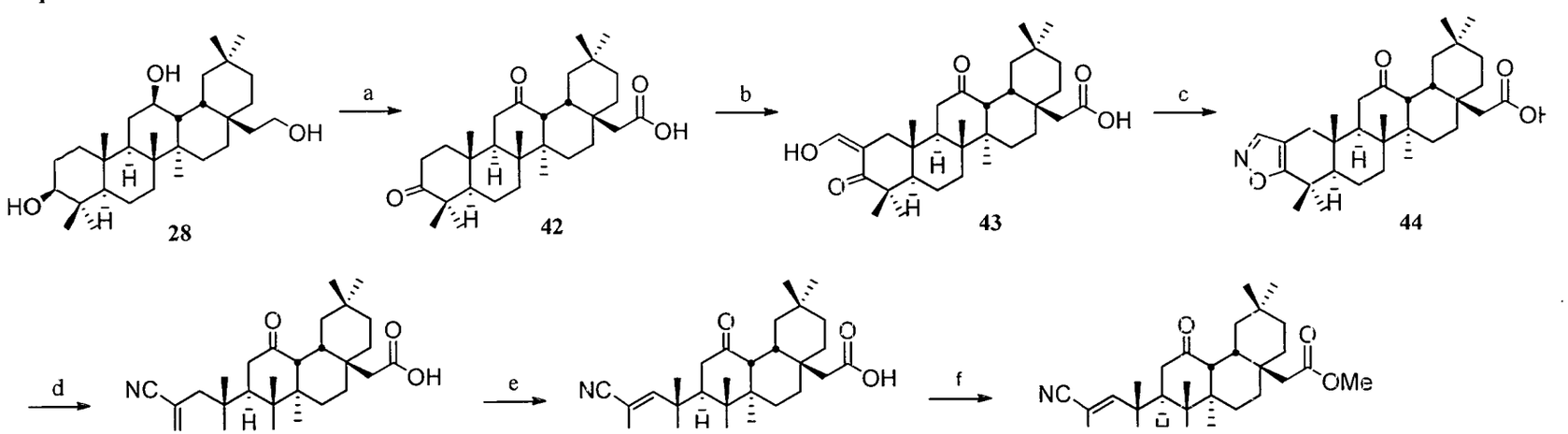
Esquema 21:



37 41 63310

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 21 son: (a) (i) NaOMe, 55 °C, 2 h; (ii) KCN, t.a., 21 h, luego 55 °C, 49 h, 35%; (b) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0 °C, 3,5 h; (ii) piridina, 55 °C, 20 h, 66 % a partir de **42**.

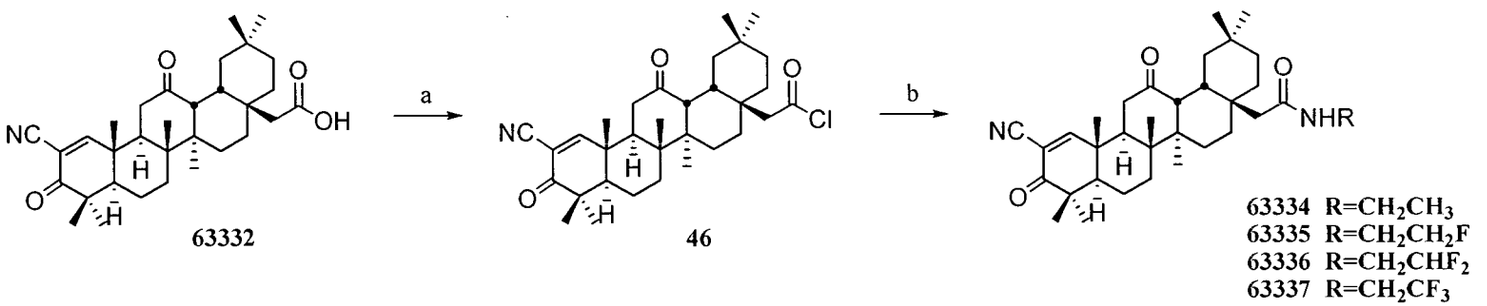
Esquema 22:



28 42 43 44

Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 22 son: (a) CrO_3, H_2SO_4/H_2O, acetona, -4 °C hasta 11 °C, 1 h, 57%; (b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, -10 °C hasta 3 °C, 1,5 h, 93%; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 54 °C, 1,5 h, 97%; (d) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2,5 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, -35 °C hasta 0 °C hasta t.a., 30 min; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 92% a partir de **45**; (f) sulfato de dimetilo, Na_2CO_3, THF, t.a., 18 h, luego 50 °C, 5 h, luego 80 °C, 3 h, 48%.

Esquema 23:


NC
O
O
OH
H
H
63332
a
NC
O
O
Cl
H
H
46
b
NC
O
O
NHR
H
H
63334 R=CH2CH3
63335 R=CH2CH2F
63336 R=CH2CHF2
63337 R=CH2CF3

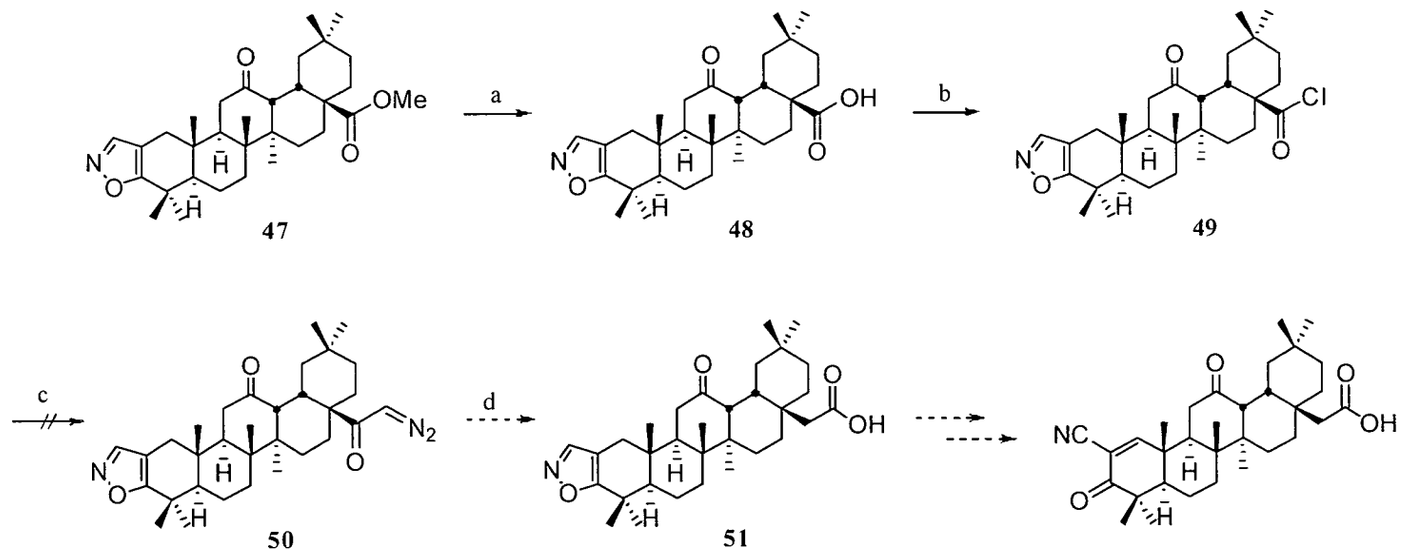
Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 23 son: (a) (i) cloruro de oxalilo, 35 °C, 20 min, cuantitativo; (b) RNH_2-HCl, Et_3N, THF, ver los detalles en la tabla 1.

Tabla 4.

ID	R	Tiempo de reacción	Temp. de reacción	Rendimiento %
63334	CH_3CH_2	40 min	t.a.	39
63335	FCH_2CH_2	40 min	t.a.	28
63336	F_2CHCH_2	40 min	t.a.	36
63337	F_3CCH_2	40 min	t.a.	39

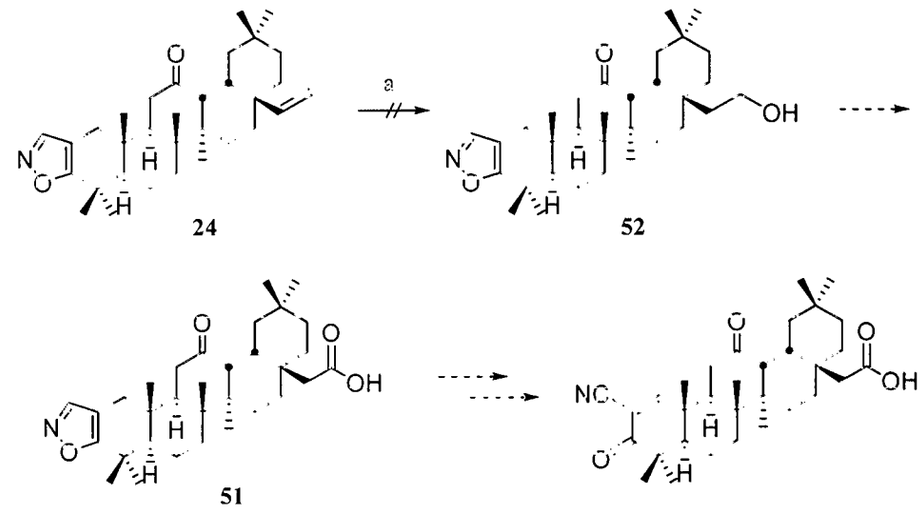
La síntesis de **63332** no es fácil y ha exigido varios enfoques diferentes antes de lograr el éxito con la síntesis (Esquema 22). La vía de síntesis usada para producir **402-54** (Esquema 3) fracasa para la síntesis de **63332** (Esquema 24). Esta vía falla cuando fracasa la conversión de **49** en la diazocetona **50**. También se intentó una síntesis alternativa, usando como materia prima la olefina **24** (Esquema 25). La hidroboración de **24** no produce el alcohol primario **52**, que es necesario, con lo cual este enfoque se desechó.

Esquema 24:



Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 24 son: (a) (i) $PhSiMe_3$, I_2, 39%; (b) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, t.a., 3 h, 93%; (c) $TMSCH_2$, Et_3N, CH_2Cl_2 o CH_3CN; (d) Ag^+, Et_3N.

Esquema 25:



Los reactivos y condiciones correspondientes al Esquema 25 son: (a) diciclohexilborano o catecolborano.

Ejemplo 3 - Caracterización de ciertos derivados del ácido oleanólico

Compuestos 2 y 3: Se agrega solución de $LiAlH_4$ (1,0 M en THF; 42 mL; 42 mmol) a una solución del compuesto **1** (5,0 g; 10,3 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. Después de mezclar durante 20 min a temperatura ambiente, se vuelve a agregar solución de $LiAlH_4$ (1,0 M en THF; 21 mL; 21 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante

1 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se agrega agua (10 mL) gota a gota, y luego se agrega HCl 1 N (acuoso) (300 mL). La mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. El residuo obtenido se mezcla con CH_2Cl_2 (200 mL). El sólido blanco que precipita se separa por filtración y se lava con CH_2Cl_2 (2 × 100 mL), obteniéndose el compuesto **3** (500 mg; 10%). Los filtrados combinados se cargan en una columna de gel de sílice y se eluye la columna con 0% a 100% EtOAc en hexanos, obteniéndose el compuesto **2** (2,60 g; 52%) y un compuesto adicional **3** (800 mg; 17%). Los compuestos **2** y **3** son ambos sólidos blancos. Compuesto **2**: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,98 (bs, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,22 (dd, 1H, J = 4,8, 11,2 Hz), 1,46-1,86 (m, 19H), 1,34 (s, 3H), 1,15-1,42 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85-1,06 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), 0,77 (s, 3H); m/z 443,3 (M-H_2O+1), 425,3 (100%, M-2×H_2O+1). Compuesto **3**: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,79 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 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-H_2O+1), 425,3 (100%, M-2×H_2O+1).

Compuesto 4: Se agrega blanqueador (NaClO al 5,25% (acuoso); 9,3 mL; 6,52 mmol) gota a gota a una solución del

compuesto **2** (1,00 g; 2,17 mmol) en AcOH (30 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 1 h, se agrega agua (300 mL). Después de mezclar durante 5 min, el precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El sólido blanco obtenido se disuelve en EtOAc y la solución se lava con solución acuosa de $NaHCO_3$, luego se seca con $MgSO_4$ y se concentra. La espuma sólida blanca obtenida se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 40% EtOAc en CH_2Cl_2) obteniéndose el compuesto **4** (830 mg; 83%): RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,51 (m, 2H), 2,67 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 2,54 (ddd, 1H, *J* = 7,2, 10,8, 18,0 Hz), 2,39 (ddd, 1H, *J* = 3,6, 7,2, 16,0 Hz), 2,28 (dd, 1H, *J* = 5,2, 16,8 Hz), 2,23 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,18 (m, 1H), 1,56-1,90 (m, 8H), 1,50 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 8H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03-1,14 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 457,3 (M+1).

Compuesto 5: Se agrega una solución de NaOMe (25% p/p en MeOH; 6,24 mL; 27,3 mmol) gota a gota a una mezcla del compuesto **4** (830 mg; 1,82 mmol) y HCO_2Et (4,40 mL; 54,6 mmol) a 0 °C, bajo N_2. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 1 h, se agrega *t*-BuOMe (50 mL). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se agrega lentamente HCl 12 N (acuoso) (2,28 mL; 27,3 mmol). La mezcla se extrae con EtOAc y los extractos combinados se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$ y se

concentran. Se obtiene el compuesto **5** bruto y se usa en el paso siguiente. Compuesto **5**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d 14,90 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,61 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 3,51 (m, 2H), 2,70 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 2,14-2,36 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02-1,92 (m, 17H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 485,3 (M+1).

Compuesto 6: Se mezclan el compuesto **5**, $NH_2OH \cdot HCl$ (190 mg; 2,73 mmol), EtOH (75 mL) y agua (10 mL) y se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h. El EtOH se elimina por evaporación y la suspensión espesa blanca que se obtiene se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 60% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **6** (662 mg; 76% a partir de **4**) en forma de un sólido blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,99 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,70 (d, 1H, 4,8 Hz), 2,23-2,39 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,97 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 1,42-1,92 (m, 10H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,12-1,40 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); m/z 482,3 (M+1).

Compuesto 7: Se agrega una solución de NaOMe (25% p/p en MeOH; 114 mL; 0,50 mmol) a una suspensión del isoxazol **6** (200 mg; 0,42 mmol) en MeOH (2,5 mL) y THF (0,25 mL). a 55 °C durante 2 h y se enfría hasta 0 °C. Se agregan

sucesivamente *t*-BuOMe (10 mL) y HCl 1 N (acuoso) (10 mL). La mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran. La espuma sólida blanca **7** (200 mg) se usa en el paso siguiente sin purificación adicional. El compuesto **7** es una mezcla de dos formas en equilibrio: la forma enólica (la principal, como se muestra en el Esquema 2) y la cetónica (en menor cantidad). En el análisis de RMN ^1H de la mezcla, los picos que se pueden identificar para la forma enólica son: (400 MHz, $CDCl_3$) d 5,88 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,67 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 482,3 (M+1).

Compuesto 402-63: Se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (52 mg; 0,18 mmol) a una solución del compuesto **7** (145 mg; 0,30 mmol) en DMF (0,70 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 2 h, se agrega piridina (73 µL; 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega EtOAc (30 mL) y la mezcla se lava con HCl 1 N (acuoso), agua, y luego se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 70% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **402-63** (115 mg; 79%) en forma de un sólido blanco: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,65 (s,

1H), 3,50 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,71 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 4,8, 16,0 Hz), 2,36 (dd, 1H, J = 13,6, 15,6 Hz), 2,21 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, J = 4,8, 13,6 Hz), 1,64-1,92 (m, 7H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10-1,35 (m, 6H), 1,05 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 480,3 (M+1).

Compuesto 402-65: Se agrega DMAP (1 mg; 0,008 mmol) a una mezcla de **402-63** (18 mg; 37,5 mmol), anhídrido acético (50 mL) y piridina (0,2 mL). Después de mezclar a temperatura ambiente durante 30 min, se agrega $NaHCO_3$ (solución acuosa) y se mezcla durante 5 min. La mezcla se extrae con EtOAc, y los extractos combinados se lavan con $NaHCO_3$ (solución acuosa), HCl 1 N (acuoso) y agua, luego se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **402-65** (13,6 mg; 70%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,63 (s, 1H), 4,13 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,86 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,44 (dd, 1H, J = 5,2, 16,0 Hz), 2,36 (dd, 1H, J = 13,2, 16,0 Hz), 2,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (dd, 1H, J = 5,2, 12,8 Hz), 1,93 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16-1,33 (m, 4H), 1,15 (s, 3H),

1,06 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 522,3 (M+1).

Compuesto 9: Una mezcla del compuesto **8** (362 mg; 0,71 mmol) y TMSI (0,11 mL; 0,77 mmol) en cloroformo (2,1 mL) se calienta en un baño de aceite a 50 °C durante 1,5 h. Se agrega una segunda porción de TMSI (0,22 mL; 1,5 mmol) y se calienta durante 4 h más. Se agrega una tercera porción de TMSI (0,33 mL; 2,32 mmol) y la solución se calienta a 50°C durante 2 h. Se agrega una cuarta porción de TMSI (1,0 mL; 7,0 mmol) y se calienta durante 1,5 h a 55 °C. Se enfría hasta temperatura ambiente y luego la solución se somete a partición entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (70 mL). Los extractos de CH_2Cl_2 se lavan con salmuera (20 mL) y se secan ($MgSO_4$). El filtrado se concentra y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20% en hexanos), obteniéndose el compuesto **9** (136 mg; 39%) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 10: Se mezcla una solución de **9** (2,20 g; 4,45 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) y cloruro de oxalilo (2 *M* en CH_2Cl_2; 12,5 mL; 25 mmol) durante 15 h a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se agrega una cantidad adicional de cloruro de oxalilo (2 *M* en CH_2Cl_2; 5,0 mL; 10 mmol) y CH_2Cl_2 (100 mL). La solución se agita durante 1 h y la mezcla se vuelve a concentrar a presión

reducida, obteniéndose el cloruro ácido del compuesto bruto, que se usa directamente en el paso siguiente. Se agrega (trimetilsilil)diazometano (2 *M* en hexanos; 6,0 mL; 12,0 mmol) a una solución del cloruro ácido en acetonitrilo (40 mL) y la mezcla se entibia hasta 50 °C. Después de 3 h, se agrega una cantidad adicional de (trimetilsilil)diazometano (2 *M* en hexanos; 3,0 mL; 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h más y luego se agrega una tercera porción de (trimetilsilil)diazometano (2 *M* en hexanos; 0,5 mL; 1,0 mmol). Al entibiar la solución a 50 °C durante 4 h no avanza más la reacción, según lo indica el análisis por TLC (EtOAc al 40% en hexanos). La solución se somete a partición con ácido cítrico 1 *M* (100 mL), y la fase cloruro de metileno se lava secuencialmente con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y salmuera (100 mL) y se seca ($MgSO_4$). El filtrado se concentra y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 40% en hexanos), obteniéndose la diazometilcetona **10** (1,78 g; rendimiento:

Compuesto 402-50: Se prepara una solución de la diazocetona **10** (498 mg; 0,963 mmol), benzoato de plata (106 mg; 0,46 mmol) y trietilamina (8,0 mL; 57 mmol) en MeOH (100 mL) y se calienta hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla de

reacción se somete a partición entre acetato de etilo (200 mL) y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (100 mL) y después la capa de acetato de etilo se lava secuencialmente con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) y se seca ($MgSO_4$). El producto bruto aislado al concentrar el filtrado se disuelve en MeOH (3 mL) y se trata gota a gota con NaOMe (solución al 30% p/p en metanol; 0,24 g; 1,33 mmol). Después de calentar la solución hasta 50 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc (50 mL) y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (50 mL). La solución se lava secuencialmente con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se seca ($MgSO_4$). El éster bruto aislado al concentrar el filtrado se usa sin purificación adicional. Se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (173 mg, 0,60 mmol) a una solución de éster en DMF (10 mL), la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Luego se agrega piridina (4,6 mL, 56,87 mmol) y la mezcla se calienta hasta 50 °C durante 7,5 h, luego hasta 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se somete a partición entre acetato de etilo (250 mL) y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (50 mL). La capa de acetato de etilo se lava secuencialmente con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) y se seca ($MgSO_4$). El filtrado se concentra y el residuo se pasa a través de un pequeño trozo de gel de sílice (~10 g) con

EtOAc (250 mL). El filtrado se concentra y el éster bruto se purifica en placas de cromatografía en placa delgada (TLC) preparativa de fase inversa, obteniéndose **402-50** (44 mg; rendimiento: 8%) en forma de un sólido blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d *8,05* (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,04 (br d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 2,52 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 2,32 (m, 1H), 2,27 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 1,04-1,96 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 520,44 (M+1), 561,39 (M+1+CH_3CN).

Compuesto 402-54: Se agrega hidróxido de litio monohidrato (138 mg, 3,3 mmol) A una solución de **402-50** (26 mg, 0,05 mmol) en 3:1 MeOH:H_2O (6 mL), la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 15 h, luego hasta 50 °C durante 4 h. La solución se somete a partición entre EtOAc (75 mL) y HCl 1 M (25 mL), y luego la fase orgánica de acetato de etilo se lava secuencialmente con agua (25 mL) y salmuera (25 mL) y se seca ($MgSO_4$). El producto bruto aislado al concentrar el filtrado se somete a cromatografía preparativa (TLC), obteniéndose **402-54** (13 mg; rendimiento: 52%) en forma de un sólido amarillo claro: ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d *8,05* (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,04 (br d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 2,54 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 2,37 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz), 1,12-2,02 (m, 15H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H),

1,19 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 506,38 (M+1), 547,43 (M+1+CH_3CN).

Compuesto 63239: Se agrega una solución de $(EtO)_2POCl$ (7,2 mL; 50 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a una solución de **402-63** (24,0 mg; 50 mmol) y Et_3N (0,5 mL) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a temperatura ambiente. La reacción se mezcla durante 5,5 h a temperatura ambiente. Se agrega otra porción de $(EtO)_2POCl$ (72 mL; 500 mmol) y la reacción se mezcla durante 88,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (30 mL), luego la reacción se detiene con H_2O (10 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 40% a 50% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63239** (10,6 mg; 34 %) en forma de una espuma blanca: RMN ^1H (400 MHz, CDCl3) ä 7,64 (1H, s), 4,20-4,31 (1H, m), 3,98-4,15 (4H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,31-2,50 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 1,72-2,04 (5H, m), 1,56-1,72 (5H, m), 1,43-1,56 (2H, m), 1,27-1,41 (7H, m), 1,02-1,26 (3H, m), 1,28 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,15 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,90 (3H, s); m/z 616,3 (M+1).

Compuesto 11: Se agrega tributilfosfina (238 mL; 900 mmol) a una suspensión mezclada de N-(feniltio)-ftalimida (228 mg; 900 mmol) en benceno (2,5 mL) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min, formándose una solución transparente de color amarillo claro. Esta solución se agrega a una solución mezclada de **6** (204,5 mg; 425 mmol) en benceno (5,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 h. Luego la mezcla de reacción se carga directamente en una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía en columna (0% a 10% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose **11** (103,3 mg; 42%) en forma de una espuma amarilla pálida.

Compuesto 12a: Se agrega una solución de Oxone (34,6 mg; 56 mmol) en H_2O (5,0 mL) a una solución de **11** (53,0 mg; 92,4 mmol) en EtOH (5,0 mL) a 0 °C. La reacción se mezcla a 0°C durante 1,5 h, luego se mezcla a temperatura ambiente durante 27 h. Se agrega CH_3CN (5,0 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 42 h, y los disolventes orgánicos se eliminan a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluye con agua (5,0 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 × 20,0 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 20% a 40% EtOAc en hexanos), obteniéndose **12a** (35,5 mg; 65%, diastereoisómero principal) en forma de una espuma blanca.

Compuesto 63255: Luego se utiliza el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir de **6** (Esquema **2**), para convertir el compuesto **12a** (35 mg; 59 mmol) en **63255** (22,4 mg; 64%) en forma de una espuma amarilla pálida: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) ä 7,62 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 3H), 3,19 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H, *J* = 16,8, 4,4 Hz), 2,23 (dd, 1H, *J* = 16,4, 13,2 Hz), 1,94-2,10 (m, 3H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,38-1,74 (m, 9H), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); m/z 588,3 (M+1).

Compuesto 12b: Se agrega una solución de Oxone (34,6 mg; 56 mmol) en H_2O (5,0 mL) a una solución del compuesto **11** (53,0 mg; 92,4 mmol) en EtOH (5,0 mL) a 0 °C. La reacción se mezcla a 0°C durante 1,5 h, luego se mezcla a temperatura ambiente durante 26,5 h. Se agrega CH_3CN (5,0 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 42 h, y los disolventes orgánicos se eliminan a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluye con agua (5,0 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 20% a 40% EtOAc en hexanos), seguida de una segunda cromatografía en columna

(gel de sílice, 0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose **12b** (5,2 mg; 9,5%; diastereoisómero menor) en forma de una espuma blanca.

Compuesto 63288: Se utiliza el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir de **6** para convertir el compuesto **12b** (5,2 mg; 8,8 mmol) en **63288** (2,4 mg; 46%) en forma de una espuma blanca: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) ä 7,66 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,36-2,53 (m, 3H), 2,07-2,24 (m, 3H), 1,84-2,06 (m, 3H), 0,96-1,78 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), m/z 588,3 (M+1).

Compuesto 13: Se agrega una solución de Oxone (270,8 mg; 438 □mol) en H_2O (1,0 mL) a una solución de **11** (50,3 mg; 87,7 □mol) en EtOH-**CH_3CN** (1:1 v/v; 6,0 mL) a temperatura ambiente. La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 24 h y los disolventes orgánicos se eliminan a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluye con agua (15,0 mL) y se extrae con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **13** (48,5 mg; 91,3%) en forma de un sólido incoloro.

Compuesto 63266: Luego se utiliza el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir de **6** (Esquema **2**) para convertir el compuesto **13** (48 mg; 79 □mol) en **63266** (8,5 mg; 17,6% a partir de **8**) en forma de una espuma amarilla pálida; RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 77,86-7,94 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 3,18 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 3,11 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 2,64 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,32-2,54 (2H, m), 2,14-2,32 (2H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 1,42-1,88 (9H, m), 1,19-1,40 (2H, m), 1,23-1,37 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,16 (6H, s), 1,00 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,90 (3H, s); m/z 604,3 (M+1).

Compuesto 16: Se agregan secuencialmente cloruro de oxalilo (1,54 mL; 18,19 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una solución del compuesto **15** (2,85 g; 6,07 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente y se mezcla durante 2 h. Después de eliminar el disolvente por evaporación, se obtiene el cloruro ácido bruto en forma de una espuma sólida blanca, que luego se disuelve en THF (60 mL) y se trata con NH_3 (2,0 M en MeOH; 30 mL) a 0 °C. La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y luego el disolvente se elimina por evaporación. El residuo se disuelve en EtOAc, se transfiere a un embudo de separación y se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se purifica por

cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **16** (2,70 g; rendimiento: 94%) en forma de una espuma sólida amarilla: m/z 470,3 (M+1).

Compuesto 17: Se agrega LAH (2,0 M en THF; 17,2 mL; 34,4 mmol) a una solución del compuesto **16** (2,70 g; 5,76 mmol) en THF (115 mL) a t.a. La reacción se calienta a reflujo durante 4 h y luego se enfría hasta 0 °C. Se agregan EtOAc (10 mL) y agua (5 mL) en forma secuencial, lentamente para detener la reacción. La mezcla obtenida se calienta a reflujo durante 5 min y luego se filtra a través de una almohadilla de Celite. El Celite se lava con una cantidad adicional de THF caliente. Los filtrados combinados se concentran, obteniéndose el producto **17** (2,69 g) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **17** es una mezcla de epímeros en C3 y C12, todos con m/z 460,3 (M+1).

Compuesto 18: Se agrega $(Boc)_2O$ (1,61 mL; 7,02 mmol) a una mezcla del compuesto **17** (2,69 g; 5,86 mmol), $NaHCO_3$ (3,20 g; 38,09 mmol), agua (12 mL) y THF (59 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar a t.a. durante 4 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se transfiere a un embudo de separación y se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 60% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **18** (1,96 g; rendimiento:

60%) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **18** es una mezcla de epímeros en C3 y C12, todos con m/z 468,3 ($M-C_4H_8-2\times H_2O+1$).

Compuesto 19: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **4** a partir del compuesto **3**, se produce el compuesto **19** (680 mg; rendimiento: 94%) a partir del compuesto **18** (725 mg; 1,30 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 500,3 ($M-C_4H_8+1$), 456,3 (M-Boc+1+1).

Compuesto 20: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** a partir del compuesto **4**, se produce el compuesto **20** (545 mg; rendimiento: 75%) a partir del compuesto **19** (700 mg; 1,26 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 581,4 (M+1).

Compuesto 63253: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir del compuesto **6**, se sintetiza el producto **63253** (460 mg; rendimiento: 84%) a partir del compuesto **20** (545 mg; 0,94 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 523,3 ($M-C_4H_8+1$), 479,3 (M-Boc+1+1).

Compuesto 63214: Se agrega CF_3CO_2H (2,98 mL; 38,7 mmol) a una solución del compuesto **63253** (458 mg; 0,79 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a 0 °C. Después de mezclar la reacción a 0 °C durante 4 h, se elimina el disolvente por evaporación. El residuo se disuelve en EtOAc, se transfiere a un embudo de separación y se lava con solución acuosa de $NaHCO_3$. La fase

orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora, obteniéndose el producto **63214** en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,63 (s, 1H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,52 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz), 2,45 (dd, 1H, *J* = 5,2, 16,8 Hz), 2,35 (dd, 1H, *J* = 12,8, 16,4 Hz), 2,09 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H, *J* = 5,2, 12,8 Hz), 1,49-1,87 (m, 13H), 1,21 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06-1,33 (m, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 479,3 (M+1).

Procedimiento general para sintetizar derivados del Compuesto 63214: Se agrega RX a una solución del compuesto **63214** y la base en el disolvente. (Ver los detalles en la tabla 1). Después de mezclar durante el tiempo indicado en la tabla 1, se agrega EtOAc. La mezcla luego se transfiere a un embudo de separación, que se lava con solución acuosa de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto deseado.

Compuesto 63218: espuma sólida blanca; RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) □ 7,65 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,73 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,63 (s, 2H), 2,47 (dd, 1H, *J* = 5,0, 16,5 Hz), 2,38 (dd, 1H, *J* = 13,5, 16,5 Hz), 2,16 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, *J* = 5,0, 13,0 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 3H),

1,04-1,12 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 518,3 (M+1).

Compuesto 63220: espuma sólida blanca; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,63 (s, 1H), 4,28 (dd, 1H, *J* = 6,4, 7,6 Hz), 3,16 (dd, 1H, *J* = 8,0, 12,8 Hz), 2,95 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,33-2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H, *J* = 4,8, 12,4 Hz), 1,78-1,94 (m, 3H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,46-1,54 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13-1,20 (m, 2H),1,05 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 557,3 (M+1).

Compuesto 63226: espuma sólida blanca; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,63 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H, *J* = 7,2, 13,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,6 Hz), 2,93 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,36-2,47 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 6H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,19-1,34 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,90 (s, 6H); m/z 575,3 (M+1).

Compuesto 63232: espuma sólida blanca; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,63 (s, 1H), 5,96 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,56 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,40 (d, 3H, *J* = 0,8 Hz), 2,38-2,51 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,40-1,69 (m, 8H), 1,30 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10

(m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 574,4 (M+1).

Compuesto 63233: espuma sólida blanca; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,64 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 2,67 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,61 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,44 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,41 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,34 (dd, 1H, J = 13,2, 16,4 Hz), 2,10 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H, J = 5,2, 12,8 Hz), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 5H), 1,44-1,59 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13-1,33 (m, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 575,4 (M+1).

Compuesto 21: Se agregan TEMPO (27 mg × 4; 0,17 mmol × 4) y $IPh(OAc)_2$ (563 mg × 4; 1,74 mmol × 4) a una suspensión espesa blanca del compuesto **3** (725 mg; 1,59 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) y agua (0,1 mL) a las 0 h, 2 h, 24 h y 48 h, a temperatura ambiente. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 72 h (tiempo de reacción total), la mezcla de reacción se transforma en una solución transparente rosada, que luego se transfiere a un embudo de separación y se lava con solución acuosa de Na_2SO_3. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 75% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **21** (560 mg; 77%) en forma de un sólido blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$)

□ 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, 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 ($M-H_2O+1$), 423,3 ($M-2\times H_2O+1$).

Compuesto 22: Se agrega bromuro de metiltrifenilfosfonio (390 mg; 1,09 mmol) a una suspensión de KO*t*-Bu (100 mg; 0,89 mmol) en THF (2,5 mL). La suspensión espesa amarilla que resulta se mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agrega a la reacción una solución del compuesto **21** (100 mg; 0,22 mmol) en THF (2,5 mL); la jeringa de adición se lava con THF (~0,5 mL) y el líquido de lavado se agrega a la reacción. La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 14 h (mediante TLC se indica que la reacción se completa en 1 h). La mezcla de reacción se extrae con EtOAc (~100 mL) y se lava con agua (~50 mL) y salmuera (~50 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El aceite amarillo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 60% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **22** (95 mg; rendimiento: 95%) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 23: Se agregan acetato de sodio (81 mg; 0,99 mmol) y PCC (160 mg; 0,74 mmol) a una solución del compuesto **22** (113 mg; 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La

reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se agregan hexanos:EtOAc 1:1 (~20 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5 min y luego se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice. El gel de sílice se lava bien con una cantidad adicional de hexanos:EtOAc 1:1. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **23** (97 mg; rendimiento: 87%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 453,3.

Compuesto 24: El compuesto **23** (643 mg; 1,42 mmol) se suspende en formiato de etilo (3,43 mL; 42,64 mmol) y se enfría hasta 0 °C. Se agrega metóxido de sodio (25 % p/p en MeOH) (4,88 mL; 21,34 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se mezcla a t.a. durante 1,5 h y luego se enfría hasta 0 °C. Se agregan secuencialmente EtOH (22 mL) y HCl 12 N (acuoso) (1,79 mL; 21,48 mmol) y después se agregan NH_2OH-HCl (198 mg; 2,85 mmol) y agua (1,1 mL). La mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 3 h. El EtOH se elimina por evaporación y el residuo se extrae con EtOAc y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **24** (613 mg; rendimiento: 90%) en forma de un sólido cristalino blanco: m/z 478,3 (M+1).

Compuesto 25: Se agrega una solución de NaOMe (25% p/p en MeOH; 0,13 mL; 0,56 mmol) a una suspensión del isoxazol **24** (200 mg; 0,42 mmol) en MeOH (4 mL) y THF (1 mL). a 55 °C durante 2 h y se enfría hasta 0 °C. Se agregan sucesivamente *t*-BuOMe (10 mL) y HCl 1 N (acuoso) (1 mL). La mezcla se extrae con EtOAc y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose la cianocetona **25** impura (200 mg; rendimiento: 100%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 478,3 (M+1).

Compuesto 63213: Se agrega DDQ (100 mg, 0,44 mmol) en benceno (2 mL) a una solución en reflujo de la cianocetona bruta **25** (200 mg, 0,42 mmol) en benceno (6 mL) a lo largo de 30 min. Después de agregar el DDQ, la reacción se mantiene en reflujo durante 1 h más, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa de $NaHCO_3$, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose una mezcla del producto **63213** y compuesto **25** no alterado (154 mg), en forma de una espuma sólida blanca, que luego se disuelve en piridina (1 mL) y se trata con Ac_2O (0,2 mL) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se agrega solución acuosa de $NaHCO_3$ y se mezcla durante

5 min. El producto bruto se transfiere a un embudo de separación y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl 1 N (acuoso) y agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63213** (67 mg; rendimiento: 34%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,63 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H, *J* = 11,2, 18,0 Hz), 5,09 (dd, 1H, *J* = 0,8, 11,2 Hz), 5,00 (dd, 1H, *J* = 0,8, 18,0 Hz), 2,77 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 2,43 (dd, 1H, *J* = 4,8, 16,4 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 12,8, 16,4 Hz), 2,24 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 4H), 1,24-1,36 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,95 (s, 6H), 0,90 (s, 3H); m/z 476,3 (M+1).

Compuesto 26: Se agrega OsO_4 (0,1 M en *t*-BuOH; 0,30 mL; 0,01 mmol) a una solución del compuesto **24** (145 mg; 0,30 mmol) y NMO (142 mg; 1,21 mmol) en THF (3,0 mL) y agua (0,3 mL) a t.a. Después de mezclar la reacción durante 24 h, se agrega EtOAc. La mezcla se transfiere a un embudo de separación y se lava con solución acuosa de Na_2SO_3 y agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (0% a 80% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **25** (123 mg;

rendimiento: 79%) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **26** es una mezcla de dos epímeros en C28, ambos con: m/z 512,3 (M+1).

Compuesto 27: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** a partir del compuesto **5**, se produce el compuesto **27** (157 mg; rendimiento: 100%) a partir del compuesto **26** (156 mg; 0,30 mmol) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **27** es una mezcla de dos epímeros en C28 e isómeros cetona-enol en el anillo A. Los cuatro isómeros tienen: m/z 494,3 (M-18+1).

Compuestos 63221 y **63224**: Se agrega una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (57 mg; 0,20 mmol) en DMF (0,5 mL) a una solución del compuesto **27** (157 mg; 0,30 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se mezcla a t.a. durante 2 h, y luego se agrega piridina (74 pL; 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 55 °C durante 16 h y luego se enfría hasta t.a. Se agrega EtOAc y la mezcla se transfiere a un embudo de separación, se lava con HCl 1 N (acuoso), agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos), obteniéndose **63221** (67 mg; rendimiento: 42%) y **63224** (29 mg; rendimiento: 18%), ambos en forma de sólidos blancos.

282

Compuesto 63221 (mezcla 1,2:1 de los epímeros en C28): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,66 (s, 0,55H), 7,65 (s, 0,45H), 3,97 (m, 1,1H), 3,76 (m, 0,9H), 3,68 (t, 0,45H, *J* = 9,6 Hz), 3,58 (t, 0,55H, *J* = 10,0 Hz), 2,86 (d, 0,55H, *J* = 4,4 Hz), 2,73 (d, 0,45H, *J* = 4,0 Hz), 2,66 (m, 0,55H), 2,33-2,52 (m, 4H), 2,16 (m, 0,45H), 0,92-2,05 (m, 16H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 1,35H), 0,91 (s, 1,35H), 0,90 (s, 1,65H), 0,89 (s, 1,65H); m/z 492,3 (M-18+1); 492,3 (M-18+1).

Compuesto 63224: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) □ 7,71 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,71 (ddd, 1H, *J* = 4,0, 8,0, 12,0 Hz), 3,61 (dd, 1H, *J* = 3,5, 9,0 Hz), 2,95 (dd, 1H, *J* = 14,0, 14,5 Hz), 2,40 (dd, 1H, *J* = 3,0, 14,0 Hz), 2,33 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,0 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (dd, 1H, *J* = 3,0, 14,0 Hz), 1,48 (s, 3H), 1,29-1,75 (m, 11H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10-1,24 (m, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 508,3 (M+1), 490,3 (M-18+1).

Compuesto 63225: Se agrega Et_3N (15,2 □L) a una solución de **63214** (35,8 mg; 75 □mol) en CH_2Cl_2 (3,0 mL) y luego se agrega $CF_3CH_2SO_2Cl$ (11,1 □L; 100,4 □mol) a 0 °C. La reacción se mezcla durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (30 mL), luego la reacción se detiene con $NaHCO_3$ (5 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra,

obteniéndose el producto bruto **63225** (56,4 mg). El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 10% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63225** (29,4 mg; 53%) en forma de una espuma blanca: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,65 (1H, s), 4,71 (1H, dd, *J* = 7,6, 5,6 Hz), 3,81 (2H, q, *J* = 9,2 Hz), 3,23 (1H, dd, *J* = 12,8, 8,0 Hz), 2,97 (1H, d, *J* = 12,8, 5,2 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,30-2,52 (2H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 1,76-1,96 (3H, m), 1,60-1,73 (3H, m), 1,44-1,56 (3H, m), 1,18-1,41 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,02-1,15 (2H, m), 0,99 (3H, s), 0,92 (3H, s), 0,91 (3H, s); m/z 625,3 (M+1).

Compuesto 63228: Se agrega $CF_3SO_3CH_3$ (18,1 □L; 162 □mol) a una solución del compuesto **402-63** (43,2 mg; 90 □mol) y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (37,8 mg; 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a temperatura ambiente. La reacción se mezcla durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (50 mL), luego la reacción se detiene con HCl (1 N; 5 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 10% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose **63228** (29,3 mg; 66%) en forma de un sólido blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,65 (1H, s), 3,31 (3H, s), 3,19 (2H, q, *J* = 8,8 Hz), 2,76

(1H, d, J = 4,4 Hz), 2,30-2,50 (2H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,02 (1H, dd, J = 12,8, 5,2 Hz), 1,60-1,90 (7H, m), 1,45-1,56 (2H, m), 1,06-1,32 (5H, m), 1,24 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,16 (3H, s), 0,97-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,88 (3H, s); m/z 494,3 (M+1).

Compuesto 28: Se agrega BH_3-THF (1,0 M in THF, 1,80 mL, 1.80 mmol) a una solución de compuesto **22** (165 mg; 0,36 mmol) en THF (7.2 mL) a 0 °C. La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y luego se vuelve a enfriar hasta 0 °C. Se agrega agua (0,60 mL) cuidadosamente, y luego se agrega NaOH 3 N (acuoso) (1,20 mL) y H_2O_2 al 30% (acuoso) (1.20 mL). La mezcla de reacción obtenida se agita a t.a. durante 14 h y luego se transfiere a un embudo de separación y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 20% a 100% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **2** (148 mg; rendimiento: 86%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 439,3 (M-2×18+1).

Compuesto 29: Se agrega TBSCl (51 mg; 0,34 mmol) a una solución del compuesto **28** (133 mg; 0,28 mmol) e imidazol (38 mg; 0,56 mmol) en DMF (2,7 mL) a 0 °C. Después de mezclar a 0 °C durante 10 min, la reacción se detiene con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se mezcla durante 30 min. La mezcla luego

285

se transfiere a un embudo de separación y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 40% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **29** (122 mg; rendimiento: 69%) en forma de una espuma sólida blanca.

Compuesto 30: Se agregan secuencialmente NMO (66 mg; 0,56 mmol) y TPAP (10 mg; 0,028 mmol) a una mezcla del compuesto **29** (110 mg; 0,19 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (110 mg) en CH_2Cl_2 (3,7 mL) a t.a. La reacción se mezcla a t.a. durante 1 h, luego se agrega solución acuosa de Na_2SO_3 y se mezcla durante 5 min. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celite y se usa una cantidad adicional de CH_2Cl_2 para lavar el Celite. El filtrado se transfiere a un embudo de separación, se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **30** (105 mg; rendimiento: 95%) en forma de una espuma sólida blanca.

Compuesto 31: Se agrega LDA (1,0 M en THF, 0,264 mL, 0,264 mmol) a una solución de compuesto **30** (103 mg; 0,18 mmol) en THF (1.76 mL) a -78 °C. Después de mezclar durante 30 min, se agrega TsCN (64 mg; 0,35 mmol) en THF (0.5 mL), y la mezcla se agita durante 2 h más. La reacción se

detiene con solución acuosa de NH_4Cl y luego se entibia hasta temperatura ambiente. El producto bruto se extrae con EtOAc y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 10% EtOAc en hexanos), y el producto obtenido se disuelve en THF (1,0 mL), que luego se trata con HCl 3 N (acuoso) (0.33 mL, 0.99 mmol) a t.a. La mezcla se agita durante 20 min, y luego se agrega EtOAc. La mezcla se transfiere a un embudo de separación y se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 70% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **31** (43 mg; rendimiento: 49%) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **31** es una mezcla de isómeros cetona-enol del anillo A, y ambos isómeros tienen m/z 496,3 (M+1).

Compuesto 63231: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir del compuesto **7**, se sintetiza el producto **63231** (22 mg; rendimiento: 51%) a partir del compuesto **31** (43 mg; 0,087 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,65 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,88 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 2,46 (dd, 1H, *J* = 5,2, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, *J* = 12,8, 16,4 Hz), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,78-1,96 (m, 2H), 1,50-1,77 (m, 10H), 1,30 (m, 1H),

1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13-1,23 (m, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 494,3 (M+1).

Compuesto 63235: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir del compuesto **6** (Esquema **2**), se sintetiza el producto **63235** (8,6 mg; 35% a partir de **11**) a partir del compuesto **11** (25 mg; 44 □mol) en forma de una espuma blanca: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,61 (1H, s), 7,37-7,45 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 3,06 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 2,87 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 2,29-2,46 (3H, m), 1,76-2,16 (5H, m), 1,54-1,73 (6H, m), 1,16-1,53 (6H, m), 1,21 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,90 (3H, s), LC-MS (perfil MS, ESI); m/z 572,3 (M+1).

Compuesto 63269: Se agrega $POCl_3$ (68 □L; 75 □mol) a una solución de **402-63** (36,0 mg; 75 □mol), piridina (48,2 □L; 0,6 mmol) y 4-DMAP (9,2 mg; 75 □mol) en THF (0,5 mL) a 0 °C. La reacción se mezcla durante 2 h a 0 °C y luego durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con THF (2,5 mL) y HCl 1 N (acuoso) (3,0 mL) y luego se mezcla durante 23 h a temperatura ambiente. Las sustancias orgánicas volátiles se eliminan al vacío. La mezcla restante se diluye con agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (2 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lava con HCl 1 N (acuoso) y

salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto **63269**. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 5% a 10% a 35% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **63269** (20,0 mg; 48%) en forma de un sólido blanco: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 2,98 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,65-2,02 (m, 7H), 1,45-1,64 (m, 2H), 0,97-1,40 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 558,3 (M+1).

Compuesto 33: Se agregan secuencialmente $NaHCO_3$ (87 mg; 1,04 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (110 mg; 0,26 mmol) a una solución del compuesto **6** (50 mg; 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 1 h, la reacción se detiene con solución acuosa de Na_2SO_3 y se mezcla durante 5 min. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc, y los extractos combinados de EtOAc se lavan con $NaHCO_3$ (solución acuosa) y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 25% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **33** (24 mg; rendimiento: 48%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 480,3 (M+1).

289

Compuesto 34: Se agrega $CF_3CH_2NH_2$ (36 µL; 0,46 mmol) a una solución del compuesto **33** (22 mg; 0,046 mmol) en MeOH (0,4 mL) y THF (0,4 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 1 h, se agrega AcOH (26 µL; 0,46 mmol). Después de 5 min más, se agrega $NaBH_3CN$ (43 mg; 0,68 mmol) en MeOH (0,2 mL). La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y luego la reacción se detiene con solución acuosa de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc y los extractos de EtOAc combinados se lavan con agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **34** (22 mg; rendimiento: 85%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 563,3 (M+1).

Compuesto 35: Se agrega NaOMe (solución al 25% p/p en MeOH; 18 µL; 0,079 mmol) a una solución del compuesto **34** (22 mg; 0,039 mmol) en MeOH (0,2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se caliente hasta 55 °C y se mezcla durante 1 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se agregan t-BuOMe y HCl 1 N (acuoso), y la mezcla se agita durante 5 min. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación, que se extrae con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna

(gel de sílice, 0% a 25% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **35** (16 mg; rendimiento: 74%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 563,3 (M+1). El compuesto **35** es una mezcla isomérica en C3 de formas cetónicas y enólicas.

Compuesto 63273: Se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4,2 mg; 0,015 mmol) a una solución del compuesto **35** (16 mg; 0,028 mmol) en DMF (0,3 mL) a 0 °C, y la reacción se mezcla a 0 °C durante 1 h. Luego se agrega piridina (7,0 µL; 0,087 mmol) y la mezcla se calienta hasta 55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación, que se lava con solución acuosa de Na_2SO_3 y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por placa TLC preparativa (gel de sílice, que se eluye con EtOAc al 28% en hexanos), obteniéndose el producto **63273** (9 mg; rendimiento: 55%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 561.3 (M+1); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ *7,66 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,70 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,67 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,59 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 13,2, 16,4 Hz), 2,14 (m, 1H), 2,03 (dd, 1H, J = 5,2, 13,2 Hz), 1,48-1,88 (m, 11H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14-1,30 (m,*

3H), 0,99 (s, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto 36: Se agrega *m*-CPBA (77%; 299 mg; 1,34 mmol) a una solución del compuesto **24** (213 mg; 0,045 mmol) en CH_2Cl_2 (4,5 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 24 h, la reacción se detiene con solución acuosa de Na_2SO_3. Después de mezclar durante 10 min, la mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación, que se extrae con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavan con solución acuosa de $NaHCO_3$, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 20% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **36** (179 mg; rendimiento: 81%) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **36** es una mezcla de epímeros en C28 en relación 2,8:1, ambos con m/z 494,3 (M+1).

Compuesto 37 y **compuesto 38:** Se agrega NaOMe (solución al 25% p/p en MeOH; 100 µL; 0,44 mmol) a una solución del compuesto **36** (179 mg; 0,36 mmol) en MeOH (3,6 mL) y THF (0,72 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calienta hasta 55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se agregan t-BuOMe y HCl 1 N (acuoso). Después de mezclar a temperatura ambiente durante 5 min más, la mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación, que se extrae con

EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 25% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **37** (118 mg; rendimiento: 66%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 494,3 (M+1). El compuesto **37** es una mezcla isomérica en C3 de formas cetónicas y enólicas de los epóxidos epiméricos en C28. También se obtiene de la columna el compuesto **38** (38 mg; rendimiento: 20%) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 530,2, 532,3 (M+1, isómeros isotópicos). El compuesto **38** es una mezcla isomérica en C3 de formas cetónicas y enólicas. La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

Compuestos 63283 *y* ***63284:*** Se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (34,2 mg; 0,12 mmol) en DMF (0,4 mL) a una solución del compuesto **37** (118 mg; 0,24 mmol) en DMF (2,0 mL) a 0 °C. Después de mezclar a 0 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se trata con piridina (58 µL; 0,72 mmol) y se calienta hasta 55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación, que se lava con solución acuosa de Na_2SO_3, HCl 1 N (acuoso) y agua. Los extractos orgánicos se separan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por

cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 10% EtOAc en CH_2Cl_2), obteniéndose el producto **63283** (20 mg; rendimiento: 15%) y **63284** (44 mg; rendimiento: 32%), ambos en forma de espuma sólida blanca.

Compuesto 63283: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H, J = 1,6, 10,4 Hz), 3,52 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,66 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,02 (dd, 1H, J = 4,8, 12,8 Hz), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,36-1,52 (m, 4H), 1,24-1,32 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 572,3, 574,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

Compuesto 63284: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H, J = 1,6, 10,4 Hz), 3,42 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,47 (dd, 1H, J = 4,8, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,18 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18-1,27 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,01-1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); m/z 572,3, 574,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

294

Compuesto 63287: Se agrega THF a una mezcla de NaH (10 mg; 0,25 mmol) y **63283** (19 mg; 0,033 mmol) a temperatura ambiente. Después de mezclar durante 50 min, la reacción se trata con agua (1 gota). Luego de 5 min más, la reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación, que se lava con agua. El extracto orgánico se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por placa TLC preparativa (gel de sílice, que se eluye con EtOAc al 7% en CH_2Cl_2), obteniéndose el producto **63287** (7 mg; rendimiento: 43%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 3,02 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 2,8, 3,6 Hz), 2,62 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H, J = 5,6, 12,4 Hz), 1,44-1,80 (m, 8H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,32 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86-0,94 (m, 2H); m/z 492,3 (M+1). La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

Compuesto 63286: Con una jeringa, se agrega el compuesto **63284** (36 mg; 0,063 mmol) en THF (0,5 mL) a una suspensión de NaH (10 mg; 0,25 mmol) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente. Se usa una cantidad adicional de THF (0,5 mL) para lavar la jeringa y el líquido de lavado se agrega a la mezcla de reacción. Después de mezclar durante

45 min, la reacción se trata con CH_2Cl_2 (5 mL) y agua (0,2 mL) y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto obtenido es una mezcla ~1:1 de los compuestos **63284** y **63286**, que se vuelve a someter a las condiciones de reacción descritas más arriba. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se trata con agua (1 gota). Luego de 5 min más, la reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación, que se lava con agua. El extracto orgánico se separa, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 7% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63286** (17 mg; rendimiento: 55%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,86 (dd, 1H, J = 3,2, 4,0 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 3,2, 4,4 Hz), 2,63 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 2,32-2,46 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,48-1,56 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13-1,31 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 6H); m/z 492,3 (M+1). La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

Compuesto 39: Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **11** a partir del compuesto **6** (Esquema **5**), se produce el compuesto **12** (4,0 mg; 6,5%) a partir del compuesto **6** (49 mg; 101 □mol) en forma de un sólido blanco. Condiciones de purificación: 2 × cromatografía en columna (1.ª: gel de sílice, 0% a 10% a 100% EtOAc en hexanos; 2.ª: gel de sílice, 0% a 15% a 25% EtOAc en hexanos), seguidas de TLC preparativa (placa de gel de sílice, EtOAc/hexanos/Et_3N = 1/4/0,1); m/z 611,4 (M+1).

Compuesto 63276: Se utiliza el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir de **6** (Esquema **2**) para sintetizar el producto **63276** (1,2 mg; 30%) a partir del compuesto **39** (4 mg; 6,5 □mol) en forma de una espuma blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,87 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 3,59 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 3,46 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 2,42-2,58 (m, 2H), 1,88-2,28 (m, 6H), 0,80-1,76 (m, 11 H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); m/z 609,3 (M+1).

Compuesto 63282: Se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10,4 mg; 0,036 mmol) a una solución del compuesto **38** (36 mg; 0,068 mmol) en DMF (0,73 mL) a 0 °C. Después de mezclar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se trata con piridina (18 µL; 0,22 mmol) y se calienta hasta

55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación, que se lava con solución acuosa de Na_2SO_3, HCl 1 N (acuoso) y agua. Los extractos orgánicos se separan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 25% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63282** (28 mg; rendimiento: 78%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H, J = 1,6, 11,2 Hz), 3,52 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J = 4,8, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19-1,26 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); m/z 528,3, 530,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no está asignada.

Compuesto 63285: Se calienta una mezcla de **63221** (54,5 mg; 0,11 mmol), paraformaldehído (31 mg) y TsOH (12 mg; 0,063 mmol) en tolueno (1,1 mL) en un vial sellado a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se transfiere a un embudo de separación. La mezcla se lava con solución

acuosa de $NaHCO_3$ y con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 30% EtOAc en hexanos), obteniéndose el producto **63285** (21 mg; rendimiento: 38%) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto **63285** es una mezcla de epímeros en C28 en relación ~1,3:1: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (mezcla de dos epímeros) δ 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 3H), 3,73 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,00 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,58 (m, 1H), 2,32-2,50 (m, 4H), 1,40-2,08 (m, 23H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,20-1,32 (m, 7H), 1,18 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,02-1,10 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 6H); m/z 522,3 (M+1).

Compuesto 63294: Una mezcla del compuesto **402-63** (0,10 g; 0,208 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,052 g; 0,25 mmol) se recoge en DMF (2 mL), y luego se agrega piridina anhidra (2 mL). La solución se calienta hasta 80 °C y se mezcla durante la noche (~14 h). La solución tibia se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (70 mL) y HCl 1 N (acuoso) (30 mL). La fase orgánica se separa y se lava con HCl 1 N (acuoso) (30 mL) y luego se seca sobre $MgSO_4$. El agente desecante se separa por filtración y el filtrado se concentra al vacío, produciéndose un líquido

viscoso. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 30% en hexanos), obteniéndose el producto **63294** (0,014 g; 12%) en forma de un sólido blanco: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) □ 7,65 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,71 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2,49 (dd, 1H, *J* = 16 y 4 Hz,), 2,40 (dd, 1H, *J* = 15 y 13 Hz,), 2,19 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,88 (br d, 1H, *J* = 12 Hz,), 1,80-1,45 (m, 7H), 1,33-0,98 (m, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 576,1 (M+1).

Compuesto 63297: Una mezcla del compuesto **402-63** (0,10 g; 0,208 mmol) y anhídrido trimetilacético (0,047 g; 0,25 mmol) se recoge en DMF (2 mL) y luego se agrega piridina anhidra (2 mL). La solución se calienta hasta 80 °C y se mezcla durante la noche (~14 h). La solución tibia se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (70 mL) y HCl 1 N (acuoso) (30 mL). La fase orgánica se separa y se lava con HCl 1 N (acuoso) (30 mL), NaOH 1 N (acuoso) (30 mL), y luego se seca sobre $MgSO_4$. El agente desecante se separa por filtración y el filtrado se concentra al vacío, produciéndose un líquido viscoso. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 30% en hexanos), obteniéndose el producto **63297** (0,042 g; 36%) en forma de una espuma blanca: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) □ 7,65 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, *J* = 11 Hz,),

300

3,83 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 2,78 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2,45 (dd, 1H, *J* = 17 y 4 Hz), 2,38 (dd, 1H, *J* = 16 y 13 Hz), 2,19 (br d, 1H, *J* = 13 Hz), 2,03-1,93 (m, 3H), 1,92-1,29 (m, 8H), 1,26-0,88 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); m/z 564,3 (M+1).

Compuesto 63298: Una mezcla del alcohol **402-63** (0,10 g; 0,208 mmol) y anhídrido benzoico (0,056 g; 0,25 mmol) se recoge en DMF (2 mL) y luego se agrega piridina anhidra (2 mL). La solución se calienta hasta 80 °C y se mezcla durante la noche (~14 h). La solución tibia se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (70 mL) y HCl 1 N (acuoso) (30 mL). La fase orgánica se separa y se lava con HCl 1 N (acuoso) (30 mL), NaOH 1 N (acuoso) (30 mL), y luego se seca sobre MgSO4. El agente desecante se separa por filtración y el filtrado se concentra al vacío, produciéndose un líquido viscoso. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 30% en hexanos) obteniéndose el producto **63298** (0,034 g; 28%) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) □ 8,05 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,59 (t, 1H, *J* = 7Hz), 7,47 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,31 (d, 1H, , *J* = 10 Hz), 4,20 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2,86 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2,51-2,28 (m, 3H), 2,07-1,81 (m, 5H), 1,73-1,38 (m, 6H), 1,36-0,86 (m,

5H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); m/z 584,2 (M+1).

Compuesto 41: Se agrega una solución de NaOMe (109 µL; 0,48 mmol; 25% p/p en MeOH) a una solución mezclada del compuesto **37** (98,7 mg; 0,2 mmol) en una mezcla de disolventes de MeOH (3,0 mL) y THF (0,5 mL) a 55 °C. La mezcla se agita a 55 °C durante 2 h, luego se enfría hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se agrega KCN (18,2 mg; 0,28 mmol) en una sola porción. La solución se mezcla a temperatura ambiente durante 21,5 h y luego a 55 °C durante 49,5 h. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene con HCl 1 N (acuoso) (10 mL). La mezcla se extrae rápidamente con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido blanco que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 15% a 35% EtOAc en hexanos), obteniéndose el compuesto **41** (36,7 mg; 35%) (mezcla de dos diastereoisómeros) en forma de un sólido blanco: m/z 521,3 (M+1).

Compuesto 63310: Se utiliza el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **402-63** a partir de **7** (esquema **2**) para convertir el compuesto **41** (23 mg; 0,044 mmol) en el producto **63310** (15,0 mg; 66%) en forma de un sólido blanco. El producto **63310** es una mezcla de dos diastereoisómeros en

relación ~3,56:1: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (principal) y 7,65 (menor) (s, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 2,76 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 1,98-2,18 (m, 2H), 1,77-1,94 (m, 2H), 0,90-1,76 (m, 12H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 519,3 (M+1).

Compuesto 42: Una solución de óxido de cromo (VI) (4,56 g; 45,6\~mmol), agua (17,2\~mL) y ácido sulfúrico concentrado (3,85 mL) enfriada hasta -8 °C en un atmósfera de nitrógeno se agita con barra mezcladora magnética y se le agrega una solución del compuesto **42** (4,80 g; 10,1 mmol) en acetona (425 mL), a través de la cual se ha burbujeado nitrógeno durante ~20 min. La solución se agrega a lo largo de un período de 30 min, manteniendo la temperatura entre -9 y -3 °C. La suspensión marrón resultante se mezcla durante ~40 min a ~-4 °C, obteniéndose una solución sobrenadante anaranjada y un precipitado verde. Se entibia hasta 11 °C a lo largo de un período de 15 min y la suspensión se transfiere a un matraz para eliminar la acetona en un evaporador rotatorio en un baño que tiene la temperatura fijada en ~20 °C. El residuo oscuro se somete a partición entre H_2O (1010 mL) y MTBE (506 mL), la fase acuosa inferior se separa y se extrae con MTBE (4 × 300 mL). Las soluciones de MTBE combinadas se lavan con H_2O (100 mL), solución saturada acuosa de NaCl

303

(100 mL) y se secan ($MgSO_4$). Después de eliminar el disolvente y secar al vacío, se obtienen dos muestras del compuesto **42**. Una muestra se aísla directamente, obteniéndose el compuesto **42** (1,81 g) en forma de sólidos cristalinos blancos. Una segunda muestra se somete a cromatografía en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **42** (1,0 g) en forma de sólidos cristalinos blancos. Las dos muestras se combinan, obteniéndose el compuesto **42** (2,81 g; rendimiento: m/z 485,5 (M+1), 517,6 (M+33).

Compuesto 43: Una mezcla de una suspensión espesa del compuesto **42** (2,67 g; 5,51 mmol) y formiato de etilo (30,2 mL; 375 mmol) enfriada entre -8 °C y -15 °C en una atmósfera de nitrógeno se agita con barra mezcladora magnética y se le agrega a lo largo de 15 min una solución de NaOMe al 30% p/p en MeOH (9,82 mL; 54,5 mmol). Durante este plazo, la suspensión se torna menos viscosa y su color cambia de verdoso a marrón, hasta conseguirse una solución marrón-rojiza. Después de mezclar durante 25 min más, se forma una suspensión espesa anaranjada. El análisis de la suspensión espesa (TLC y HPLC) luego de una hora más a ~3 °C indica que la reacción está completa. La mezcla de reacción anaranjada se entibia y a 14 °C se transfiere a un matraz y se elimina parte del disolvente (temperatura del baño: 25-30 °C), obteniéndose una pasta espesa de color rojo anaranjado (~10,6

g). A este residuo se agrega hielo-agua (150 g), obteniéndose una solución turbia, a la cual se agrega HCl al 10% (34 mL) gota a gota a lo largo de 15 min entre -3 °C y ~0 °C. La suspensión espesa blanquecina que se obtiene se filtra y la torta de filtración húmeda se lava sobre el filtro con H_2O (3 × 33 mL). La torta húmeda se disuelve en EtOAc (50 mL). Después de eliminar la capa acuosa residual, la fase de acetato de etilo se lava con salmuera (4 × 10 mL) y se seca ($MgSO_4$). Se elimina el disolvente y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto **43** (2,62 g; 92,9%) en forma de sólidos de color rosado claro: m/z 513,5 (M+1), 545,6 (M+33).

Compuesto 44: Una solución turbia anaranjada del compuesto **44** (2,62 g; 5,11 mmol) en EtOH absoluto (37 mL) se agita con barra mezcladora magnética a temperatura ambiente y se le agrega una solución de $NH_2OH{\cdot}HCl$ (0,426 g; 6,13 mmol) en H_2O (6,4 mL) a lo largo de un período de 6 min. La mezcla se calienta hasta 54 °C durante 1,5 h. El análisis (TLC, HPLC, LCMS) de la mezcla después de 0,5 h indica que la conversión está completa. La mezcla se enfría y se concentra. El residuo se somete a partición entre EtOAc y H_2O, luego la capa acuosa inferior se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavan con H_2O y salmuera (2 ×) y se secan sobre $MgSO_4$. Se elimina el

disolvente y se seca al vacío, aislándose el compuesto **44** (2,53 g; 97,1%) en forma de sólidos de color marrón claro: m/z 510,4 (M+1), 542 (M+33).

Compuesto 45: Una solución de color amarillo pálido del compuesto **45** (2,50 g; 4,90 mmol) en MeOH anhidro (40 mL) enfriada hasta ~-3 °C bajo un atmósfera de nitrógeno se agita con barra mezcladora magnética. Se le agrega a lo largo de 5 min una solución de NaOMe al 30% p/p en MeOH (1,86 mL; 10,35 mmol). La mezcla se entibia hasta temperatura ambiente y se calienta hasta ~55 °C durante 2,5 h. El análisis (TLC, HPLC) después de calentar durante tan sólo ~1,3 h indica que la conversión está casi completa. El metanol se elimina en un evaporador rotatorio y el residuo se transfiere a un vaso de precipitados con H_2O (50 mL) y MTBE (130 mL). El sistema de dos fases se mezcla vigorosamente hasta dispersar todos los sólidos que inicialmente se habían aglomerado. Se sigue mezclando y se agrega HCl 1 N (~13 mL) en porciones, obteniéndose dos capas transparentes. La capa inferior acuosa y acídica se separa y se extrae con MTBE (3 × 25 mL). La solución orgánica amarilla combinada se lava con H_2O (1 × 50 mL) y solución saturada de NaCl (1 × 50 mL) y se seca ($MgSO_4$). Se elimina el disolvente y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto **45** (2,50 g; rendimiento

cuantitativo) en forma de sólidos de color amarillo pálido: m/z 510,4 (M+1).

Compuesto 63332: Una solución amarilla del cianocetoácido **45** (2,50 g; 4,90 mmol) en DMF anhidro (13 mL) enfriada entre -32 °C y -35 °C (baño de hielo seco y acetona) bajo una atmósfera de nitrógeno se agita con barra mezcladora magnética. Se le agrega a lo largo de un período de 7 min una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,78 g; 2,7 mmol) en DMF (4 mL). Una vez agregada la solución, la temperatura de la mezcla se aumenta hasta ~0 °C, se mantiene esa temperatura durante 25 min y luego se entibia hasta temperatura ambiente. El análisis (TLC, HPLC, LC-MS) de una muestra indica que la conversión del compuesto **45** a un intermediario monobromado está casi completa. Se agrega piridina (1,71 mL; 21,0 mmol) en una sola porción y la solución se calienta hasta ~55 °C durante 4 h. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene al verterla en una solución mezclada de hielo-agua (200 mL) y HCl 1 N (acuoso) (10 mL). Después de agregar una cantidad adicional de hielo-agua (100 mL), se mezcla la suspensión espesa de sólidos blanquecinos durante 0,5 h. La mezcla se transfiere a un embudo de separación con EtOAc (200 mL) y se somete a partición. La capa inferior acuosa se extrae con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos se combinan con la solución inicial de

EtOAc y la combinación se lava con H_2O (50 mL) y salmuera (3 × 50 mL). Se seca con $MgSO_4$, se concentra la solución amarilla y el producto resultante se seca al vacío, obteniéndose el compuesto **63332** (2,30 g; 92,4%) en forma de un sólido de color marrón claro: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,67 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,28-2,52 (m, 4H), 2,21 (br d, 1H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,63-1,72 (m, 4H), 1,53 (br, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24-1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07-1,11 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 508,5 (M+1), 450,6 (M+33).

Compuesto 63333: Una solución blanca en agua del compuesto **63332** (23,7 mg; 0,0467 mmol) en THF (1,0 mL) secado con tamices se agita con barra mezcladora magnética a temperatura ambiente bajo un atmósfera de nitrógeno y se le agrega primero sulfato de dimetilo (7,6 mg; 0,060 mmol) y después carbonato de sodio (7,2 mg; 0,0679 mmol). La suspensión se mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (hexanos/acetato de etilo: 75/25) muestra una mancha nueva correspondiente a un producto menos polar, además de una cantidad importante de materia prima sin reaccionar. La suspensión se mezcla a 50 °C durante 5 h y a 80 °C durante 3 h más, para convertir la materia prima restante. El THF se elimina por evaporación rotatoria y el

residuo se somete a partición entre EtOAc (75 mL) y agua (20 mL). La capa de acetato de etilo se lava con agua (2 × 20 mL) y solución saturada de NaCl (10 mL) y se seca (Na_2SO_4). La solución filtrada se concentra, obteniéndose el producto bruto. El producto bruto se purifica por TLC preparativa (CH_2Cl_2/MeOH: 97,5/2,5), obteniéndose el producto **63333** (11,9 mg; 48%) en forma de un sólido blanco: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ *7,66 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,34-2,50 (m, 3H), 2,24 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,13 (m, 1H), 1,50-2,05 (m, 12H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14-1,34 (m, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 522,6 (M+1), 554,6 (M+33).*

Compuesto 46: Una solución del compuesto **63332** (160 mg; 0,315 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) secado con tamices se agita con barra mezcladora magnética a temperatura ambiente y a lo largo de 10 min se le agrega una solución de cloruro de oxalilo (0,054 mL; 0,63 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La solución se coloca en un baño de agua tibia para producir un reflujo suave (~35-38 °C) durante 20 min. Después de eliminar el disolvente por evaporación rotatoria, se agrega una cantidad adicional de CH_2Cl_2 al residuo. Se continúa la evaporación para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. Al completarse la evaporación, se aísla el compuesto **46** (170 mg;

cuantitativo) y se usa directamente para preparar los compuestos **63334-63337**.

Procedimiento general para sintetizar los compuestos 63334-63337: Una suspensión de R_1R_2NH en CH_2Cl_2 se agita con barra mezcladora magnética a temperatura ambiente y a lo largo de 3 min se le agrega una solución de trietilamina en CH_2Cl_2 (ver los detalles en la tabla 4). La solución transparente resultante se enfría hasta ~0 °C y a lo largo de 15 min se le agrega una solución del compuesto **46**. Se quita el baño refrigerante y la solución de color amarillo pálido se mezcla a temperatura ambiente durante ~40 min. El análisis (TLC, HPLC) de una muestra indica ausencia del cloruro ácido. La solución de reacción se transfiere a un embudo de separación y se lava secuencialmente con H_2O, HCl 1 *N* (acuoso) y salmuera. La solución se seca ($MgSO_4$), se evapora y se seca al vacío, produciéndose el producto bruto. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 50% EtOAc en hexanos) obteniéndose el compuesto deseado.

Compuesto 63334: sólido blanquecino; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 3,28 (m, 2H), 2,91 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,52-2,04 (m, 12H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s,

3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07-1,40 (m, 5H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto 63335: sólido blanquecino; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 5,97 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 4,49 (dt, 2H, J = 5,0, 47,2 Hz), 3,56 (ddt, 2H, J = 5,0, 5,8, 28,0 Hz), 2,90 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 5H), 1,81 (m, 1H), 1,52-1,71 (m, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08-1,34 (m, 5H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

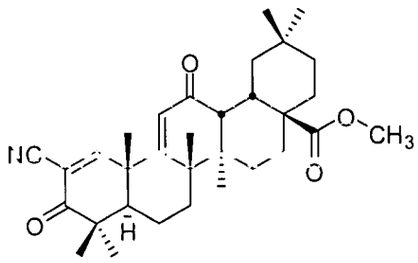
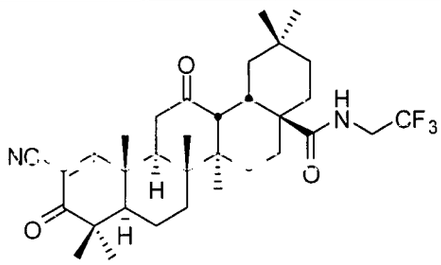
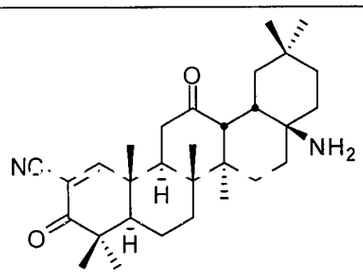
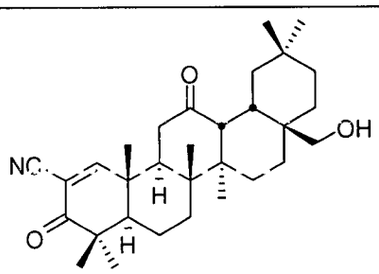
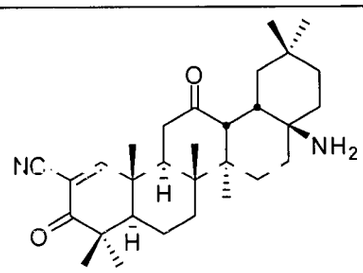
Compuesto 63336: sólido blanquecino; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 5,77-6,03 (m, 2H), 3,50-3,72 (m, 2H), 2,87 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,32-2,54 (m, 3H), 1,56-2,22 (m, 13H), 1,04-1,40 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

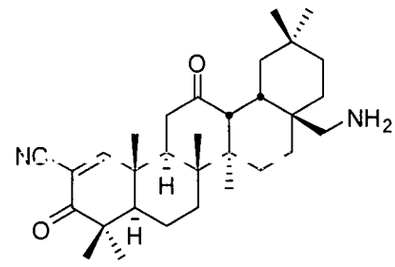
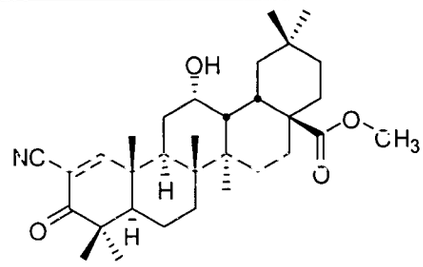
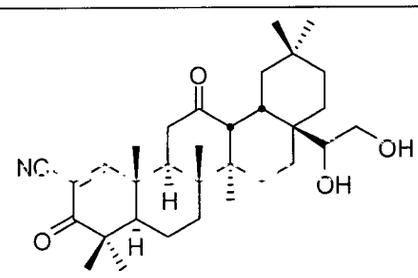
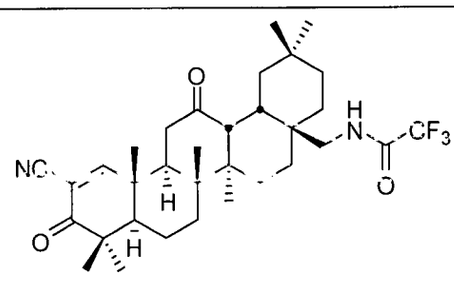
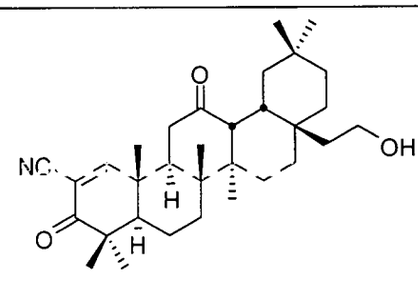
Compuesto 63337: sólido blanquecino; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 5,74 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,70-4,02 (m, 2H), 2,85 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 2,32-2,54 (m, 3H), 1,56-2,22 (m, 13H), 1,04-1,46 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,90 (s, 3H); m/z 589,5 (M+1).

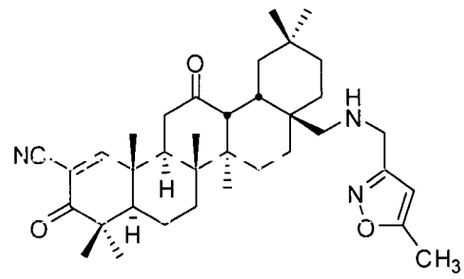
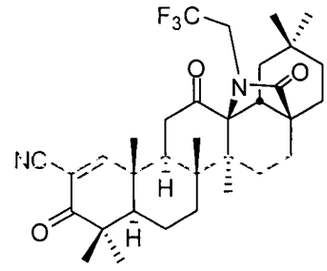
Ejemplo 4 - Hidrosolubilidad de derivados del ácido oleanólico

La hidrosolubilidad de los compuestos indicados aquí se determina según los procedimientos bosquejados en el Ejemplo 1.

311

ID del compuesto	Estructura	Hidrosolubilidad (μM)
63097 (402)		1,46
63102 (dh404)		0,06
63198		163,6
63202		1,89
63208		9,49

ID del compuesto	Estructura	Hidrosolubilidad (μM)
63214		112,2
63219		13,58
63221		8,78
63226		0,71
63231		1,23

ID del compuesto	Estructura	Hidrosolubilidad (μM)
63232		0,75
63237		5,16

Todos los métodos que se divulgan y se reivindican en este documento se pueden preparar y realizar sin experimentación innecesaria en vista de la presente divulgación. Aunque las composiciones y los métodos de esta invención se describen en forma de representaciones preferidas, los peritos en la materia se darán cuenta de que se pueden aplicar variaciones a los métodos, a los pasos o a la secuencia de pasos del método descrito en este documento sin alejarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. En forma más concreta, es evidente que ciertos agentes que guardan relación química y fisiológica podrían sustituir los agentes descritos en este documento,

obteniéndose resultados iguales o semejantes. Se considera que todas dichas sustituciones y modificaciones semejantes evidentes para los peritos en la materia están dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REFERENCIAS

En la medida que las siguientes referencias (además de las incluidas en el Apéndice) proporcionan detalles ejemplares sobre los procedimientos u otros detalles que suplementen los presentados en este documento, quedan específicamente incorporadas por referencia a este documento.

Patente de EE. UU. 5 443 826

Patente de EE. UU. 5 599 795

Patente de EE. UU. 6 025 395

Patente de EE. UU. 6 974 801

U.S. Serial No. 12/151 425

U.S. Serial No. 12/352 473

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 332

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 342

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 352

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 366

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/046 366

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/111 333

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/111 269

Solicitud Provisoria de EE. UU. No. 61/111 294

Publicación de Patente de EE. UU. 2009/0060873

Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian y Melean Visnick, titulada "Natural

Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use" (*Productos naturales que incluyen un farmacóforo antiinflamatorio y sus métodos de uso*), presentada el 20 de abril de 2009.

Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Xin Jiang, **Xiaofeng Liu**; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: derivados del ácido oleanólico con saturación en el anillo C*), presentada el 20 de abril de 2009.

Solicitud de Patente de EE. UU. por Eric Anderson, Xin Jiang y Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: derivados del ácido oleanólico con amino y otras modificaciones en C-17)* presentada el 20 de abril de 2009.

Solicitud de Patente de EE. UU. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid" (*Antioxidantes moduladores de la inflamación: nuevos derivados del ácido oleanólico*) presentada el 20 de abril de 2009.

Abraham y Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.

317

Ahmad y col., *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.

Ahmad y col., *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.

Akiyama y col., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.

Angulo y col., *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.

Araujo y col., *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

Arend y Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.

Arend y col., *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.

Autenrieth y col., *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006

Bagasra y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.

Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.

Barrero y col., *Synlett*, 713, 1999.

Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.

Bendzen y col., *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.

Blumberg y col., *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.

Botoman y col., *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.

Brandt y col., *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.

Braun y col., *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.

Brewerton y col., *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.

Brewerton y col., *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.

Bronte y col., *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.

Brown y DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.

318

Brynskov y col., *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.

Burger y Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.

Cai y col., *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.

Calin y Taurog, En: *The Spondylarthritides*, Calin y col. (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.

Cann y col., *Gut.*, 24(12):1135-1140, 1983.

Chauhan y Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

Chomarat y col., *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.

Coyle y Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.

Crowell y col., *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.

Culver y col., *Science*, 256:1550-1552, 1992.

De Mico y col., *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.

de Waal y col., *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.

Dickerson y col., *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo de 2007.

Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.

Dinkova-Kostova y col., *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12):4584-4589, 2005.

Dionne y col., *Clin. Exp. Imunol.*, 112(3):435-442, 1998.

Doran y col., *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.

Drossman y col., *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.

Drossman y col., *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.

Dudhgaonkar y col., *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006.

Eikelenboom y col., *Glia,* 40(2):232-239, 2002.

Ettehadi *y col., Clin. Exp. Immunol.,* 96(1):146-151, 1994.

Everhart y col., *Gastroenterol.,* 100(4):998-1005, 1991.

Fearon y Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.

Feldtkeller y col., *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.

Firestein y col., *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.

Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

Fujikawa y col., *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.

Funakoshi y col., *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.

Galley y Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.

Gehrmann y col., *Glia,* 15(2):141-151, 1995.

Genain y Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.

Gladman y col., *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.

Gladman y col., *J. Med.*, 62:127-141, 1987.

Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.

Goodman y col., *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.

Graeber y col., *Glia,* 40(2):252-259, 2002.

Greten y col., *Cell,* 118:285-296, 2004.

Griffin y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 86(19):7611-7615, 1989.

320

Guilherme y col., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.

Gwee y col., *Gut.*, 44(3):400-406., 1999.

Hahn y Tsao, En: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4.ª Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hannum y col., *Nature*, 343:336-340, 1990.

Hanson y col., *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Hansson y col., *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006.

Harrison y Symmons y col., *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.

Harrison y col., *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.

Hart y col., *Immunology*, 84:536-542, 1995.

Hohler y col., *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.

Hohler y col., *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.

Honda y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.

Honda y col., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda y col., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.

Horwitz y Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.

Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.

Ishikawa y col., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Ishizawa y Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.

Jacob y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.

Jailwala y col., *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.

Jones y col., *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.

Jonsson y col., *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.

Jonsson y col., *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.

Jonsson y col., *Trends Immunol.*, 22(12):653-654 , 2001.

Kahle y col., *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.

Kaltschmidt y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.

Kawakami y col., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

322

Kellow y Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.

Khan y col., *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.

Khan y col., *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.

Kortylewski y col., *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.

Kotake y col., *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.

Kotzin y O'Dell, En: *Samler's Immunologic Diseases*, 5.ª Ed., Frank y col. (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.

Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.

Kruger y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.

Lahesmaa y col., *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.

Lee y col., *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz y col., *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Liby y col., *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.

Lipsky, En: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci y col.(Eds.), 14.ª Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.

Liu y col., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

323

Lo y col., *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.

Lugering y col., *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.

Lynn y Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.

Macatonia y col., *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.

Marsal y col., *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.

Mazur y col., *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2007.

Mazzoni y col., *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.

McAlindon y col., *Gut*, 42(2):214-219, 1998.

McGeer y McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.

McGeer y col., *Neurology*, 19:331-338, 1996.

McGonagle y col., *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.

McGonagle y col., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.

McIver y col., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

Mease y col., *Lancet*, 356:385-390, 2000.

Merrill y Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996.

Mertz y col., *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.

Moll y Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.

Moll y Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.

Morris y col., *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Nath y col., *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.

Neal y col., *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.

Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.

Nielen y col., *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.

Ohnishi y col., *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

Partsch y col., *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.

Pica y col., *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.

Pimentel y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.

Pociot y col., *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.

Prieur y col., *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.

Rajakariar y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(52):20979-84, 2007.

Rantapaa-Dahlqvist y col., *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.

Reimund y col., *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.

Ribbens y col., *Eur. Citocina Netw.*, 11:669-676, 2000.

Rogers y col., *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.

Rogler y Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.

Rooney y col., *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.

Ross y col., *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.

Rostom y col., *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.

Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.

Ruster y col., *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

Sacerdoti y col., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

Saiki y col., *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.

Salomonsson y Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.

Salomonsson y col., *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.

Salvarani y col., *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.

Salvemini y col., *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.

Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.

Sarchielli y col., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079 , 2006.

Satoh y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

Schellekens y col., *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.

Schlaak y col., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.

Schlaak y col., *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.

Schlosstein y col., *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.

Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.

Schulz y col., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Sieper y Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.

Simon y col., *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.

Simon y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-85666, 1994.

Simonian y Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.

Sinha y col., *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.

Stack y col., *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.

Stewart y col., *Neurology*, 48:626-632, 1997.

Strejan y col., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.

Szabo y col., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

Takahashi y col., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.

Talley y col., *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.

Tamir y Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.

Targan y col., *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 (*Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol sobre la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos*) (Adult Treatment Panel III o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No.

Touzani y col., *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.

Tumlin y col., *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.

van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.

van Dullemen y col., *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.

van Hogezand y Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.

Vazquez y col., *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.

Vodovotz y col., En: *Handbook of Experimental Immunology*, Vol. I-IV, 1996.

Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.

328

Warrington y col., *Arthritis and Rheumatism,* 44:13-20, 2001.

Weyand y Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.,* 987:140-149, 2003.

Whitehead y col., *Gastroenterol.,* 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.

Williams y col., *Clin. Neurosci.,* 2(3-4):229-245, 1994.

Wordsworth, En: *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.

Xanthou y col., *Arthritis Rheum.,* 44(2):408-418, 2001.

Yates y col., *Cancer Res.,* 66(4): 2488-2494, 2006.

Yin y col., *Arthritis Rheum.,* 40:1788-1797, 1997.

Yin y col., *Rheumatology,* 38:1058-1067, 1999.

Yoh y col., *Kidney Int.,* 60(4):1343-1353, 2001.

Yu y col., *Nat. Rev. Immunol.,* 7:41-51, 2007.

Zhou y col., *Am. J. Pathol.,* 166(1):27-37, 2005.

Zhou y col., *Cancer Sci.,* 98:882-889, 2007.

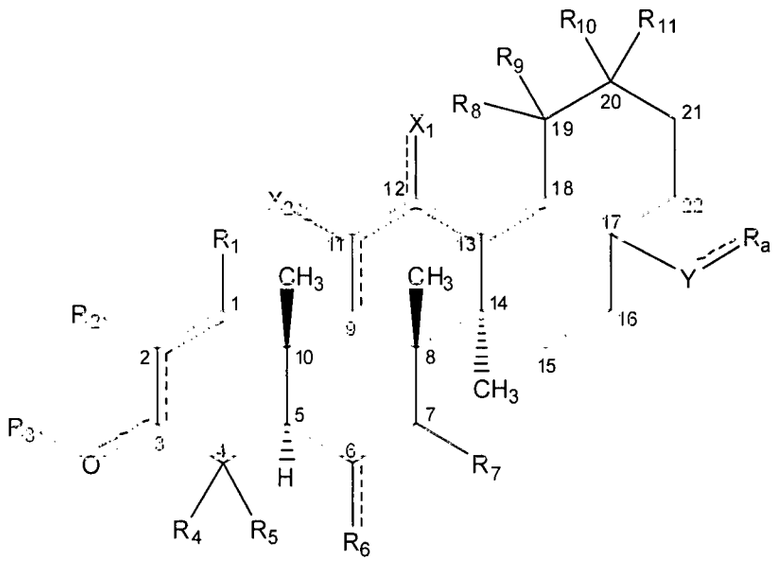
Zingarelli y col., *J. Immunol.,* 171(12):6827-6837, 2003.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$,

330

acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilosulfonilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a siete miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través

de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-5)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es -CH_2-; o

Y, R_a, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo de manera que R_a está unido al carbono 13, en donde Y es alcanodiilo$_{(C=1)}$ o alcanodiilo$_{(C=1)}$ sustituido y R_a es -O-;

X_1 y X_2 son independientemente:

hidrógeno, OR_b, NR_bR_c or SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno o hidroxilo;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno:

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$,

alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3:

está ausente o es hidrógeno,

alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo$_{(C\leq 8)}$ o alquilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido;

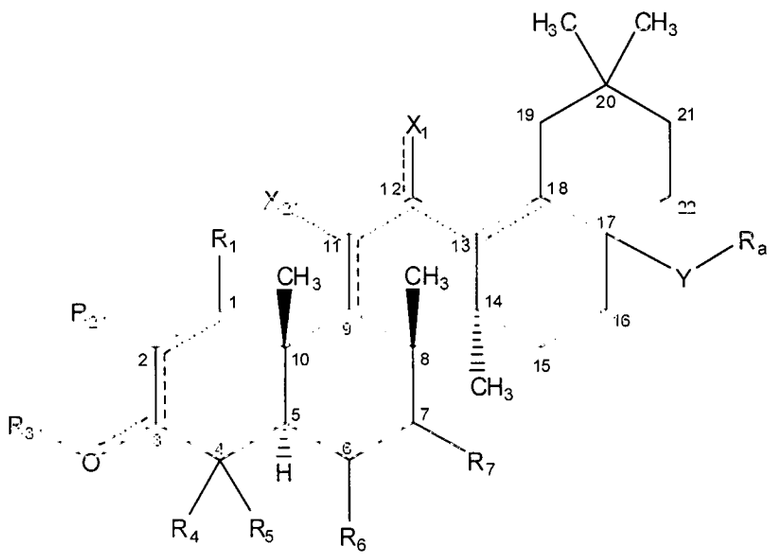
R_6 es hidrógeno, hidroxilo u oxo; y

R_7 es hidrógeno o hidroxilo;

R_8, R_9, R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo$_{(C\leq8)}$, alquilo$_{(C\leq8)}$ sustituido, alcoxilo$_{(C\leq8)}$ o alcoxilo$_{(C\leq8)}$ sustituido;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como:



,

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

33A

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilosulfonilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilsulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$,

alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a seis miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-4)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 y X_2 son independientemente:

hidrógeno, OR_b, NR_bR_c or SR_b, en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$,

alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3: está ausente o es hidrógeno,

alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

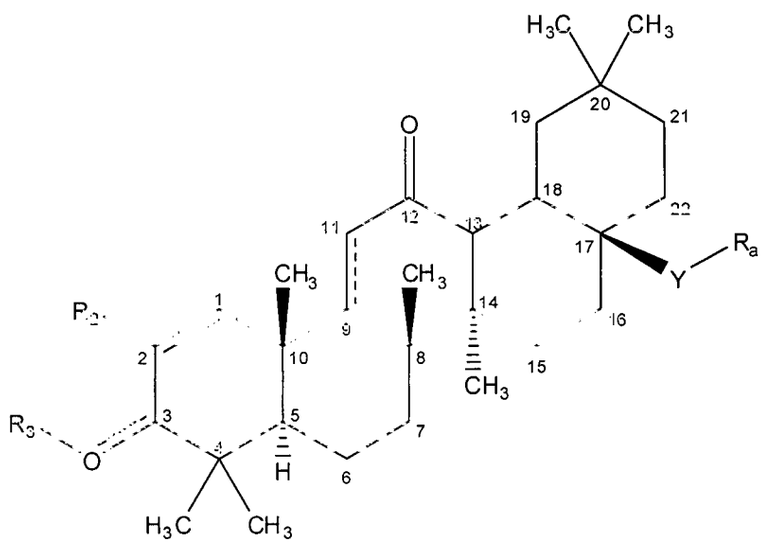
siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo$_{(C\leq 8)}$ o alquilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido; y

R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxilo;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



,

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq5)}$ o alcanodiilo$_{(C\leq5)}$ sustituido;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$,

338

heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

R_2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3: está ausente o es hidrógeno,

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

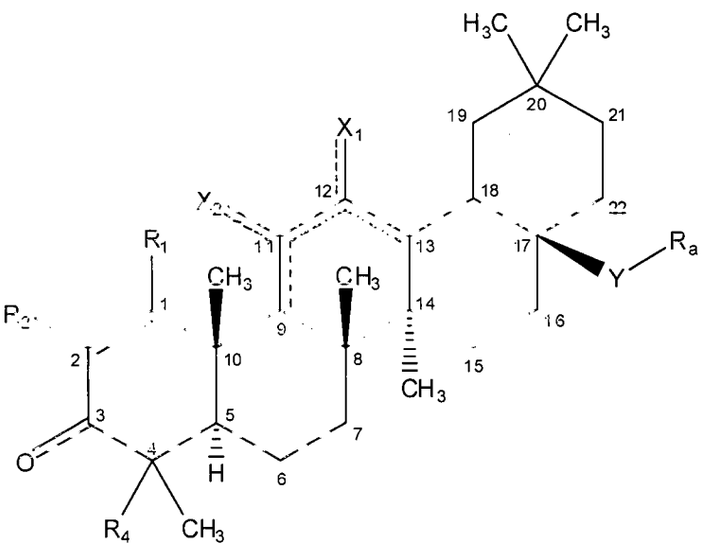
un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_3 esté ausente cuando el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_3 esté ausente, el átomo de oxígeno al cual está unido sea parte de un enlace doble;

339

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$,

340

heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 y X_2 son independientemente:

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

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

341

R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$alquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $arilalquilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 es:

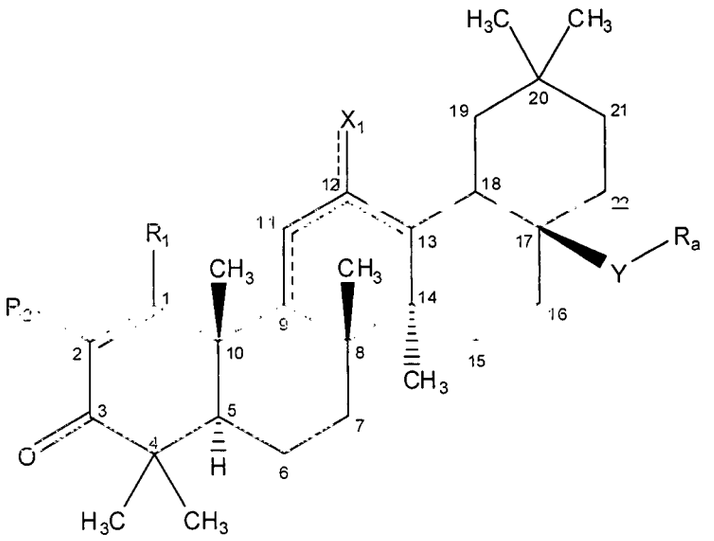
ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

$fluoroalquilo_{(C\leq8)}$, $alquenilo_{(C\leq8)}$, $alquinilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxilo_{(C\leq8)}$, $ariloxilo_{(C\leq8)}$, $aciloxilo_{(C\leq8)}$, $alquilamino_{(C\leq8)}$, $arilamino_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_4 es $alquilo_{(C\leq8)}$ o $alquilo_{(C\leq8)}$ sustituido;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq 12)}$, amido$_{(C\leq 12)}$,

arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R_a forman un anillo de tres a cinco miembros, de manera que Y y R_a están además conectados entre sí a través de uno o más grupos -O- y alcanodiilo$_{(C1-3)}$, y además en donde Y es -CH- y R_a es $-CH_2-$;

X_1 es:

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

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible *in vivo* en hidrógeno;

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble;

R_1 es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$,

alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

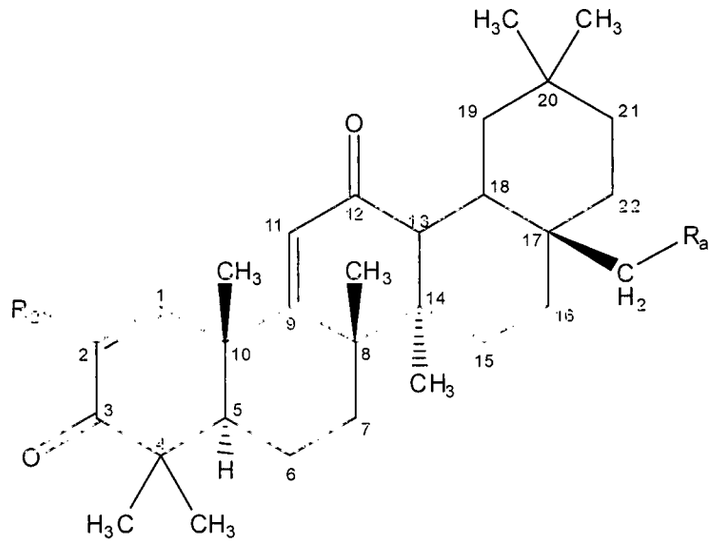
R_2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



,

345

en donde:

R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

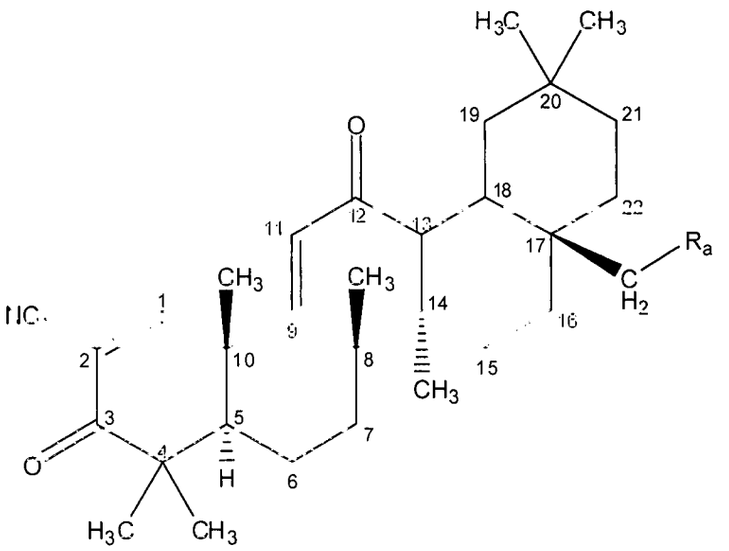
R_2 es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

346

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde R_a es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

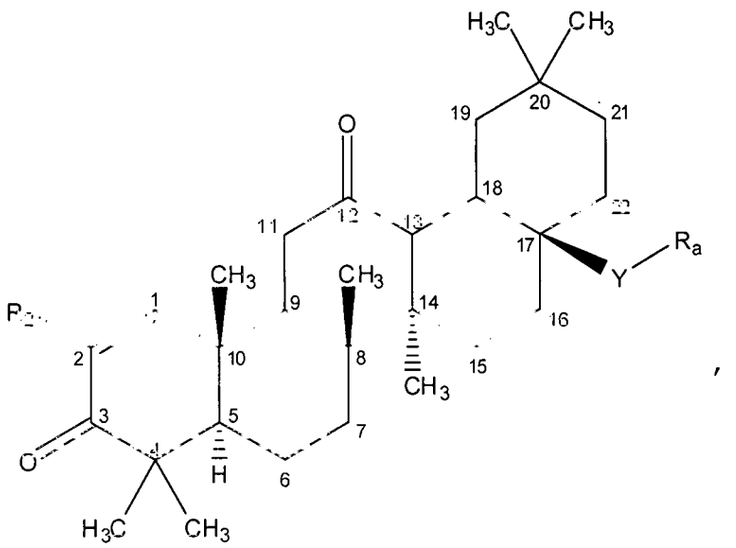
$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$,

347

arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq3)}$ o alcanodiilo$_{(C\leq3)}$ sustituido;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$,

348

alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

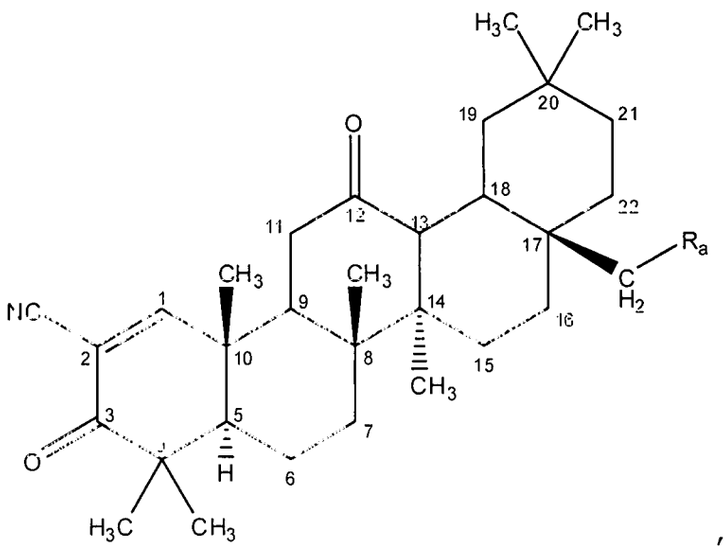
R_2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$, alquilamino$_{(C\leq8)}$, arilamino$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

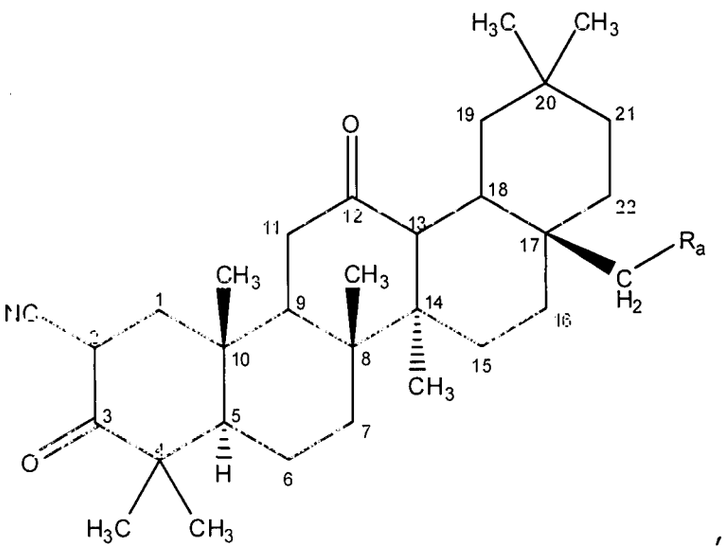
$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $arilalquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxilo_{(C\leq12)}$, $alquiniloxilo_{(C\leq12)}$, $ariloxilo_{(C\leq12)}$, $arilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $heteroariloxilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilalcoxilo_{(C\leq12)}$, $aciloxilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $arilalquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, $arilsulfonilo_{(C\leq12)}$, $arilosulfinilo_{(C\leq12)}$, $alquilfosfato_{(C\leq12)}$,

350

dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros, profármacos o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



en donde R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo o ciano; o

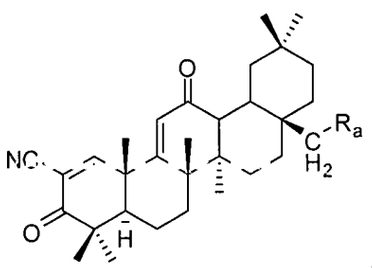
alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$,

351

alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilosulfinilo$_{(C\leq12)}$, alquilfosfato$_{(C\leq12)}$, dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

11. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:



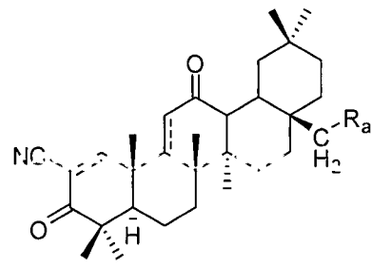
,

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq8)}$ o acilo$_{(C\leq8)}$ sustituido;

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

352

12. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:

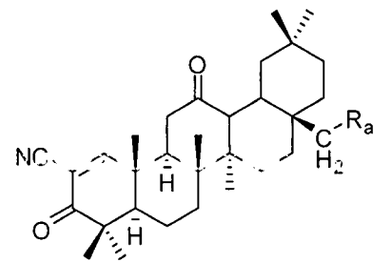


,

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido amido$_{(C\leq 8)}$ o amido$_{(C\leq 8)}$ sustituido;

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como:

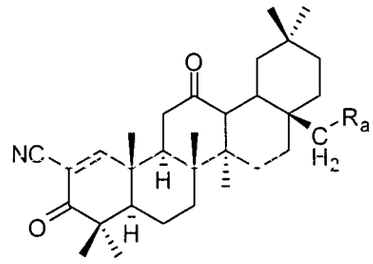


,

en donde R_a es hidroxilo, ciano, acilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$ o acilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido;

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente como



,

en donde R_a es alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, o amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8, en donde Y es alcanodiilo$_{(C1-4)}$ o alcanodiilo$_{(C3-4)}$ sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Y es $-CH_2-$.

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Y es $-C(OH)HCH_2-$.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es $-C\equiv C-$.

19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en donde X_1 es OR_b y R_b está ausente.

20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde X_2 es hidrógeno.

21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 17, en donde R_a es -OH.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 17, en donde R_a es -CN.

23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 17, en donde R_a es -Cl.

24. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 17, en donde R_a es -Br.

25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 18, en donde R_a es -H.

26. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_a es $acilo_{(C1-6)}$ o $acilo_{(C1-6)}$ sustituido.

27. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_a es $acilo_{(C4-6)}$ o $acilo_{(C4-6)}$ sustituido.

28. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_a es $acilo_{(C1-4)}$ o $acilo_{(C1-4)}$ sustituido.

29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_a es $acilo_{(C1-3)}$ o $acilo_{(C1-3)}$ sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R_a se selecciona del grupo integrado por $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ y $-C(=O)NHCH_2CF_3$.

31. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_a es $aciloxilo_{(C1-8)}$ o $aciloxilo_{(C1-3)}$ sustituido.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R_a es $aciloxilo_{(C1-3)}$ sustituido.

33. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R_a es $aciloxilo_{(C2-8)}$.

34. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R_a comprende un grupo fluoro.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R_a comprende un grupo trifluorometilo.

36. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 14, en donde R_a es $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $alquenilamino_{(C\leq12)}$, $alquinilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilalquilamino_{(C\leq12)}$, $alquilsulfonilamino_{(C\leq12)}$, o

amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

37. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R_a es arilsulfonilo$_{(C\leq8)}$ o arilsulfinilo$_{(C\leq8)}$.

38. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R_a es $-OP(O)(OH)_2$.

39. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R_a es alquilfosfato$_{(C\leq12)}$ o dialquilfosfato$_{(C\leq12)}$.

40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R_a es dialquilfosfato$_{(C\leq8)}$.

41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_a es $-OP(O)(OEt)_2$.

42. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R_a es 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo.

43. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde $-Y-R_a$ es oxiran-2-ilo.

44. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde $-Y-R_a$ es 1,3-dioxolan-4-ilo.

45. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en donde R_1 es -H, -OH o -F.

46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde R_1 es -H.

47. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, en donde R_2 es -CN.

48. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, en donde R_2 es $-CF_3$.

49. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, en donde R_2 es un $acilo_{(C1-3)}$ sustituido.

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde R_2 es $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$.

51. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_3 está ausente.

52. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde R_4 es metilo.

53. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde R_4 es hidroximetilo.

54. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R_4 y R_5 son cada uno metilo.

55. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R_6 y R_7 son cada uno hidrógeno.

56. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_8 y R_9 son cada uno hidrógeno.

358

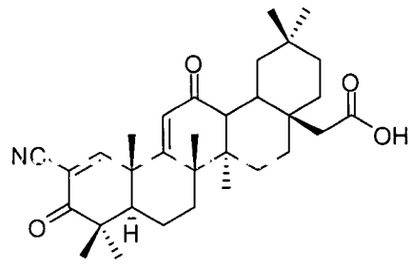
57. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{10} y R_{11} son cada uno metilo.

58. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Y, R_a y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo, en donde Y es alcanodiilo$_{(C=1)}$ o alcanodiilo$_{(C=1)}$ sustituido y R_a es -O-.

59. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un enlace simple.

60. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un enlace doble.

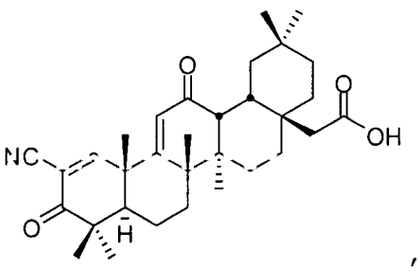
61. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 15-20, 26-30, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

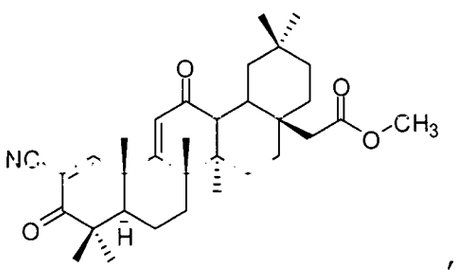
62. El compuesto de la reivindicación 61, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

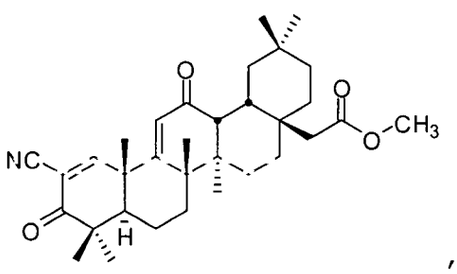
63. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 15-30, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

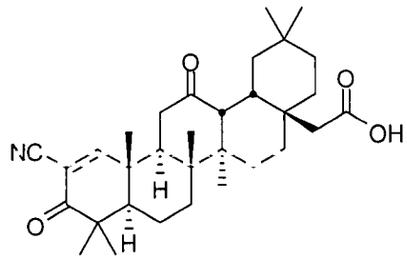
64. El compuesto de la reivindicación 63, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

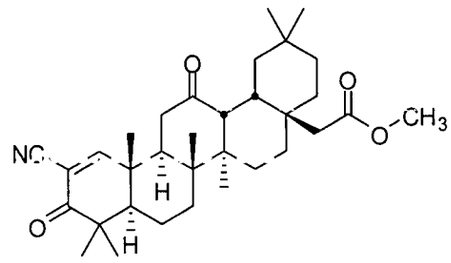
65. El compuesto de la reivindicación 13, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

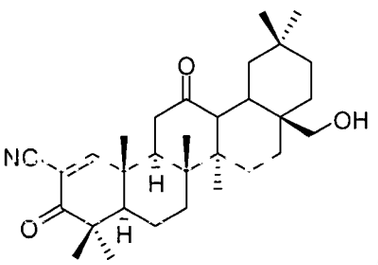
66. El compuesto de la reivindicación 13, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

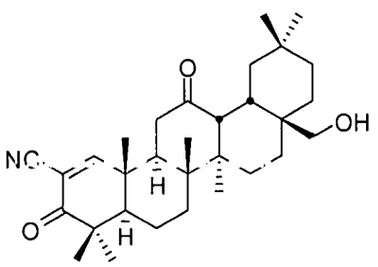
67. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-21, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

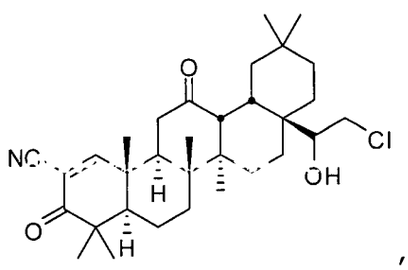
68. El compuesto de la reivindicación 67, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

69. El compuesto de la reivindicación 23, definido adicionalmente como:

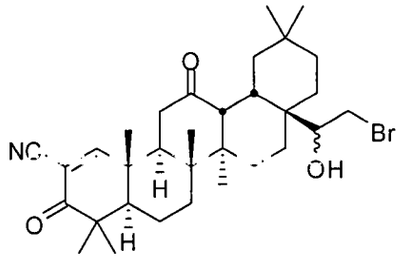


,

362

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

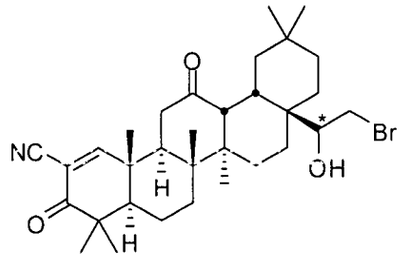
70. El compuesto de la reivindicación 23, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

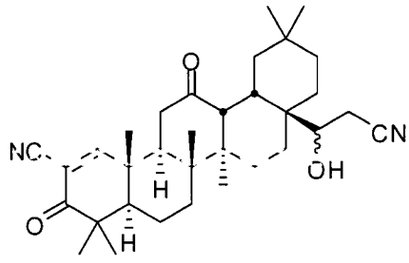
71. El compuesto de la reivindicación 70, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

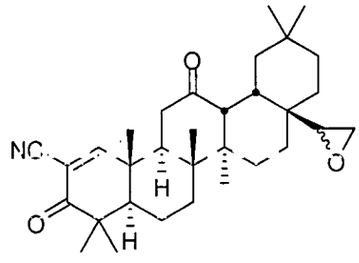
72. El compuesto de la reivindicación 22, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

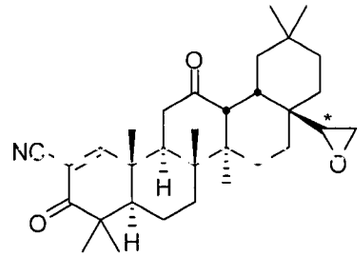
73. El compuesto de la reivindicación 43, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

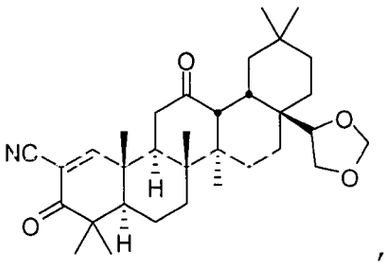
74. El compuesto de la reivindicación 73, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

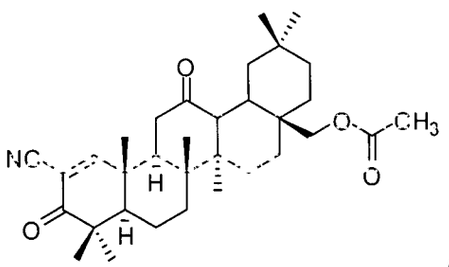
75. El compuesto de la reivindicación 44, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

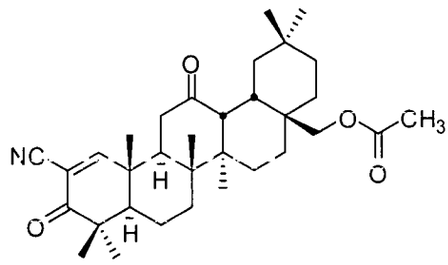
76. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-20, 32, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

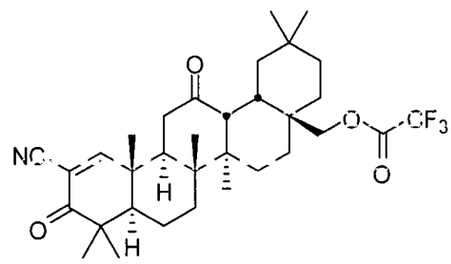
77. El compuesto de la reivindicación 76, definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

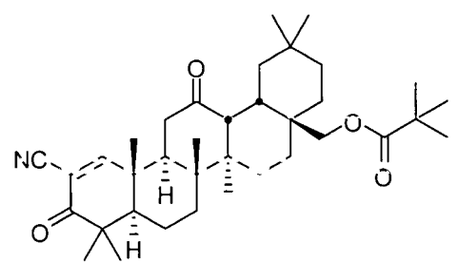
78. El compuesto de la reivindicación 32, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

79. El compuesto de la reivindicación 31, definido adicionalmente como:

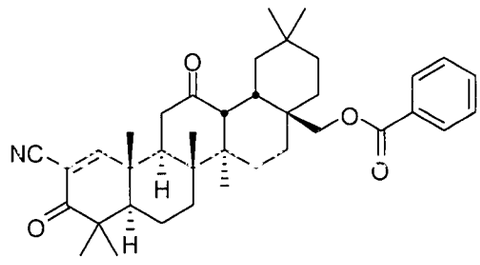


,

366

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

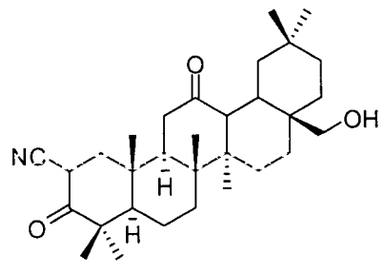
80. El compuesto de la reivindicación 33, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

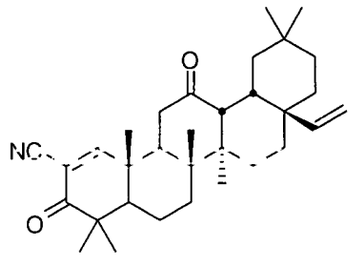
81. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 10, 15-21, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

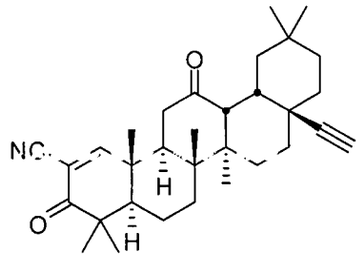
82. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 19, 20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

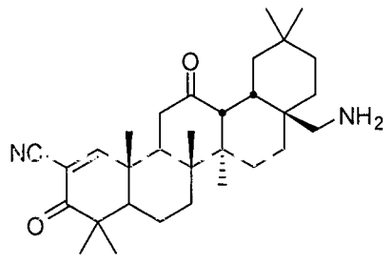
83. El compuesto de la reivindicación 25, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

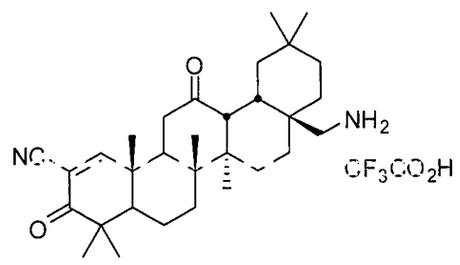
84. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 15-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

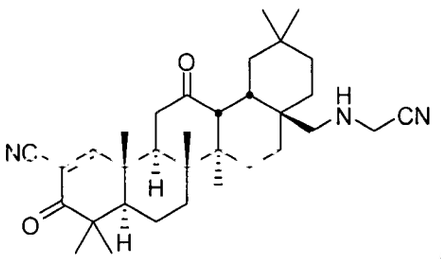
85. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 15-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

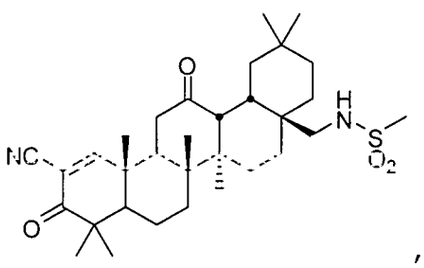
86. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 14-20, 36-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

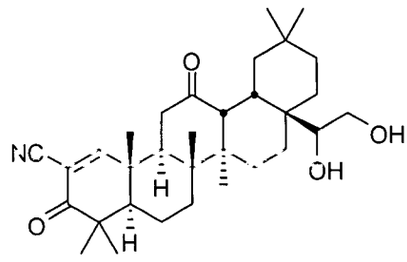
87. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 14-20, 36, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

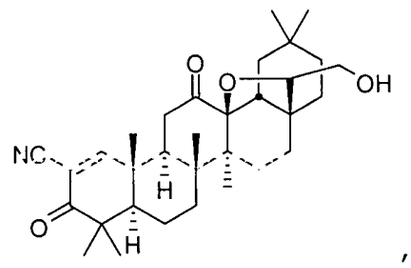
88. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 15, 19, 20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

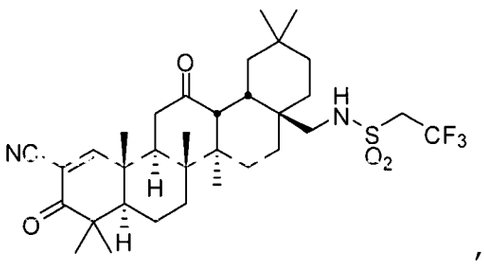
89. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 19, 20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

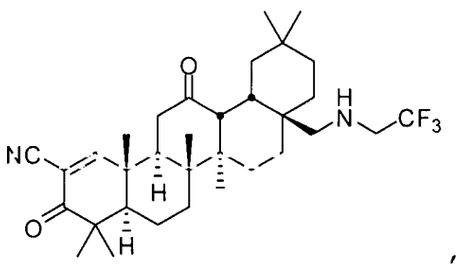
90. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 14-20, 34-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

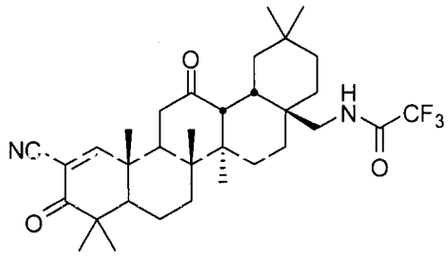
91. El compuesto de la reivindicación 14, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

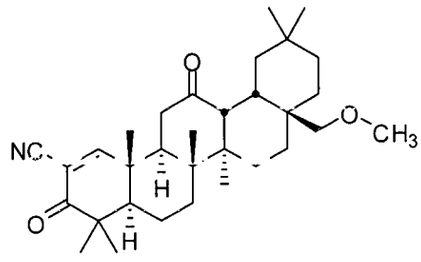
92. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 13, 15-20, 34-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

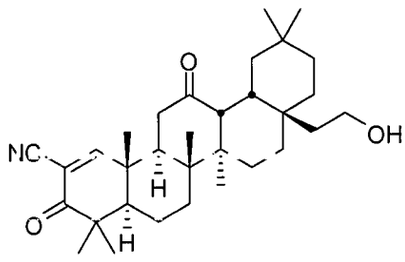
93. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8-10, 15-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

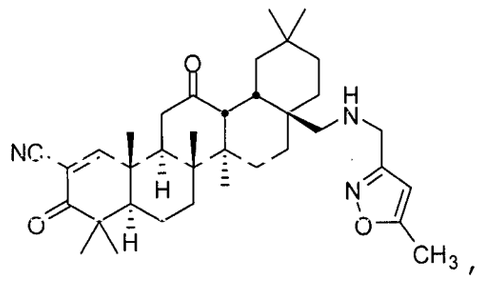
94. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 15-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

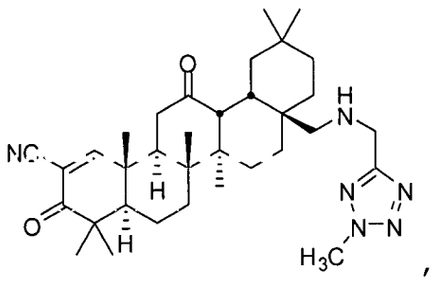
95. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8-10, 14-20, 36-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

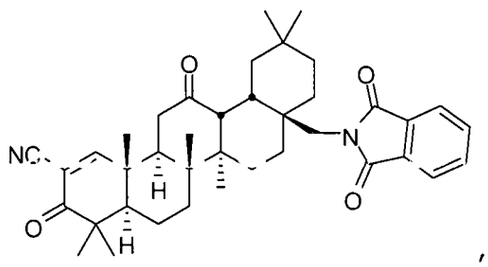
96. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8-10, 14-20, 36-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

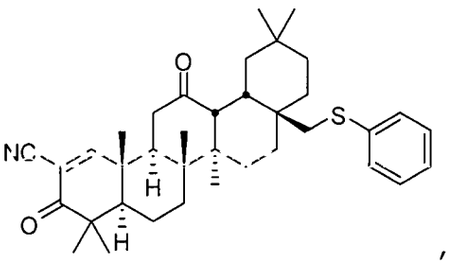
97. El compuesto de la reivindicación 44, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

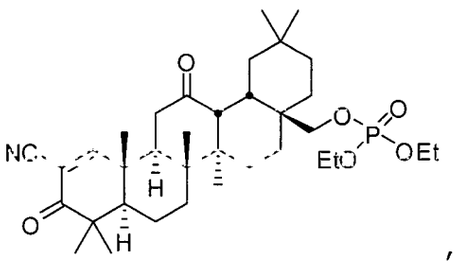
98. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 15-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

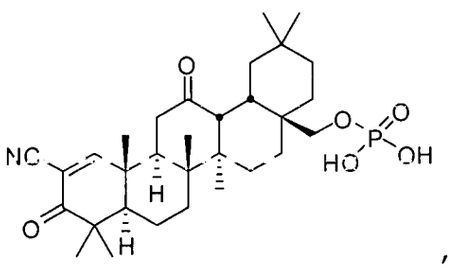
99. El compuesto de la reivindicación 41, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

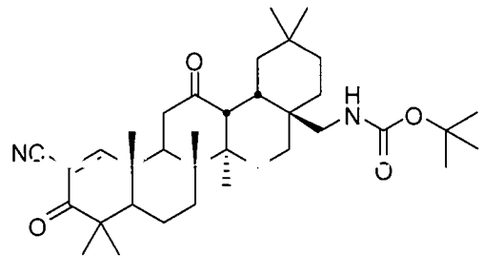
100. El compuesto de la reivindicación 38, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

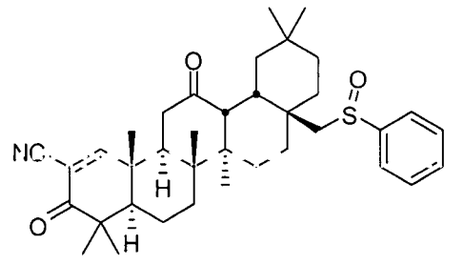
101.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 14-20, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

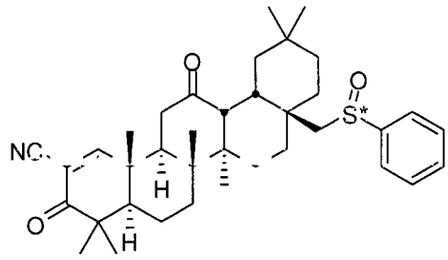
102.El compuesto de la reivindicación 37 definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

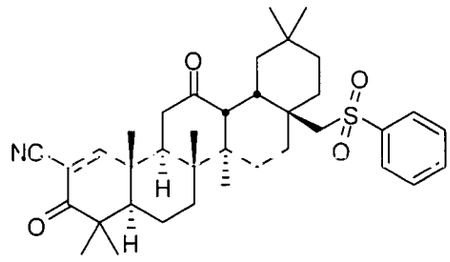
103.El compuesto de la reivindicación 102 definido adicionalmente como:



,

o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mayormente exento de otros isómeros ópticos.

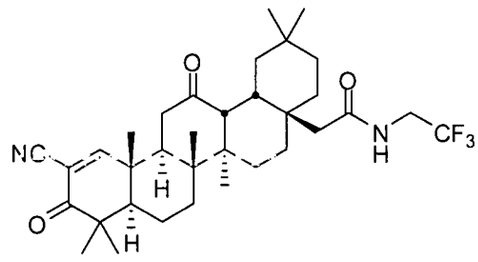
104.El compuesto de la reivindicación 37 definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

105.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-20, 26-30, 34, 35, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:

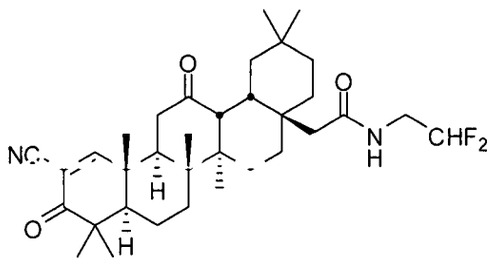


,

378

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

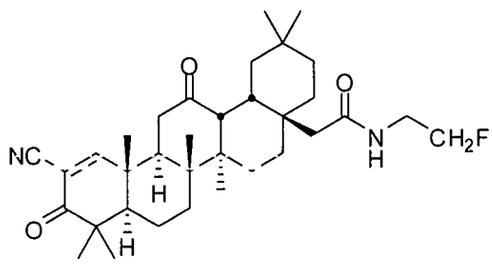
106.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-20, 26-29, 34, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

107.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-20, 26-29, 34, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:

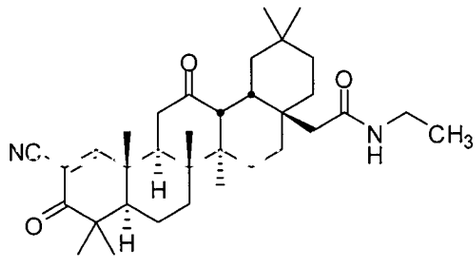


,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

379

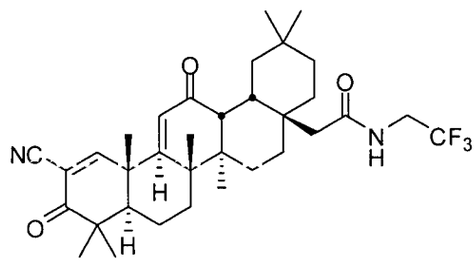
108.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8, 9, 11, 13, 15-20, 26-30, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 59, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

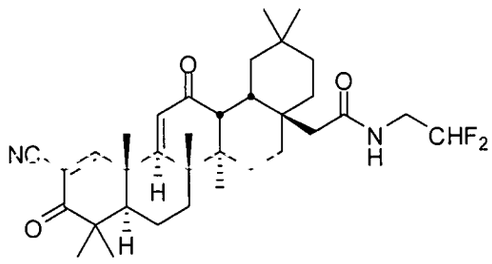
109.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11, 13, 15-20, 26-30, 34, 35, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60 definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

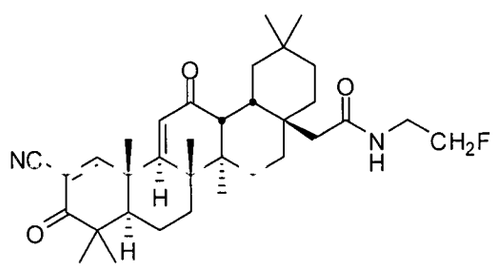
110. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11, 13, 11, 13, 15-20, 26-29, 34, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

111. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11, 13, 11, 13, 15-20, 26-29, 34, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60, definido adicionalmente como:

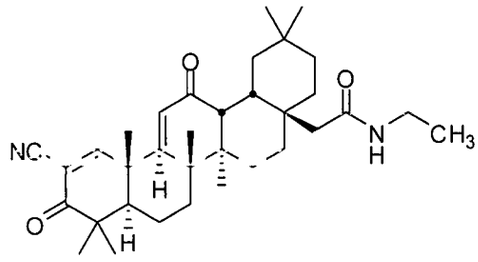


,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

381

112. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 11, 13, 15-20, 26-30, 34, 45-47, 51, 52, 54, 55 y 60, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, o isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables.

113. Un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

acetato de metil-2-((4a*R*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-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,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-ilo),

ácido 2-((4a*R*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-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,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-il)acético,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(hidroximetil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

3082

acetato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-vinil-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(aminometil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(aminometil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo, sal de ácido trifluoroacético

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((cianometilamino)metil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

383

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)metanosulfonamida,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-1,2-dihidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida,

N-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(metoximetil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((5-metilisoxazol-3-il)metilamino)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metilamino)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(feniltiometil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

dietil fosfato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

385

terc-butil ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilcarbamato,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfonilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

fosfato monobásico de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

386

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-((*R*)-oxiran-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-bromo-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-cloro-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*S*)-1,3-dioxolan-4-il)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

387

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

2,2,2-trifluoroacetato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

pivalato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

benzoato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)metilo,

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-ciano-1-hidroxietil)-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

388

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-etinil-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-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

ácido 2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)acético,

acetato de metil 2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-ilo),

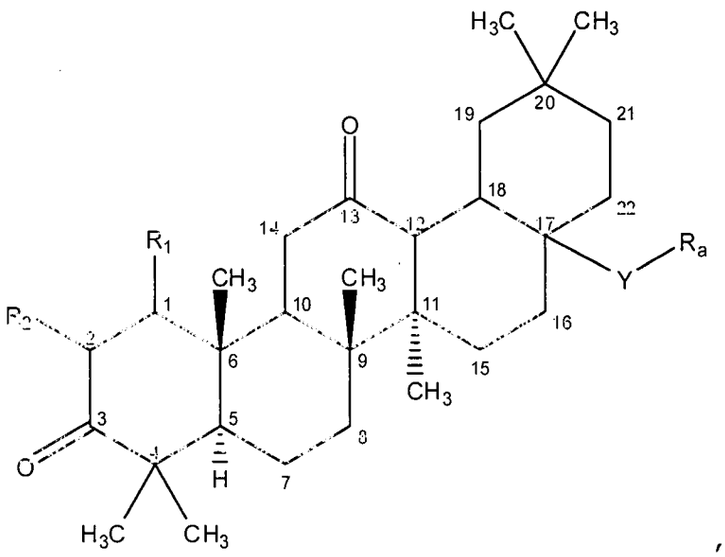
2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-4a-ilo)-*N*-etilacetamida,

2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2-fluoroetil)acetamida,

2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)acetamida, y

2-((4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-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-icosahidropiceno-4a-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida.

114.Un compuesto de fórmula:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o silio; o

390

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq8)}$, alquenilo$_{(C\leq8)}$, alquinilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilo$_{(C\leq8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxilo$_{(C\leq8)}$, ariloxilo$_{(C\leq8)}$, aciloxilo$_{(C\leq8)}$,

391

alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

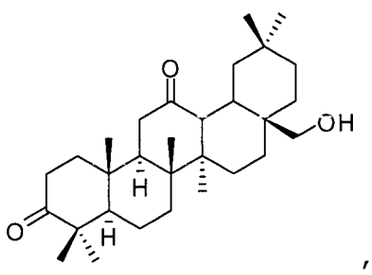
R2 es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

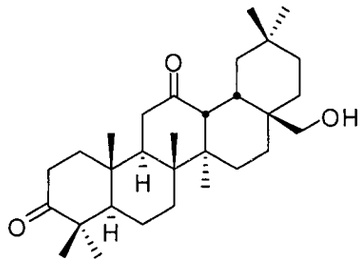
115. El compuesto de la reivindicación 114, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

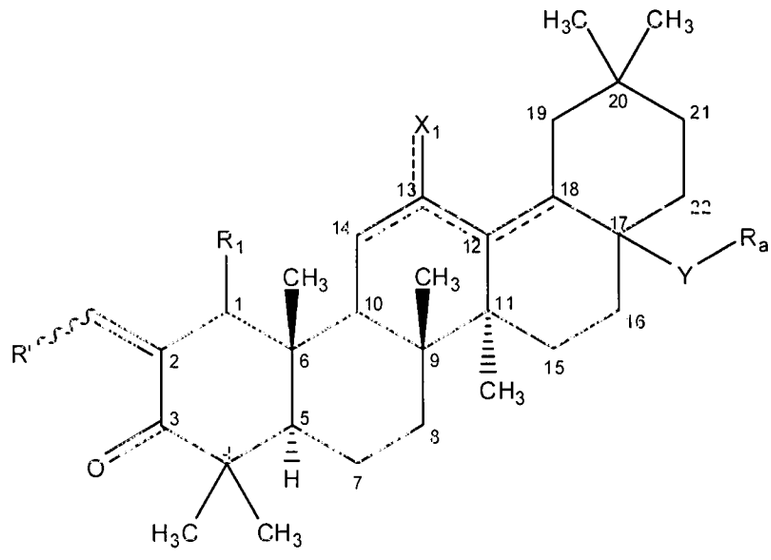
116.El compuesto de la reivindicación 114, definido adicionalmente como:



,

mayormente exento de otros isómeros ópticos.

117.Un compuesto de fórmula:



,

en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o silio; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxilo$_{(C\leq12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq12)}$, ariloxilo$_{(C\leq12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq12)}$, aciloxilo$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, alquenilamino$_{(C\leq12)}$, alquinilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

X_1 es:

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

hidrógeno;

394

alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y

R_1 es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

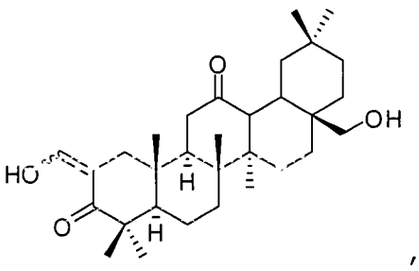
R' es hidroxilo, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$ sustituido, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$ sustituido, arilalquiloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquiloxilo$_{(C\leq 12)}$ sustituido, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$ o aciloxilo$_{(C\leq 12)}$ sustituido;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

118.El compuesto de la reivindicación 117, en donde R' es acetiloxilo.

119.El compuesto de la reivindicación 117, en donde R' es hidroxilo.

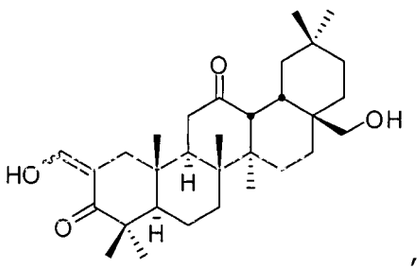
120.El compuesto de la reivindicación 119, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

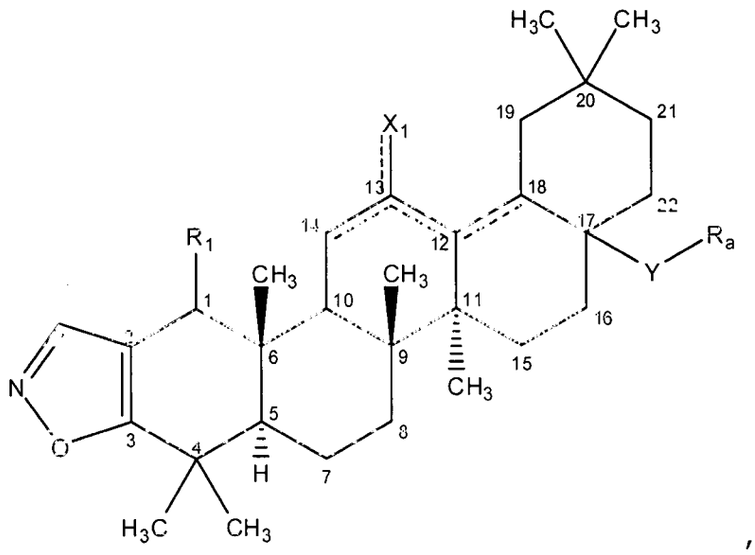
121.El compuesto de la reivindicación 120, definido adicionalmente como:



,

mayormente exento de otros isómeros ópticos.

122. Un compuesto de fórmula:



en donde:

Y es alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquinodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_a es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o silio; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, alquinilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, arilalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, alqueniloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquiniloxilo$_{(C\leq 12)}$, ariloxilo$_{(C\leq 12)}$, arilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroariloxilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilalcoxilo$_{(C\leq 12)}$, aciloxilo$_{(C\leq 12)}$, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquenilamino$_{(C\leq 12)}$, alquinilamino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, arilalquilamino$_{(C\leq 12)}$,

heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, alquiltio$_{(C\leq12)}$, alqueniltio$_{(C\leq12)}$, alquiniltio$_{(C\leq12)}$, ariltio$_{(C\leq12)}$, arilalquiltio$_{(C\leq12)}$, heteroariltio$_{(C\leq12)}$, heteroarilalquiltio$_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, tioacilo$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquenilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquinilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, arilalquilsulfonilo$_{(C\leq12)}$, alquilamonio$_{(C\leq12)}$, alquilsulfonio$_{(C\leq12)}$, alquilsililo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

X_1 es:

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

hidrógeno;

alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, arilalquilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

siempre que R_b esté ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble, y siempre que cuando R_b esté ausente, el átomo al cual está unido sea parte de un enlace doble; y

R_1 es:

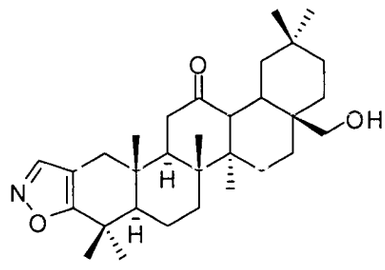
hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

398

alquilo$_{(C\leq 8)}$, alquenilo$_{(C\leq 8)}$, alquinilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, arilalquilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilalquilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxilo$_{(C\leq 8)}$, ariloxilo$_{(C\leq 8)}$, aciloxilo$_{(C\leq 8)}$, alquilamino$_{(C\leq 8)}$, arilamino$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

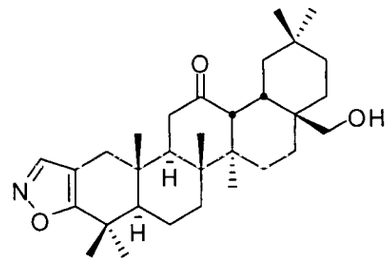
123.El compuesto de la reivindicación 122, definido adicionalmente como:



,

o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

124.El compuesto de la reivindicación 123, definido adicionalmente como:



,

mayormente exento de otros isómeros ópticos.

125.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-77 y 82-112, en donde el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

126.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-112, en donde el compuesto no es una sal.

127.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-112, en donde el compuesto es un hidrato.

128.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-112, en donde el compuesto no es un hidrato.

129.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-112, en donde el compuesto es un solvato.

130.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-112, en donde el compuesto no es un solvato.

131.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el compuesto es un éster de dicho compuesto.

132.El compuesto de la reivindicación 131, en donde el éster es el resultado de una reacción de condensación entre el grupo hidroxilo de la fórmula y el grupo ácido carboxílico de la biotina.

133.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el compuesto no es un éster de dicho compuesto.

134.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-105, en donde el compuesto está presente como una mezcla de esteroisómeros.

135.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-105, en donde el compuesto está predominantemente presente como un isómero óptico.

136.El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-61, 63, 67, 76 y 81-105, en donde el compuesto está presente como un solo esteroisómero.

137.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113, en donde el compuesto es eficaz para inhibir la producción de óxido nitroso (NO) inducida por IFN-γ en macrófagos, y además en donde el compuesto tiene un valor de CI_{50} de menos de 0,2 μM.

138.Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-113 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

139.La composición farmacéutica de la reivindicación 138, en donde la composición está adaptada para su

administración por una vía seleccionada del grupo integrado por la vía oral, intradiposal, intrarterial, intrarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intravaginal, intraumbilical, intravenosa, intravesicular, intravitreal, liposomal, local, mucosal, oral, parenteral, rectal, subconjunctival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, mediante catéter, lavado, infusión continua, infusión, inhalación, inyección, administración local, perfusión localizada, lavado directo de células objetivo, o cualquier combinación de estos métodos.

140.La composición de la reivindicación 139, en donde la composición está formulada para la administración oral.

141.La composición de la reivindicación 140, en donde la composición está formulada como una cápsula rígida o blanda, una tableta, un jarabe, una suspensión, una oblea o un elíxir.

142.La composición de la reivindicación 141, en donde la cápsula blanda es una cápsula de gelatina.

143.La composición de la reivindicación 140, que además comprende un revestimiento protector.

402

144.La composición de la reivindicación 140, que además comprende un agente que retrasa la absorción.

145.La composición de la reivindicación 140, que además comprende un agente que mejora la solubilidad o la dispersibilidad.

146.La composición de la reivindicación 138, en donde el compuesto está disperso en un liposoma, una emulsión de aceite y agua o una emulsión de agua y aceite.

147.Un método terapéutico que comprende administrar un sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

148.El método de la reivindicación 147, en donde el sujeto es un ser humano.

149.El método de la reivindicación 147, que además comprende identificar a un sujeto que necesite tratamiento.

150.Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

151.El método de la reivindicación 150, en donde el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma.

152.El método de la reivindicación 150, en donde el cáncer es de la vejiga, sangre, hueso cerebro, seno, sistema

nervioso central, colon, endometrio, esófago, vías genitourinarias, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículo.

153.El método de la reivindicación 150, en donde el sujeto es un primate.

154.El método de la reivindicación 150, en donde el sujeto es un ser humano.

155.El método de la reivindicación 150, que además comprende identificar a un sujeto que necesite tratamiento.

156.El método de la reivindicación 155, en donde el sujeto tiene antecedentes familiares o personales de cáncer.

157.El método de la reivindicación 150, en donde el sujeto tiene síntomas de cáncer.

158.El método de la reivindicación 150, en donde el compuesto se administra localmente.

159.El método de la reivindicación 158, en donde el compuesto se administra por inyección intratumoral directa o por inyección en la vasculatura del tumor.

160.El método de la reivindicación 150, en donde el compuesto se administra en forma sistémica.

161.El método de la reivindicación 160, en donde el compuesto se administra por vía intravenosa, intrarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea u oral.

404.

162.El método de la reivindicación 150, en donde la cantidad farmacéuticamente eficaz es 0,1 - 1000 mg/kg.

163.El método de la reivindicación 162, en donde la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra como una sola dosis por día.

164.El método de la reivindicación 162, en donde la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra como dos o más dosis por día.

165.El método de la reivindicación 150, en donde el compuesto se administra mediante el contacto con una célula tumoral durante el purgado *ex vivo*.

166.El método de la reivindicación 150, en donde el método comprende:

a) inducir la citotoxicidad en una célula tumoral;

b) destruir una célula tumoral;

c) inducir la apoptosis en una célula tumoral;

d) inducir la diferenciación en una célula tumoral; o

e) inhibir el crecimiento en una célula tumoral.

167.El método de la reivindicación 166, en donde la célula tumoral es una célula de leucemia.

168.El método de la reivindicación 166, en donde la célula tumoral es una célula de cáncer vesical, una célula de cáncer de seno, una célula de cáncer pulmonar, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer prostático, una célula

de cáncer hepático, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer gástrico, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer ovárico, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer cerebral, una célula de cáncer óseo o una célula de cáncer de tejidos blandos.

169.El método de la reivindicación 150, que además comprende un tratamiento seleccionado del grupo integrado por: administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco, radioterapia, terapia génica y cirugía.

170.El método de la reivindicación 169, que además comprende (1) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto antes de poner en contacto la célula tumoral con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula tumoral con el segundo fármaco antes de poner en contacto la célula tumoral con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto y con el segundo fármaco al mismo tiempo.

171.El método de la reivindicación 169, en donde el segundo fármaco es un antibiótico, antiinflamatorio, antineoplásico, antiproliferativo, antiviral, inmunomodulador o inmunosupresivo.

172.El método de la reivindicación 169, en donde el segundo fármaco es un agente alquilante, modulador de

receptores de andrógenos, agente de alteración del citoesqueleto, modulador de receptores de estrógenos, inhibidor de la histona desacetilasa, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la prenil transferasa de proteínas, modulador de los receptores de retinoides, inhibidor de la topoisomerasa o inhibidor de la tirosina quinasa.

173.El método de la reivindicación 169, en donde el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido retinoico todo trans, anamicina, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib, busulfan, capecitabina, carboplatino, carmustina, CD437, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, erlotinib, etoposida, etoposida, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, hexametilmelamina, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecan, isotretinoína, ixabepilona, lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina, procarbazina, semaxanib, semustine, butirato de sodio, fenilacetato de sodio, estreptozotocina, ácido hidroxámico de

suberoilanilida, sunitinib, tamoxifeno, teniposida, tiopeta, tioguanina, topotecan, TRAIL, trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico, valrrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina.

174. Un método para tratar o prevenir una enfermedad con un componente inflamatorio en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

175.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad es lupus o artritis reumatoide.

176.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria del intestino.

177.El método de la reivindicación 176, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

178.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad con un componente inflamatorio es una enfermedad cardiovascular.

179.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad con un componente inflamatorio es diabetes.

180.El método de la reivindicación 179, en donde la diabetes es diabetes de tipo 1.

181.El método de la reivindicación 179, en donde la diabetes es diabetes de tipo 2.

182.El método de la reivindicación 179, en donde el método también es un tratamiento eficaz de una o más complicaciones asociadas a la diabetes.

183.El método de la reivindicación 182, en donde las complicaciones se seleccionan del grupo integrado por: obesidad, hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X).

184.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad con un componente inflamatorio es el síndrome metabólico (síndrome X).

185.El método de la reivindicación 174, en donde la enfermedad con un componente inflamatorio es una enfermedad de la piel.

186.El método de la reivindicación 185, en donde la administración es tópica o por vía oral.

187.El método de la reivindicación 185, en donde la enfermedad de la piel es psoriasis, acné o dermatitis atópica.

188.Un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

189.El método de la reivindicación 188, en donde la enfermedad cardiovascular es aterosclerosis, cardiomiopatía, cardiopatía congénita, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, cardiopatía reumática, valvulopatía, cardiopatía coronaria, endocarditis o infarto de miocardio.

190.El método de la reivindicación 188, que además comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco.

191.El método de la reivindicación 190, en donde el segundo fármaco es un fármaco para reducir el colesterol, una agente contra la hiperlipidemia, un bloqueador de los canales de calcio, un agente contra la hipertensión o un inhibidor de la **HMG-CoA reductasa**.

192.El método de la reivindicación 191, en donde el segundo fármaco es amlodipina, aspirina, ezetimibe, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o nitrendipina.

193.El método de la reivindicación 191, en donde el segundo fármaco es atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosina, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol o tolazolina.

194.El método de la reivindicación 190, en donde el segundo fármaco es una estatina.

195.El método de la reivindicación 194, en donde la estatina es atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

196.Un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

197.El método de la reivindicación 196, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo integrado por la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica.

198.El método de la reivindicación 197, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

199.El método de la reivindicación 197, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple.

200.El método de la reivindicación 199, en donde la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple primaria progresiva, esclerosis múltiple secundaria recidivante remitente o esclerosis múltiple progresiva recidivante.

201.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento suprime la desmielinización de las neuronas en el cerebro o la médula espinal del sujeto.

202.El método de la reivindicación 201, en donde el tratamiento suprime la desmielinización inflamatoria.

203.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento suprime la sección transversal de los axones neuronales en el cerebro o la médula espinal del sujeto.

204.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento suprime la sección transversal de las neuritas en el cerebro o la médula espinal del sujeto.

205.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento suprime la apoptosis neuronal en el cerebro o la médula espinal del sujeto.

206.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento estimula la remielinización de los axones neuronales en el cerebro o la médula espinal del sujeto.

207.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento restablece la pérdida de función luego de un episodio de esclerosis múltiple.

208.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento previene un nuevo episodio de esclerosis múltiple.

209.El método de la reivindicación 199, en donde el tratamiento previene una discapacidad resultante de un episodio de esclerosis múltiple.

210.El método de la reivindicación 199, en donde el sujeto es un primate.

211.El método de la reivindicación 210, en donde el primate es un ser humano.

212.Un método para tratar o prevenir una trastorno caracterizado por una expresión excesiva de genes iNOS en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

213.Un método de inhibir la producción de óxido nítrico inducido por IFN-γ en las células de un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

214.Un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por una expresión excesiva de genes COX-2 en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

215.Un método para tratar la nefropatía en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente

eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

216.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía resulta de una agresión tóxica.

217.El método de la reivindicación 216, en donde la agresión tóxica resulta de un agente de imagenología o un fármaco.

218.El método de la reivindicación 217, en donde el fármaco es de quimioterapia.

219.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía resulta de una lesión por isquemia y reperfusión.

220.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía resulta de la diabetes o hipertensión.

221.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía resulta de una enfermedad autoinmunitaria.

222.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía es nefropatía crónica.

223.El método de la reivindicación 215, en donde la nefropatía es nefropatía aguda.

224.El método de la reivindicación 215, en donde el sujeto se ha sometido o se está sometiendo a diálisis.

225.El método de la reivindicación 215, en donde el sujeto se ha sometido al transplante renal o es candidato a recibir un riñón transplantado.

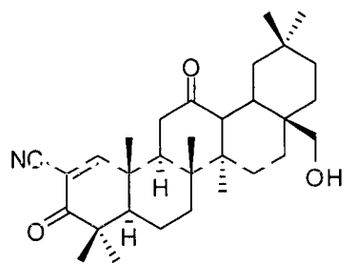
226.El método de la reivindicación 215, en donde el sujeto es un primate.

227.El método de la reivindicación 226, en donde el primate es un ser humano.

228.El método de la reivindicación 215, en donde el sujeto es una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o cobayo.

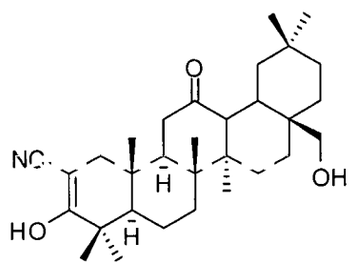
229.Un método para mejorar la filtración glomerular o el aclaramiento de creatinina en un sujeto, que comprende administrarle una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113.

230.Un método para sintetizar un compuesto deseado de la fórmula:



,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



,

con un agente oxidante bajo un grupo de condiciones para obtener el compuesto deseado.

231.Un kit que comprende:

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo integrado por: indicar un estado patológico para el cual se debe administrar el compuesto, información sobre el almacenamiento del compuesto, información de posología e instrucciones sobre la forma de administrar el compuesto.

232.El kit según la reivindicación 231, en donde el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

233.Un artículo de fabricación que comprende:

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-113; ymateriales de embalaje.

234.El artículo fabricado según la reivindicación 233, en donde los materiales de embalaje comprenden un recipiente donde se coloca el compuesto.

235.El artículo fabricado según la reivindicación 234, en donde el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo de estados patológicos para los cuales se debe administrar el compuesto, información sobre el

almacenamiento del compuesto, información de posología y/o instrucciones sobre la forma de administrar el compuesto.

236. El artículo fabricado según la reivindicación 233, en donde el artículo fabricado comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

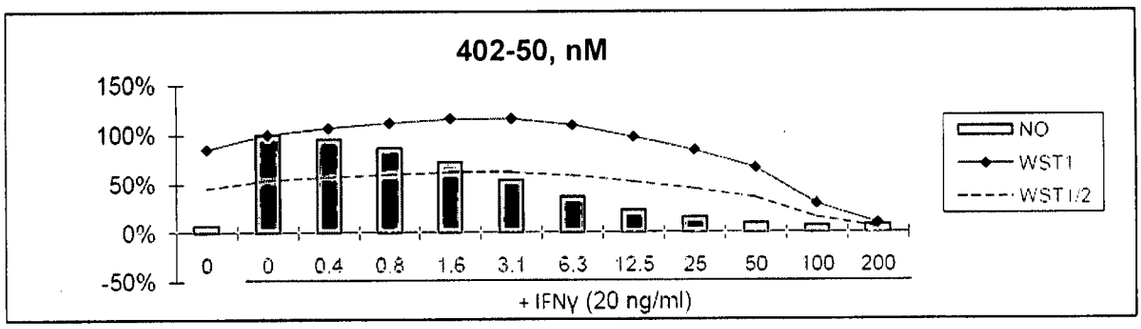

402-50, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 1

418

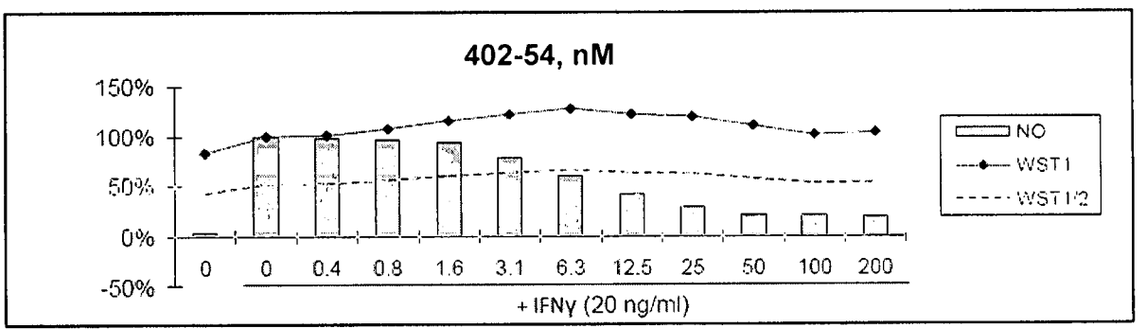

402-54, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 2

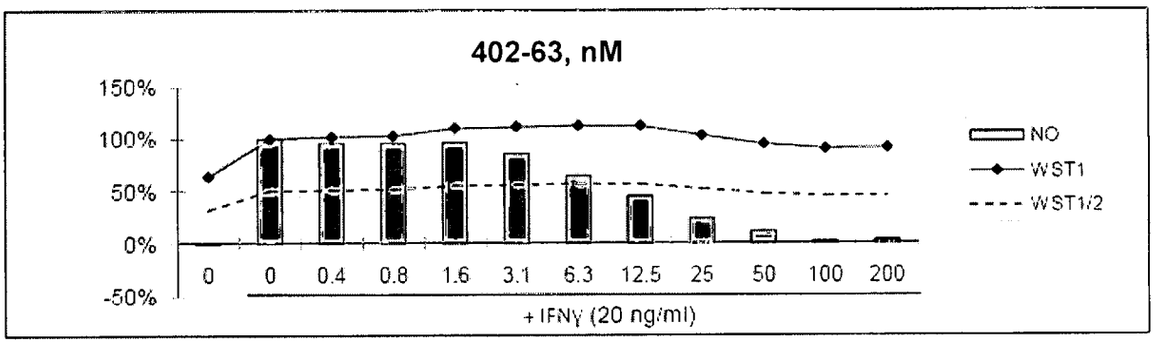

402-63, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 3

420

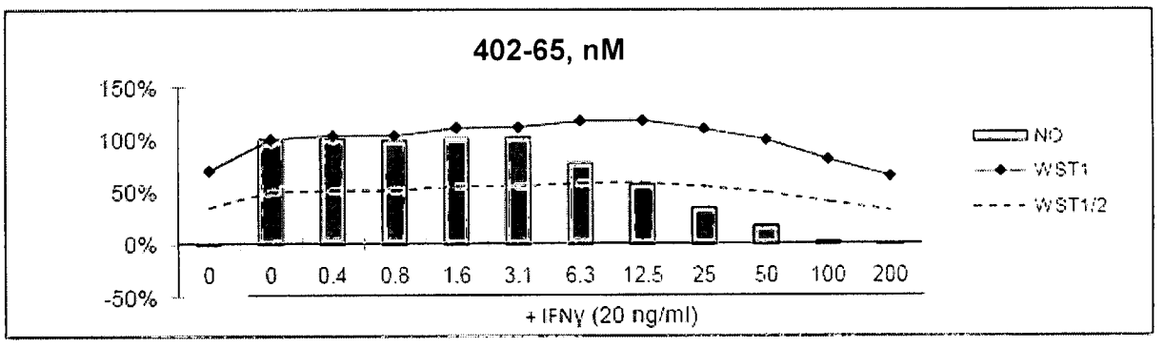

402-65, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 4

421

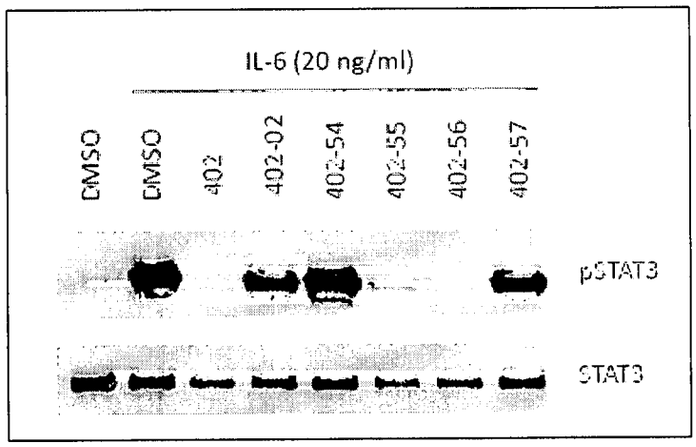

IL-6 (20 ng/ml)
DMSO
DMSO
402
402-02
402-54
402-55
402-56
402-57
pSTAT3
STAT3

FIG. 5

422

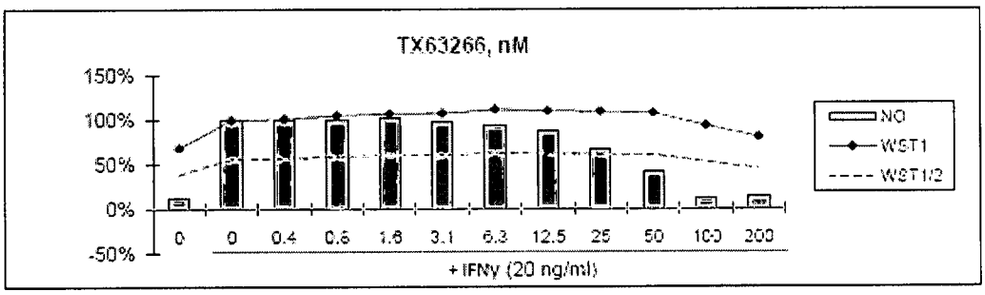

TX63266, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 6

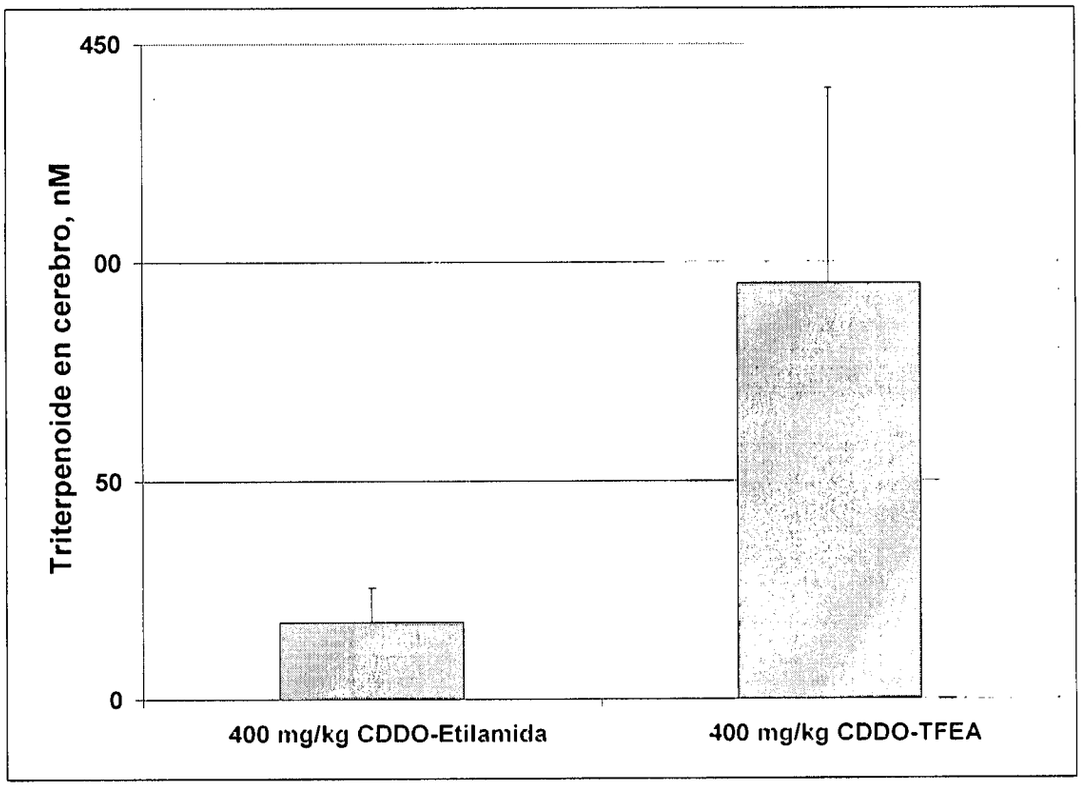

450
00
50
0
Triterpenoide en cerebro, nM
400 mg/kg CDDO-Etilamida
400 mg/kg CDDO-TFEA

FIG. 7

424

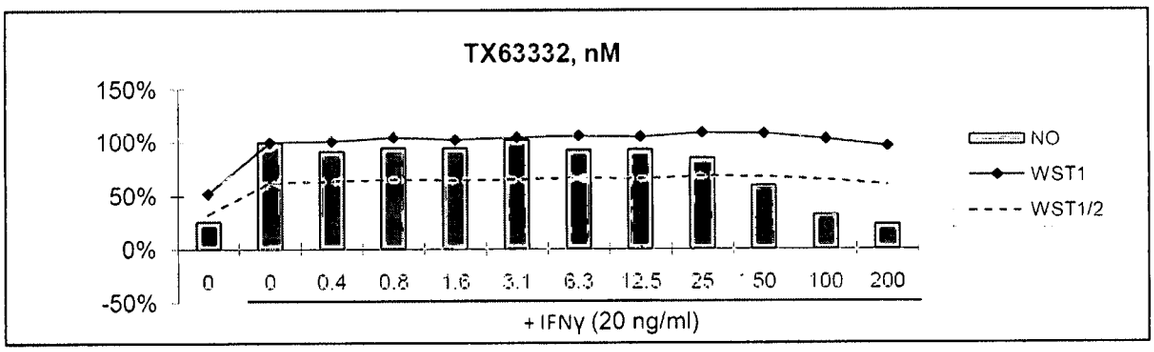

TX63332, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0
0
0.4
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
50
100
200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

FIG. 8

425

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> JIANG, XIN
LIU, XIAOFENG
GREINER, JACK
SZUCS, STEPHEN S.
VISNICK, MELEAN

<120> MODULADORES DE INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANÓLICO

<130> REAT:031WO

<140> DESCONOCIDO
<141> 2009-04-20

<150> 61/046,366
<151> 2008-04-18

<150> 61/111,294
<151> 2008-11-04

<160> 10

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 1
tccgatgggt ccttcactc 20

<210> 2
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 2
taggctcctt cctcctttcc 20

<210> 3
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 3
gcagcactga gtggtcaaaa 20

<210> 4
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 4
ggtcaactgc ctcaattgct 20

<210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 5
gctgtggcta ctgcggtatt 20

<210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 6
atctgcctca atgacaccat 20

<210> 7
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 7
atgagcaggt gaaagccatc 20

<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 8
taaaggaaac cccaacatgc 20

<210> 9
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

427

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 9
gattacatcc tgggcctgaa 20

<210> 10
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador artificial

<400> 10
gagcgcagag agaagtcgat 20

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 October 2009 (22.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/129548 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 63/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/041176

(22) International Filing Date:
20 April 2009 (20.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/046,366 18 April 2008 (18.04.2008) US
61/111,294 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)*: **JIANG, Xin** [CN/US]; 6401 Maple Ave., Apt. 5208, Dallas, TX 75235 (US). **LIU, Xiaofeng**. **GREINER, Jack**. **SZUCS, Stephen, S.**. **VISNICK, Melean** [US/US]; 330 East Las Colinas 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.

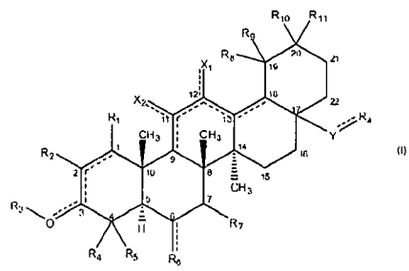
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, 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))*

(54) Title: ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: C-17 HOMOLOGATED OLEANOLIC ACID DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: This invention provides, but is not limited to, novel oleanolic acid derivatives having the formula (I) 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.

WO 2009/129548 A1

429

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-144468- -00000-0000

Fecha: 2010-11-18 14:37:50 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 429

430

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ 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 INVENCIÓN 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 ☐

431

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
REATA PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 144468
	Solicitud internacional	PCT/US2009/041176
	Fecha inicio fase nacional	18/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15823

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título V de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 DIC. 2010.
adpa11