Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

P-2799

No. 11-001289- -00007-0000

Fecha: 2013-12-30 15:48:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 311

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **11-001.289**
Solicitud de patente a nombre de **CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio **No. 15712** notificado por fijación en lista el 27 de agosto de 2013, y de acuerdo a la solicitud de prórroga por 30 días hábiles presentada el 01 de noviembre de 2013, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial corrección del capítulo descriptivo y nuevo pliego reivindicatorio que consta de doce reivindicaciones, como sigue:

1.1 Inicialmente, se desea poner de presente que las tablas 1 y 2 de la memoria descriptiva, así como los títulos de los ejemplos 12 y 13, han sido corregidos, ya que por un error involuntario se habían identificado los resultados de los compuestos 31 y 32 bajo una numeración incorrecta.

1.2 Ahora bien, con relación al capítulo reivindicatorio, presentamos nueva reivindicación 1 en donde el alcance de la materia reclamada ha sido restringido, de manera que la presente solicitud se limita al grupo inventivo 6 identificado por su Despacho. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) se caracterizan porque W_1 y W_2 no forman juntos una porción de piperidina, W_1 es NH y (----) no es un enlace.

Gracias a la anterior limitación, se pueden dar por superada la objeción de unidad de invención levantada por el Señor Examinador.

Igualmente, la restricción hecha permite que la materia reclamada encuentre sustento en los ejemplos incluidos en la solicitud. En particular, deseamos aclarar que los ejemplos de la presente solicitud ilustran compuestos en donde los sustituyentes R_1, R_2, R_3 y R_4 incluyen H, F, difluorofenil, CF_3, -NHC(O)-$C_{22:6}$ omega-3 y NHC(O)-$C_{20:5}$ omega-3, mientras que los sustituyentes W_1 y W_2 evidencian átomos como O o N. En la medida que estos sustituyentes corresponden a variaciones ilustrativas de costumbre de los radicales que definen los compuestos de fórmula I reclamados, y en la medida que una persona versada en la materia se encuentra en la capacidad de inferir y relacionar los respectivos análogos bioisostéricos a partir de estos, resulta razonable definir la invención de acuerdo a la nueva reivindicación 1. No obstante, y como sustento de lo anterior, anexamos junto con este memorial copia del artículo "*Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design*"[1], en donde se presenta un lista extensa de grupos bioisoestéricos y análogos conocidos, conocimiento que permite realizar la generalización en cuestión.

1.3 Por otro lado, se desea poner de presente que las anteriores reivindicaciones 6, y 8 a 29 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

1.4 Por último, el titulo de la solicitud se modifica a:

"DERIVADOS DE SALICITADOS ACETILADOS CON ÁCIDOS GRASOS Y COMPOSICIONES A PARTIR DE LOS MISMOS",

eliminando así la referencia a los usos objetada por su Despacho, y reflejando la materia reclamada en la nueva reivindicación 1.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

En relación con el nuevo pliego reivindicatorio informamos que no se paga tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que en el momento de presentación de la solicitud se había hecho el pago de 19 reivindicaciones adicionales después de la decima reivindicación.

[1] PATANI, George A., LAVOIE, Edmond J.:"*Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design*", Chem. Rev., 1996, 96 (8), pp 3147–3176.

2. Novedad de la Presente Solicitud

El examinador establece en su concepto técnico que la antigua reivindicación 1 de la presente solicitud carece de novedad a la luz del documento D1 (US 4,264,517: *Alkylphenyl 5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-eicosapentaenoates*).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación de la referencia D1.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal:

> "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria...*"
> (Ibídem, páginas 53 y 54) (subrayado por fuera del texto).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones.

Lo anterior por cuanto el ejemplo 4 en la columna 5 de D1 (US 4,264,5176) no es idéntico a los compuestos enseñados en la nueva reivindicación 1, como es afirmado por su Despacho. La diferencia fundamental surge a partir de la definición dada a los radicales R_1, R_2, R_3 y R_4, los cuales ahora no toman el significado de alquilo C_1-C_3. Dicha exclusión evita la formación de tres grupos metilos unidos al grupo fenilo de los compuestos del ejemplo 4 y la tabla 4.

Con base en el anterior argumento y al hecho que el documento citado D1 no da a conocer tal y como es reivindicada la invención bajo estudio, se dan por superadas las objeciones relacionadas con la novedad de la presente solicitud.

3. Nivel Inventivo de la Presente Solicitud

De otra parte, el Examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 2 a 8 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2 (US 5,603,959: *Fatty acid derivatives*), mientras que las reivindicaciones 14 y 15 se ven anticipadas por el documento D3 (US 4,036,951: *Ultra-violet filtration with certain aminosalicylic acid esters*).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".
(subrayado por fuera del texto)

Por lo tanto, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la jurisprudencia aplicable al análisis de nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias clara que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Con base en lo anterior, resulta evidente que el nuevo pliego reivindicatorio implica un nivel inventivo sobre la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, con base en los siguientes argumentos:

Para comenzar, deseamos llamar la atención al hecho que las anteriores reivindicaciones 14 y 15 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, por lo que se da por superada la objeción sobre las mismas.

Por otro lado, y con relación a las nuevas reivindicaciones 2 a 6, traemos a colación una vez más que el ejemplo 4 en la columna 5 de D1 no permite derivar los compuestos enseñados, ya que este no proporciona la información necesaria para definir los radicales R_1, R_2, R_3 y R_4 específicamente como H, Cl, F, CN, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

Ahora bien, al analizar las enseñanzas del documento D2, resulta claro que estas no permiten cubrir las deficiencias de D1, en la medida que este no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que lleve a reemplazar el grupo fenilo de US 4,264,517 con un grupo salicilato, para obtener así los compuesto de fórmula I caracterizados por poseer una actividad sinérgica de **limitar la actividad pro-inflamatoria** y **activar la actividad anti-inflamatorio**, como es descrito en el párrafo [0798] de la memoria descriptiva.

Es así como ninguna de las referencias citadas proporciona motivación alguna para seleccionar específicamente los compuestos reivindicados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, o composiciones que los comprenden. Tampoco existe

motivación alguna para combinar las enseñanzas de las referencias citadas con una expectativa razonable de éxito. En ausencia de una dirección explícita a compuestos particulares, como la que se encuentra en la presente solicitud, sería imposible determinar qué derivados de salicilatos acetilados con ácidos grasos resultan eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, y no es realista examinar cada uno de ellos para lograr los efectos alcanzados por la presente invención.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 1 a 12 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

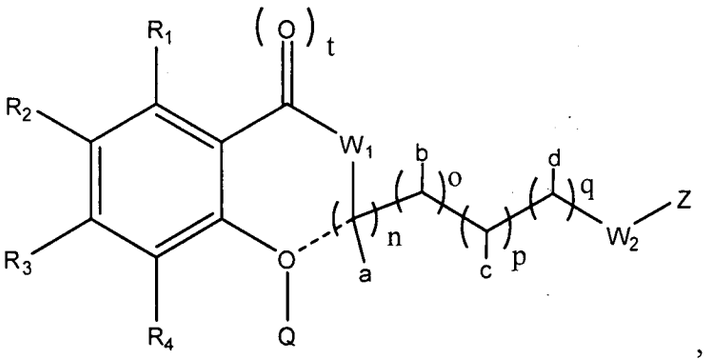
Señor Superintendente,

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.4687.87 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-2799

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o una sal, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 es NH y W_2 se selecciona de nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

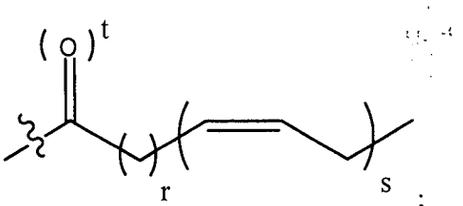
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

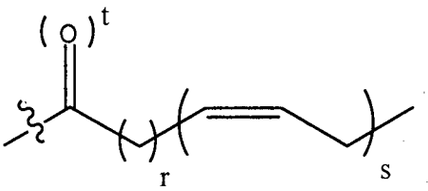
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



;

con la condición que hay, por lo menos, un



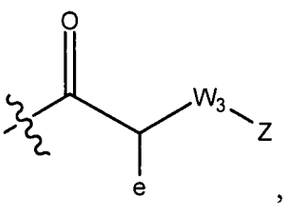
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

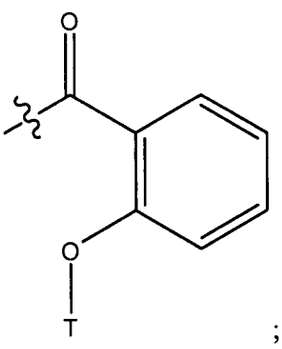
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

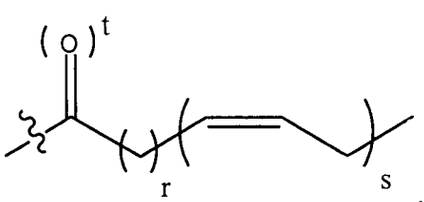
W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W_2 es NH.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde r es 2, s es 6, t es 1 y Z es

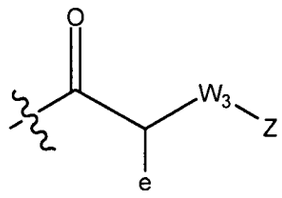


4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto es

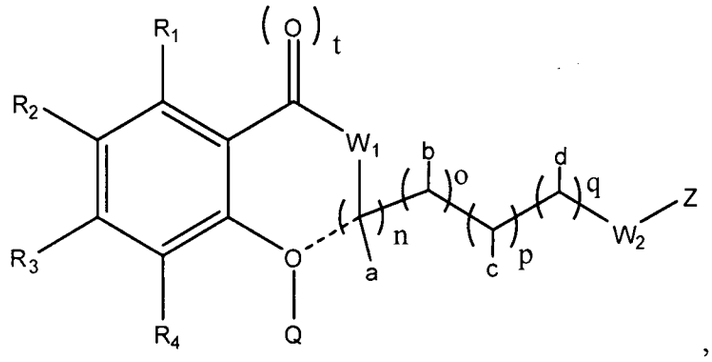


5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es Z.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es



7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o una sal, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo;

W_1 es NH y W_2 se selecciona de nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

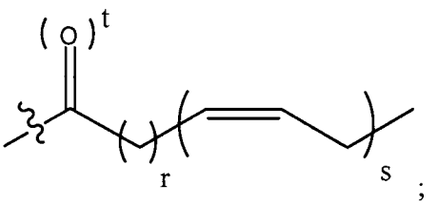
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

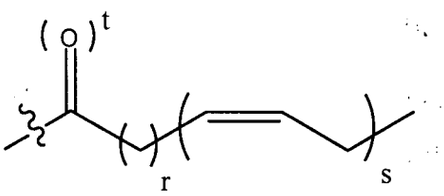
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 ó 1;

cada Z es H o



;

con la condición que hay, por lo menos, un



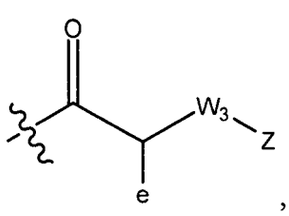
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 ó 3;

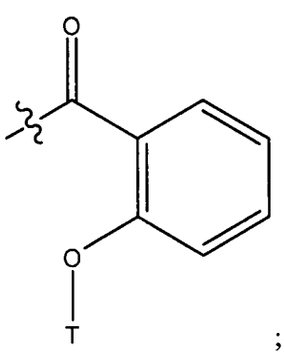
cada s es, de manera independiente, 5 ó 6;

cada t es, de manera independiente, 0 ó 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

10

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

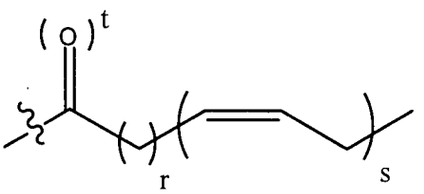
R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es Z y Z es H.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dos de n, o, p y q son cada uno 1.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde r es 3, s es 5, t es 1 y Z es



11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

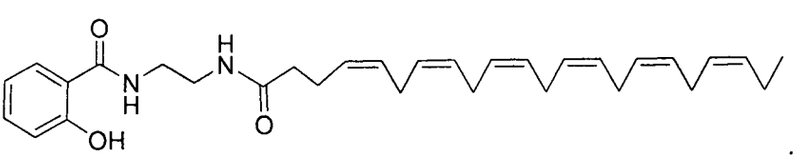


; o



.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el compuesto de fórmula I es



.

DERIVADOS DE SALICITADOS ACETILADOS CON ÁCIDOS GRASOS Y COMPOSICIONES A PARTIR DE LOS MISMOS

1. PRIORIDAD

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/148,658, presentada el 30 de enero de 2009, la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/104,363, presentada el 10 de octubre de 2008, la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/104,364, presentada el 10 de octubre de 2008, la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/104,366, presentada el 10 de octubre de 2008 y la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. 61/078,983, presentada el 8 de julio 2008. Las revelaciones completas de dichas solicitudes se invocan y se incorporan a la presente solicitud como referencia.

2. CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se relaciona con Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos, con Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos y con Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos ("Compuestos de la Invención") ; con composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Derivado de Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos, un Derivado de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos y/o un Derivado de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos ("Compuesto de la Invención"); y con métodos de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones que se citan en la presente, son incorporadas como referencia, en su totalidad.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] En las vías inflamatorias subyace la patofisiología clave de muchas enfermedades crónicas y agudas. La inflamación sin resolver es importante en muchas enfermedades crónicas, incluyendo, pero sin estar limitadas por, las enfermedades cardíacas, la aterosclerosis, la diabetes tipo 1 y tipo 2, la dislipemia, el asma, la artritis (incluyendo la artritis reumatoide (AR)), la osteoartritis, la fibrosis quística, la enfermedad de desgaste muscular (incluyendo la distrofia muscular), el dolor, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (incluyendo la colitis y la enfermedad de Crohn), y las enfermedades neurodegenerativas (incluyendo la enfermedad de Alzheimer).

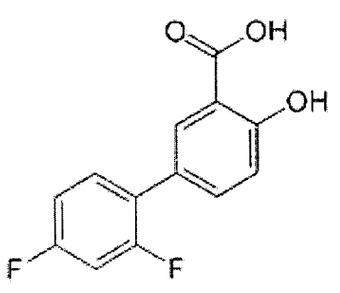
[0004] En años más recientes, el estudio de la inflamación se ha ido profundizando en la célula. Se han identificado moléculas de señalización celular que modulan la expresión de los genes que controlan la respuesta inflamatoria, incluyendo la respuesta pro-inflamatoria y la respuesta anti-inflamatoria. Uno de los reguladores centrales que equilibran los genes que codifican respuestas anti-inflamatorias y pro- inflamatorias es el Factor Nuclear Kappa Beta (NFkB).

12

$NF\kappa B$ es una familia de factores de la trascripción que incluye a p50 ($NF\kappa B1$), p52 ($NF\kappa B2$), p65 (RelA), c-Rel y RelB. Estos factores nucleares se mantienen en el citoplasma en un estado inactivo, en forma de complejos o pares diméricos, por el $I\kappa B$ un factor inhibidor de $NF\kappa B$. Entre otras, las proteínas $I\kappa B$ incluyen $I\kappa B\alpha$, $I\kappa B\beta$ e $I\kappa B\varepsilon$. El complejo inactivo $NF\kappa B$ se libera desde el citoplasma mediante fosforilación de la proteína $I\kappa B$ a través de quinasas tales como la $IKK\beta$. Las quinasas que regulan la actividad $NF\kappa B$, son activadas mediante respuestas inmunes o tensiones celulares. Por lo tanto, en el complejo $NF\kappa B$ citoplasmático, tal como el IkB/p65/p50, el IkB se fosforila mediante quinasas tales como la $IKK\beta$ y libera pares diméricos de $NF\kappa B$ al núcleo, tal como el p65/p50. En el núcleo, el $NF\kappa B$ regula la expresión genética de factores proinflamatorios tales como las citoquinas, como por ejemplo $TNF\alpha$, IL-6 e IL-1β . Además, regula la expresión genética de enzimas, tales como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una de las enzimas que convierte al ácido araquidónico en prostaglandina H2 (PGH2). Estos factores inducen la inflamación en varios tejidos. Asimismo, dependiendo del contexto celular y de los factores nucleares del $NF\kappa B$ liberados, el $NF\kappa B$ puede provocar la expresión de genes antiinflamatorios.

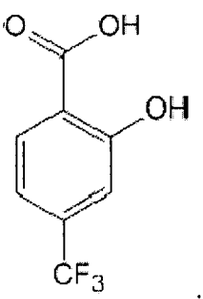
[0005] Los salicilatos y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) pueden influenciar la vía de la $NF\kappa B$, permitiendo que la gente obtenga, mediante ellas, alivio y reducción de la inflamación. La aspirina y los inhibidores de COX reducen la inflamación mediante el bloqueo, reversible o irreversible, del canal hidrofóbico, a través de la acetilación de la Serina 530 (COX-1) o de la Serina 516 (COX-2). Con algunos AINES selectivos con grupos carboxilato, hay una interacción carga-carga con Arginina 120. La unión o interacción bloquea la enzima ciclooxigenasa para formar PGH_2. El salicilato no inhibe de manera irreversible a la ciclooxigenasa debido a que carece de la habilidad de acilar la enzima COX y, a concentraciones relevantes *in vivo,* posee poca, o ninguna, acción inhibitoria indirecta sobre la enzima COX. El salicilato a demostrado tener actividad inhibitoria sobre el $IKK\beta$ y, por lo tanto, inhibe a la $NF\kappa B$, lo que conduce a una expresión de COX-2 reducida, en un estado inflamatorio donde la expresión de COX-2 ha sido inducida.

[0006] Otro ejemplo de un AINE es el diflunisal:



13

[0007] Todavía otro ejemplo de un AINE es el triflusal:



[0008] El Diflunisal y el Triflusal se utilizan comúnmente para aliviar el dolor, la sensibilidad, la hinchazón y la rigidez causadas por la osteoartiritis y la artritis reumatoide, y para aliviar, de manera general, el dolor leve a moderado.

[0009] En la terapia con salicilato, pueden surgir problemas debido a sus efectos secundarios, lo que significa que se necesite que sean buscadas y desarrolladas maneras alternativas de reducir la actividad del NFκB. Algunos salicilatos, cuando se administran oralmente, presentan la desventaja central de causar úlceras gástricas, luego de la administración crónica durante largos períodos. Además, los salicilatos pueden ser irritantes fuertes, lo que se cree es causado por la alta concentración de estos inhibidores de la COX. Muchos de los efectos no deseados de la aspirina son causados por una inhibición inapropiada de la COX o de la vía del NFκB. Aunque los AINES inhiben la COX y son agentes antiinflamatorios eficaces, sus efectos adversos inhiben su uso.

[0010] Otros agentes antiinflamatorios que modulan la actividad del NFκB son los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados (PUFA). Los ácidos grasos omega-3 reducen además la IL-1, la cual es una activadora del NFκB, e incrementa las citoquinas antiinflamatorias, como por ejemplo la IL-10 y las adipoquinas, como por ejemplo la adiponectina. Los aceites de pescado de aguas frías, tales como el salmón, la trucha, el arenque y el atún son una fuente de ácidos grasos omega-3 dietarios, siendo el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) los principales derivados marinos de ácidos grasos omega-3. Verduras de hojas verdes y algunos frijoles, nueces o aceites, tales como los aceites de soja, de nueces, de linaza y de canola son fuentes ricas en ácidos grasos omega-3 alimenticios.

[0011] Los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3 han sido ampliamente estudiados observándose resultados positivos en varias enfermedades inflamatorias crónicas. Las citoquinas TNFα e IL-6 incrementan de forma dramática durante los procesos inflamatorios y son normalmente utilizados como marcadores de la inflamación. Una mayor ingesta de PUFA omega-3 ha demostrado estar fuertemente asociada con menores niveles de TNFα e IL-6d circulantes (Ferrucci *et al.*, 2006). Además , una ingesta mayor de PUFA omega-3 ha demostrado estar también asociada con niveles aumentados de marcadores de antiinflamación,

incluyendo los antiinflamatorios bien caracterizados, la citoquina IL-10 (Ferrucci et al, 2006). Modelos animales de colitis indican que el aceite de pescado disminuye el daño del colon y la inflamación, la pérdida de peso y la mortalidad. Los suplementos de aceite de pescado en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), han mostrado modular los niveles de mediadores inflamatorios y pueden ser beneficiosos para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerativa.

[0012] En el control de la artritis reumatoide (AR) y otras condiciones inflamatorias, los efectos secundarios limitan el uso de AINEs. Un estudio clínico mostró que un 39 % de los pacientes con AR suplementados con aceite de hígado de bacalao fueron capaces de reducir en más del 30 % sus requerimientos de AINES. Ácidos grasos Omega-3, tomados como suplementos dietarios fueron utilizados para reducir el riesgo de muerte súbita causada por arritmias cardíacas, mientras que el éster etílico de ácidos grasos omega-3 es utilizado para tratar la dislipidemia en terapias de combinación.

[0013] Además, los ácidos grasos omega-3 han mostrado mejorar la sensibilidad insulina y la tolerancia a la glucosa en hombres normoglucémicos y en individuos obesos. Asimismo, los ácidos grasos omega-3 han mostrado mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con fenotipo inflamatorio, obesos y no obesos. A través del tratamiento con ácidos grasos omega-3, el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y de la insulina, han mostrado mejorarse en pacientes hipertensos con sobrepeso .

[0014] Loa ácidos grasos omega-3 DHA o EPA, C22 y C20, son metabolizados a metabolitos antiinflamatorios activos, algunos de los cuales incluyen resolvinas y protectinas, y activan varias vías antiinflamatorias .

[0015] La capacidad de atenuar de manera simultánea las vías proinflamatorias, por ejemplo aquellas que afectan los niveles de proteína-C reactiva (CRP) y citoquinas TNFα e IL-6, y al mismo tiempo estimular las vías antiinflamatorias mediante la derivación de ácidos grasos omega-3, tales como DHA y EPA, en las vías metabólicas que finalmente producen resolvinas, protectinas y otros metabolitos que resuelven la inflamación, serían de gran beneficio para el tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas. La inflamación puede ser particularmente vulnerable a un ataque de dos frentes, la inhibición de las vías pro-inflamatorias y la regulación por incremento de las vías antiinflamatorias.

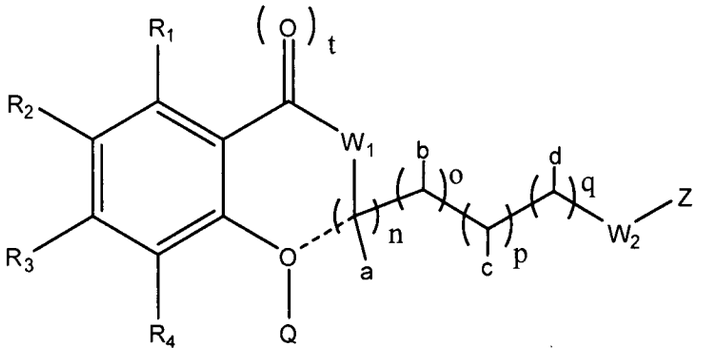
4. RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0016] La invención está basada, en parte, en el descubrimiento de los Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos y de sus efectos demostrados en la regulación simultanea por incremento de las vías antiinflamatorias y por disminución de las vías

15

proinflamatorias. La invención está además basada, en parte, en el descubrimiento de los Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos y su regulación, por incremento en las vías antiinflamatorias y por disminución en las vías proinflamatorias. De manera adicional, la invención está basada, en parte, en el descubrimiento de los Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos y la regulación de los mismos, por incremento de las vías antiinflamatorias y por disminución de las vías proinflamatorias. Estos compuestos novedosos son útiles en el tratamiento y en la prevención de enfermedades asociadas con la inflamación.

[0017] En consecuencia, en un aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula I**:



Fórmula I

y sus sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

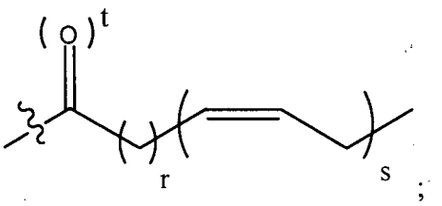
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

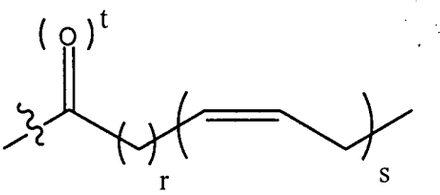
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o

16



con la condición de que hay, por lo menos, un



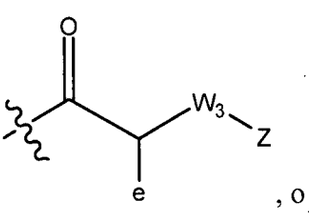
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

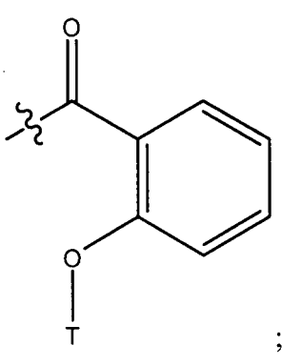
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

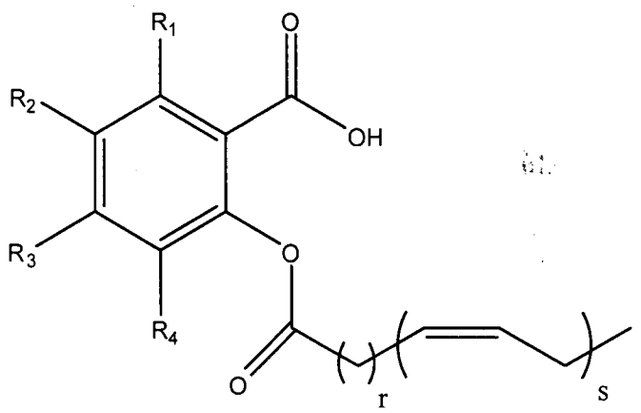
W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0018] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ia**:

17



Fórmula Ia

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

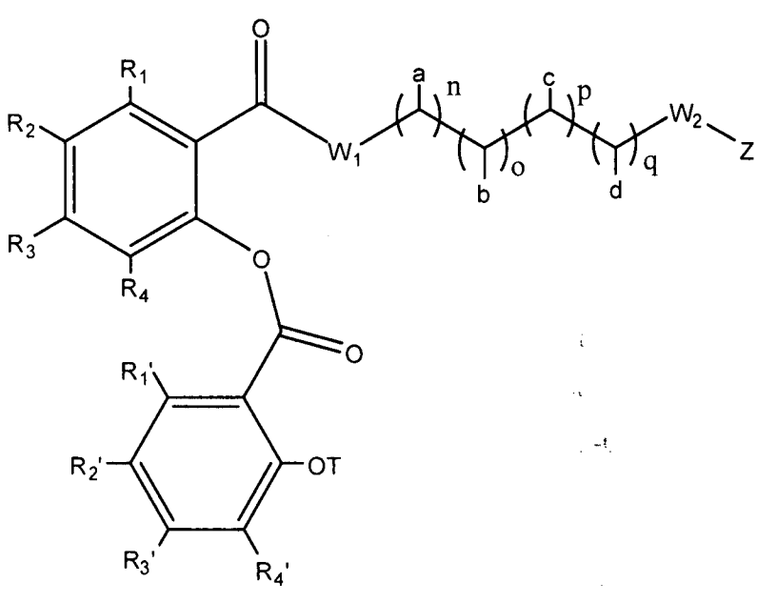
en donde

R_1, R_2, R_3, y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1-C_3$ alquilo), $-N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1-C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1-C_3$ alquilo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-S(O)C_1-C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1-C_3$ alquilo;

r es 2 o 3; y

s es 5 o 6.

[0019] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ib**:



Fórmula Ib

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

18

R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3' y R_4' son cada uno, de manera independiente seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

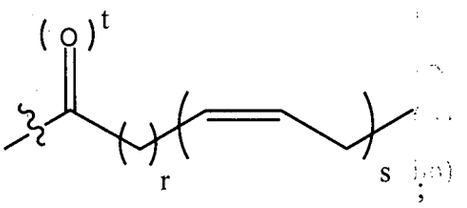
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

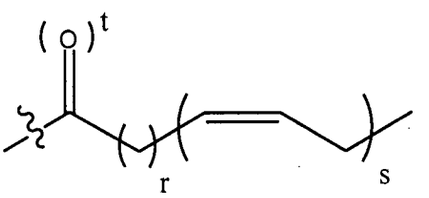
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H, o



con la condición que hay, por lo menos, un



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

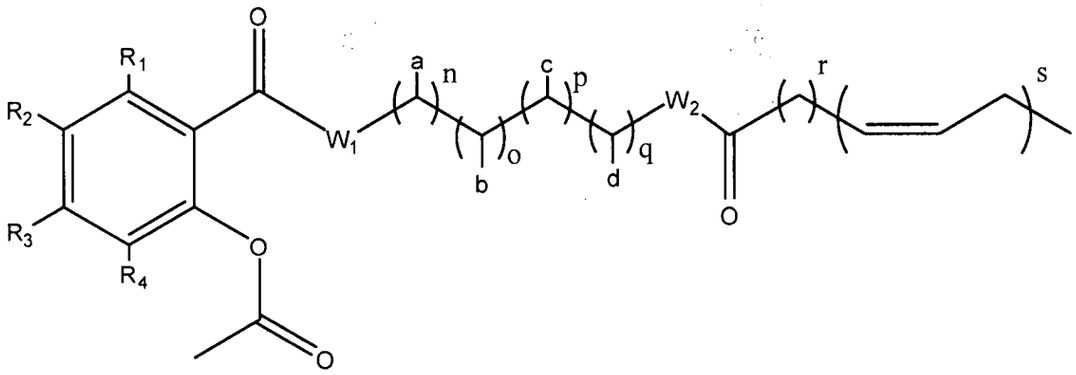
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es 0 o 1; y

T es H, C(O)CH_3 o Z.

[0020] En otro aspecto, se describen compuesto de la **Fórmula Ic**:

19



Fórmula Ic

y las sales, hidratos, solvatos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

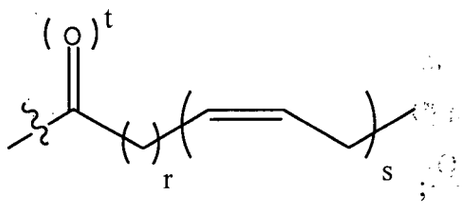
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

n, o, p, y q son cada uno, de manera independiente 0 o 1;

Z es H, o



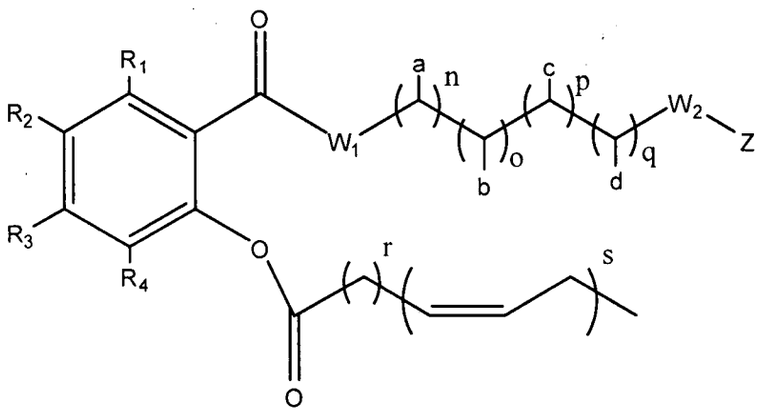
cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es de, manera independiente, 5 o 6; y

t es 0 o 1.

[0021] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Id**:

20



Fórmula Id

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1-C_3$ alquilo), $-N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1-C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1-C_3$ alquilo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-S(O)C_1-C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1-C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

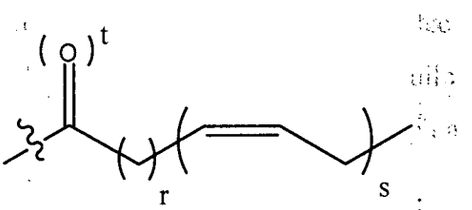
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

n, o, p y q son, cada uno de manera independiente, 0 o 1;

Z es H, o



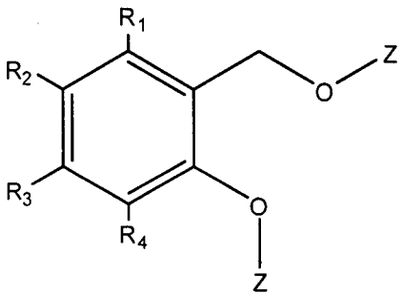
;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0022] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ie**:



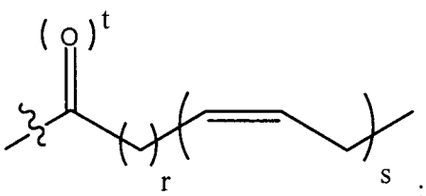
Fórmula Ie

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

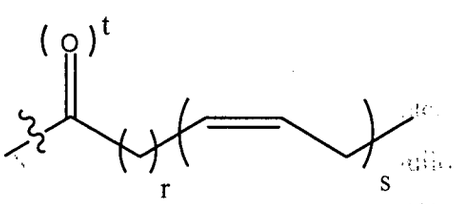
R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

cada Z es, de manera independiente, H, -C(O)CH_3 o



;

con la condición que hay, por lo menos, un



en el compuesto;

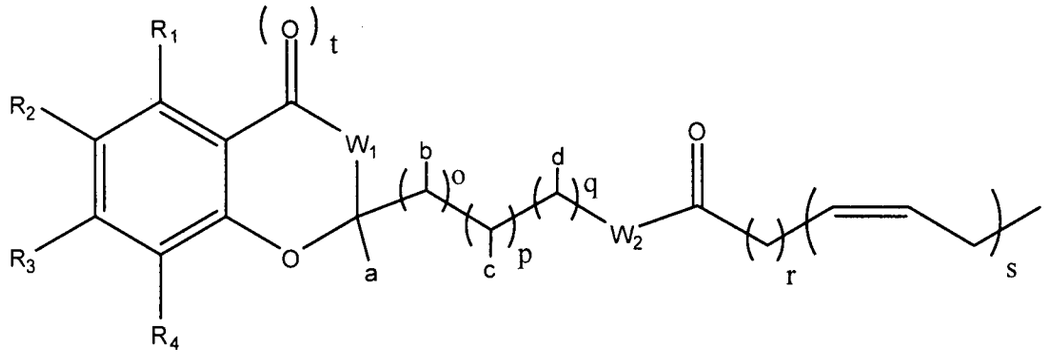
cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0023] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula If**:

22



Fórmula If

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo$)_2$,-C(O)H, -$C(O)C_1$-C_3 alquilo, -$C(O)OC_1$-C_3 alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_3 alquilo), -$C(O)N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -$S(O)C_1$-C_3 alquilo y -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

W_1 es O o NH;

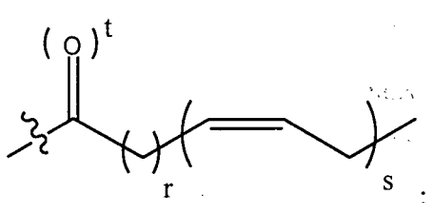
W_2 es nulo, O o NH;

a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

Z es H, o



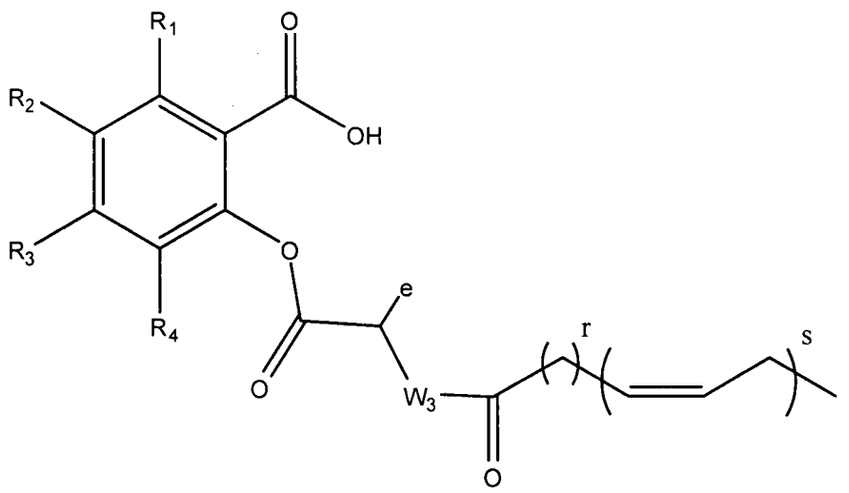
cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0024] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ig**:



Fórmula Ig

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_3 es nulo, O o NR;

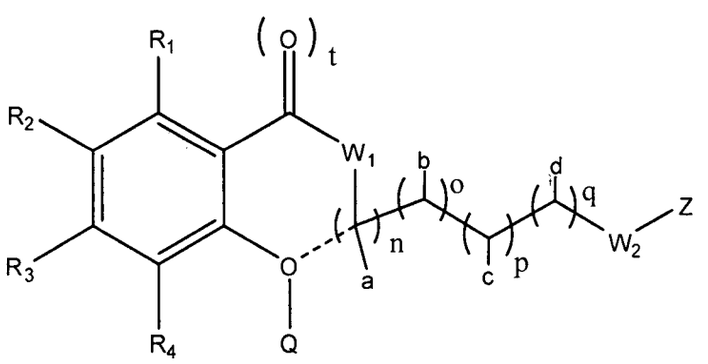
R es H o C_1-C_3 alquilo;

e es H o una cualquiera de las cadenas naturales de los aminoácidos de origen natural;

r es 2 o 3; y

s es 5 o 6.

[0025] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula II**:



Fórmula II

las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -$C(O)C_1$-C_3 alquilo, -$C(O)OC_1$-C_3 alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_3 alquilo), -$C(O)N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -$S(O)C_1$-C_3 alquilo y -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

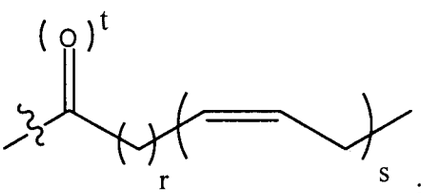
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

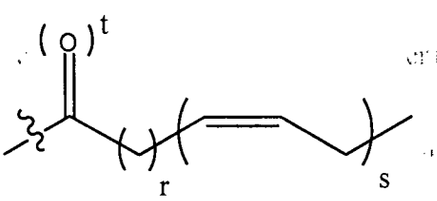
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



;

con la condición que hay, por lo menos, un



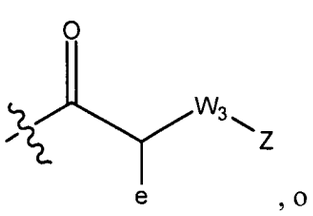
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

cada s es, de manera independiente, 3;

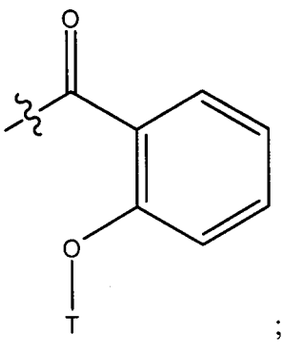
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, H, $C(O)CH_3$, Z,



, o

25



;

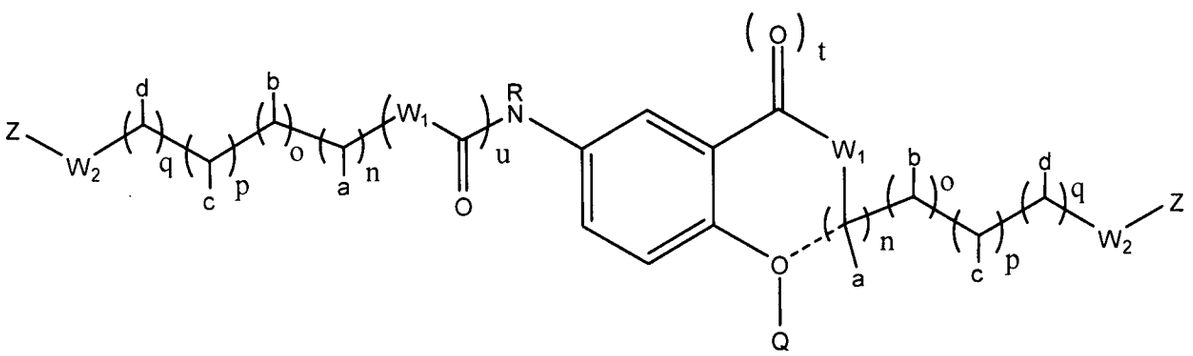
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0026] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula III**:



Fórmula III

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismo;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

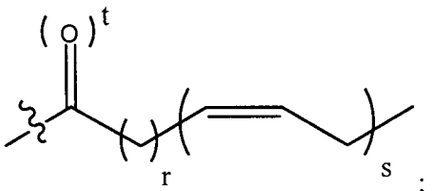
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

cada d es H o C(O)OH;

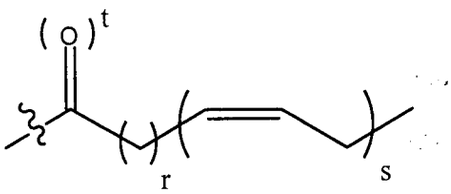
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



;

con la condición que hay por lo menos un



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

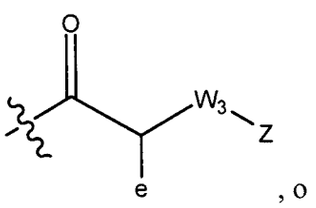
cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

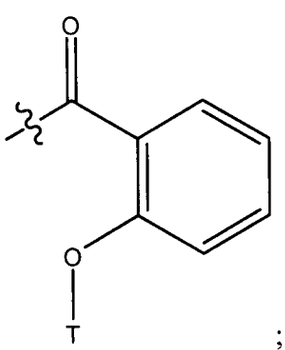
u es 0 o 1;

con la condición que, cuando r es 7, s es 3;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

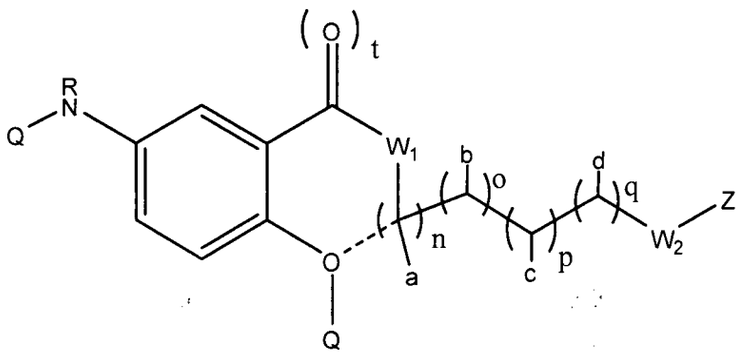
W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0027] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IIIa**:

27



Fórmula IIIa

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

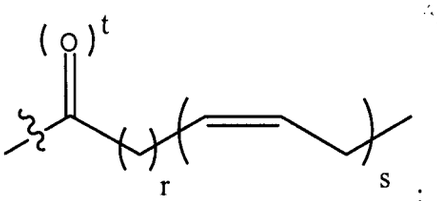
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

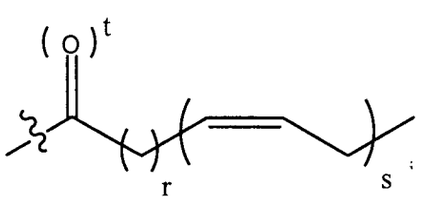
cada d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



con la condición que hay, por lo menos, un



en el compuesto;

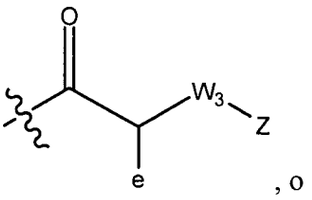
cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

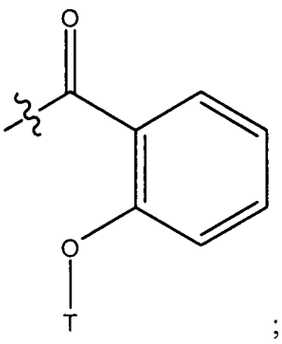
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

con la condición que cuando r es 7, s es 3;

cada Q es nulo, H, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

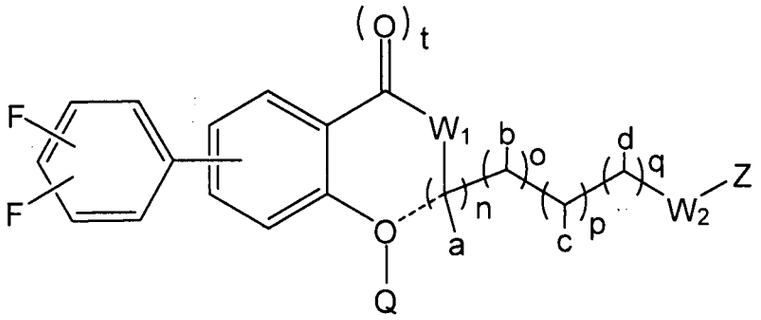
cada e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0028] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IV**:



Fórmula IV

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando está presente, requiere que Q sea nulo;

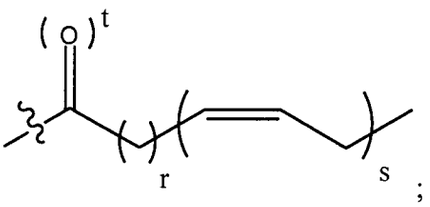
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

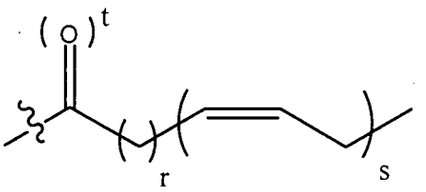
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



con la condición que hay al menos un



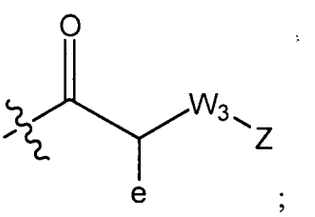
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z, o

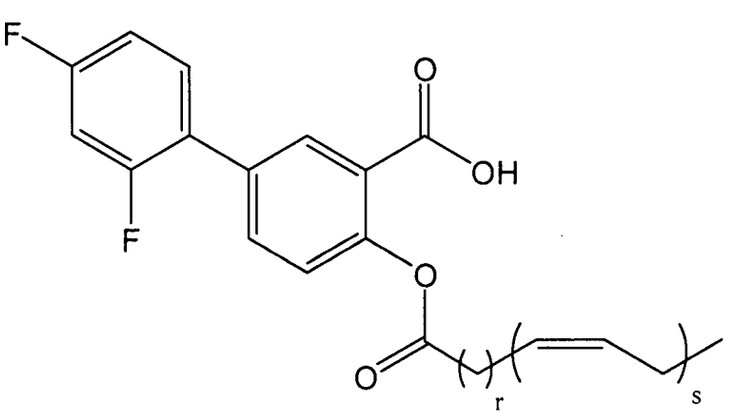


e es H, -C(O)OH, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0029] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVa**:



Fórmula IVa

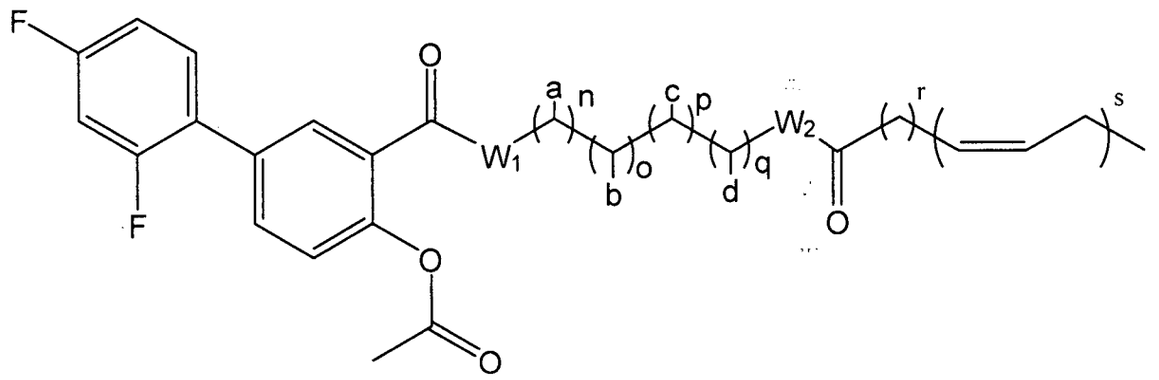
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

r es 2 o 3; y

s es 5 o 6.

[0030] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVb**:



Fórmula IVb

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

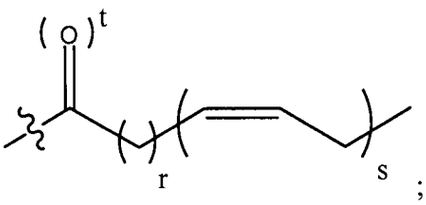
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH, o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o



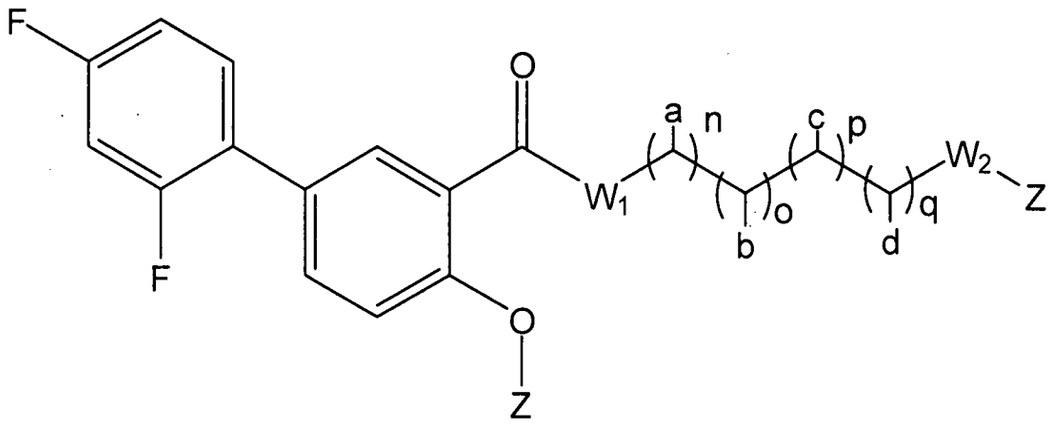
;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

t es 0 o 1.

[0031] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVc**:



Fórmula IVc

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

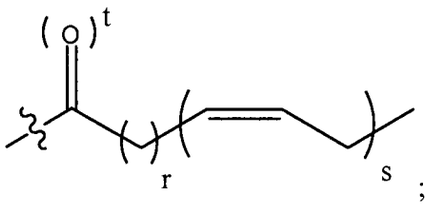
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

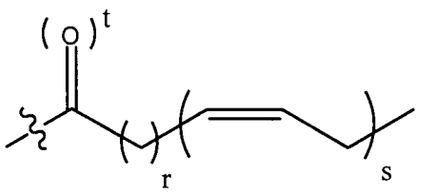
cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H, o



;

con la condición que hay al menos un



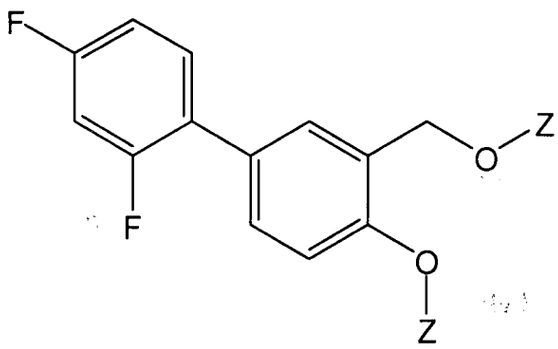
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente , 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0032] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVd**:

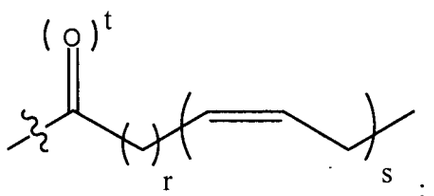


Fórmula IVd

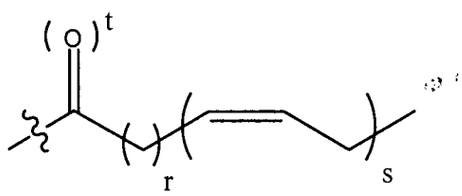
las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

cada Z es, de manera independiente, nulo, H, o



con la condición que hay al menos un



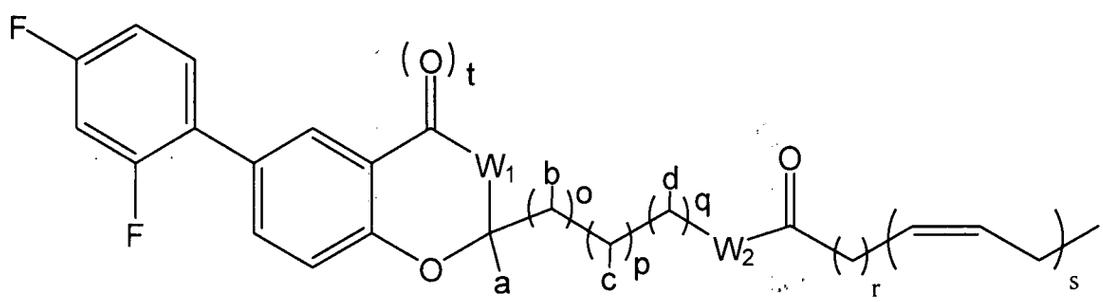
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0033] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVe**:



Fórmula IVe

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

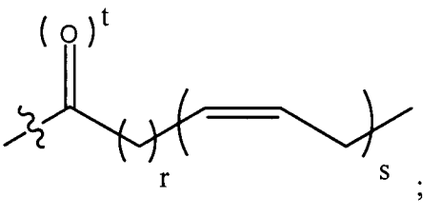
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH, o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o



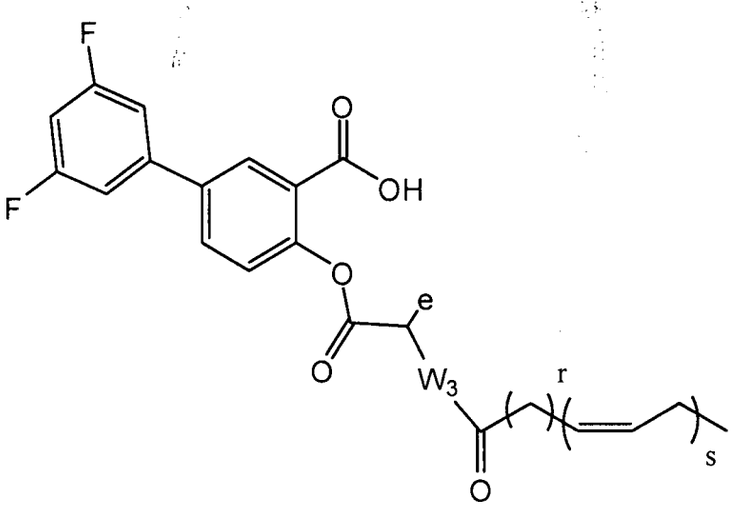
;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0034] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVf** :



Fórmula IVf

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

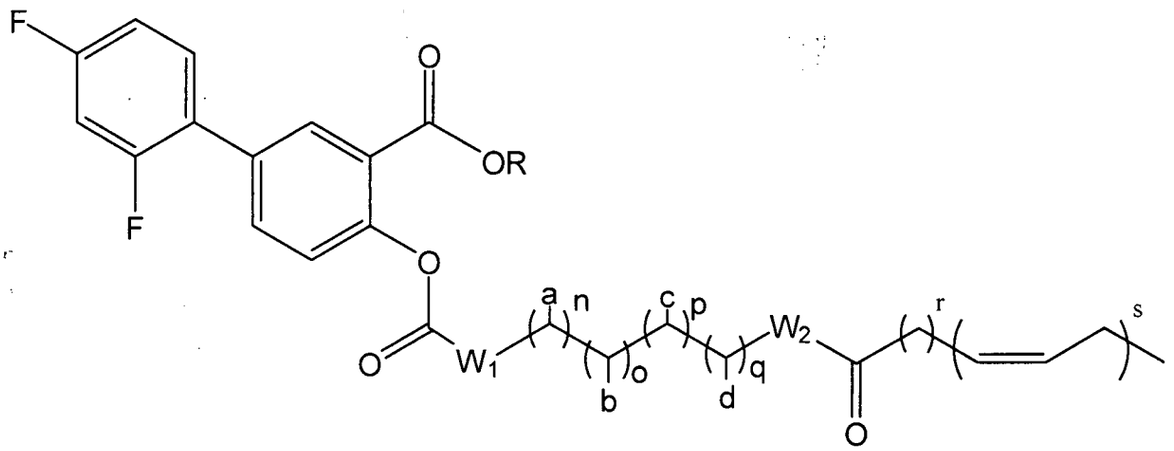
R es H o C_1-C_3 alquilo,

r es 2 o 3; y

34

s es 5 o 6.

[0035] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVg** :



Fórmula IVg

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente nulo, O o NH;

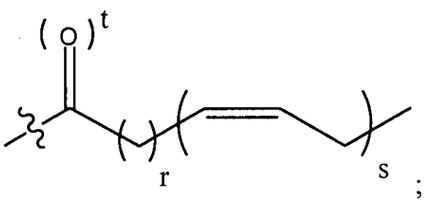
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o



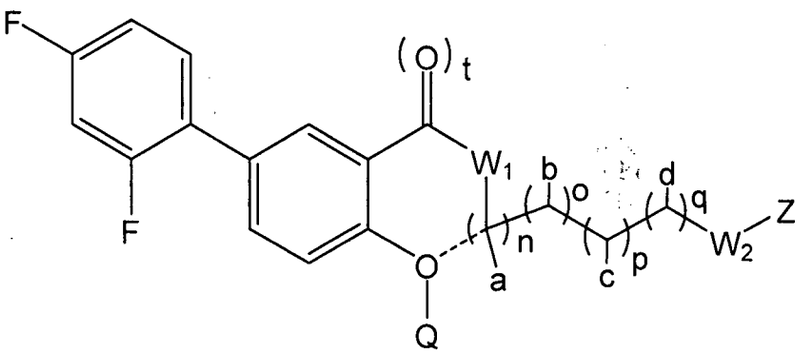
;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0036] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula V**:



Fórmula V

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

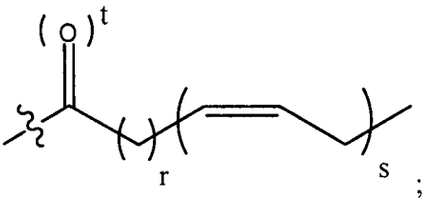
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

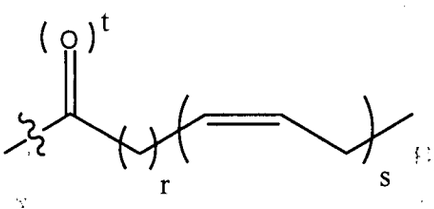
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H, o



con la condición que hay, por lo menos, un



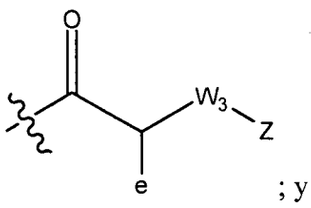
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

cada s es, de manera independiente, 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z, o



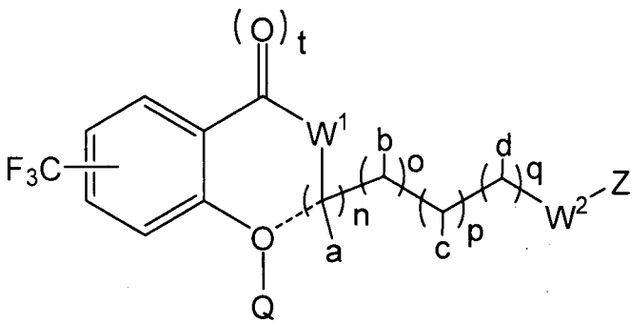
; y

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo y

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0037] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI**:



Fórmula VI

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

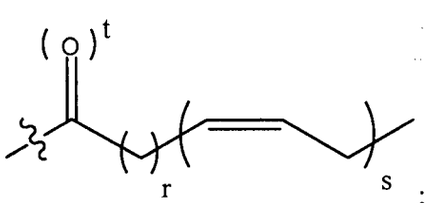
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q son, de manera independiente, 0 o 1;

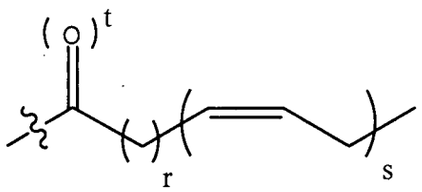
cada Z es H o



;

con la condición que hay al menos un

37



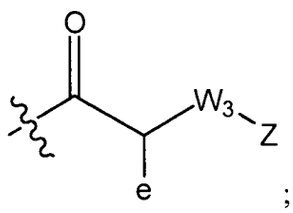
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 0, 1, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, un entero desde 1 hasta 10;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z o



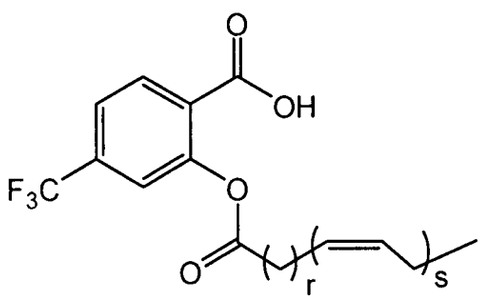
;

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0038] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIa**:



Fórmula VIa

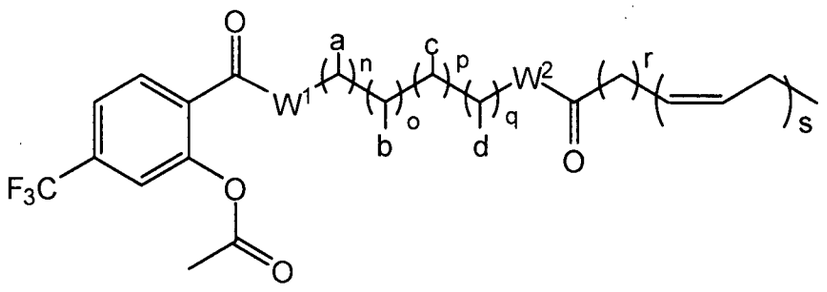
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

r es 2 o 3; y

s es, de manera independiente, 5 o 6.

[0039] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIb**:



Fórmula VIb

y las sales, hidratos, solvatos, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

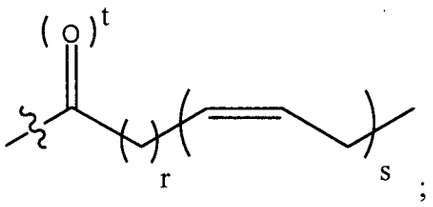
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q son, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o



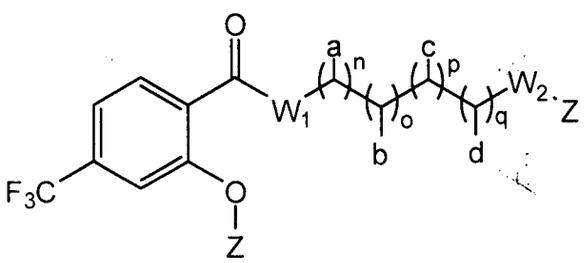
;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0040] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIc**:



Fórmula VIc

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

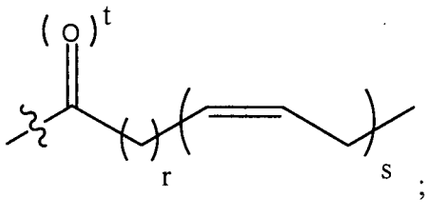
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

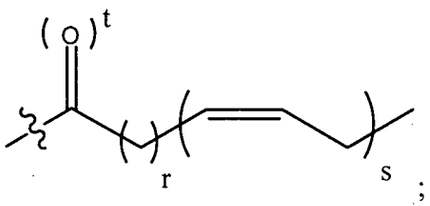
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H, o



con la condición que por lo menos un X sea

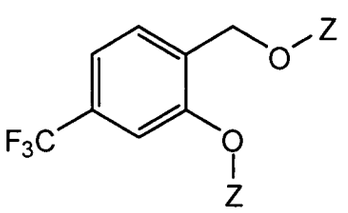


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0041] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VId**:

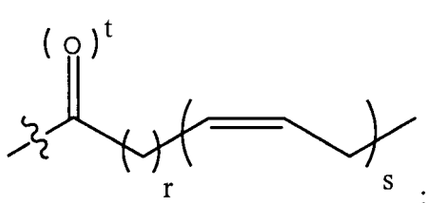


Fórmula VId

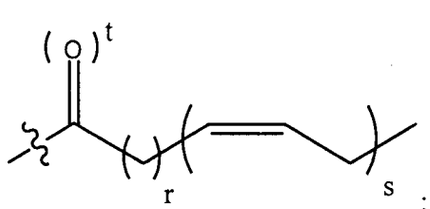
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

cada Z es, de manera independiente, H, $-C(O)CH_3$ o



con la condición que, por lo menos un, Z sea

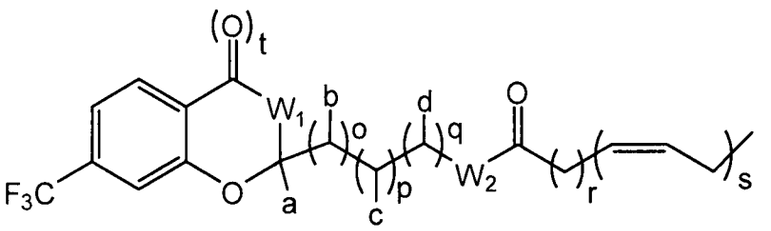


cada r es, de manera independiente 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0042] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe**:



Fórmula VIe

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

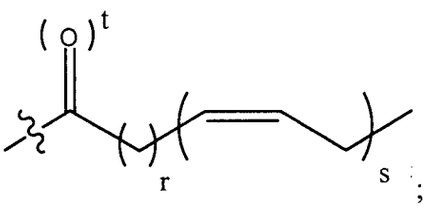
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o

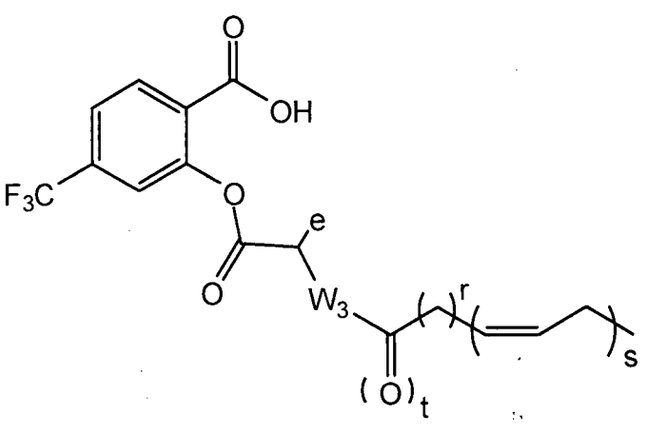


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0043] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIf**:



Fórmula VIf

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

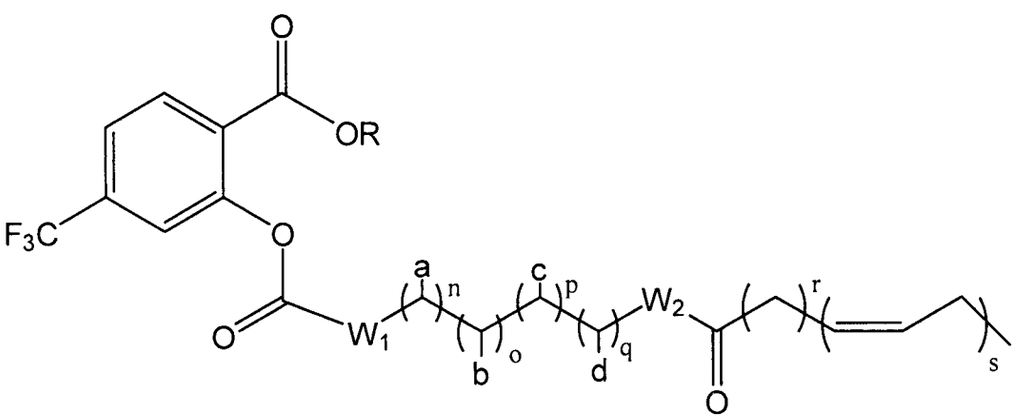
R es H o C_1-C_3 alquilo,

r es 2 o 3;

s es 5 o 6; y

t es 0 o 1.

[0044] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIg**:



Fórmula VIg

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

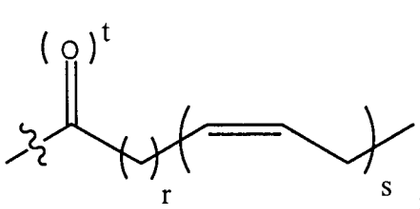
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

casa n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

Z es H o



;

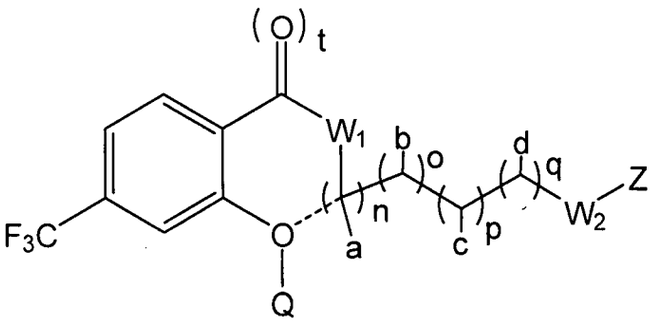
cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

92

cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1.

[0045] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VII**:



Fórmula VII

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

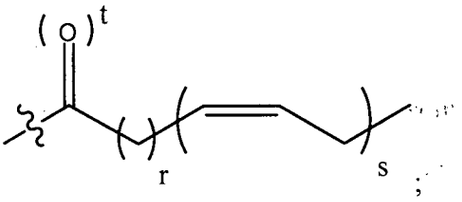
a y c son, cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

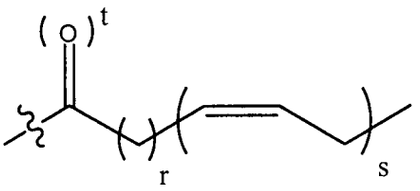
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H o



con la condición que hay, por lo menos, un



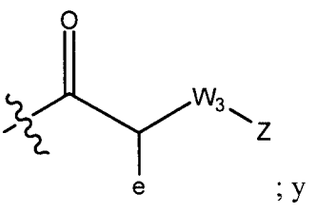
en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

cada s es, de manera independiente, 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z, o



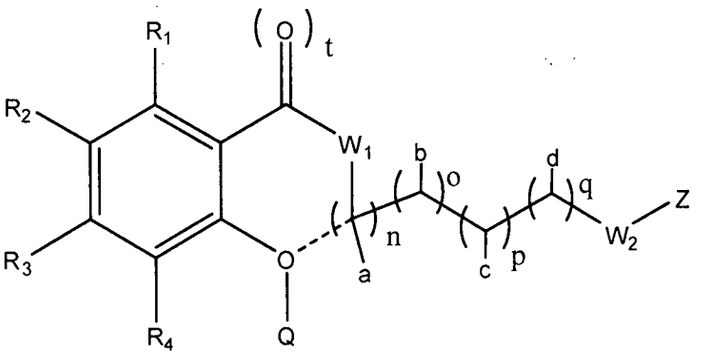
; y

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0046] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula I'**:



Fórmula I'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

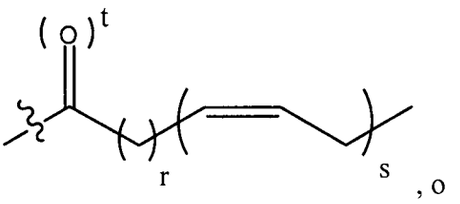
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

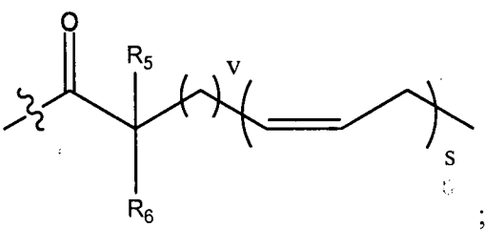
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

44

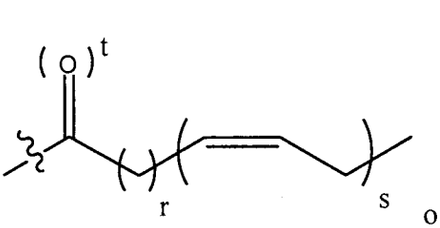


, o

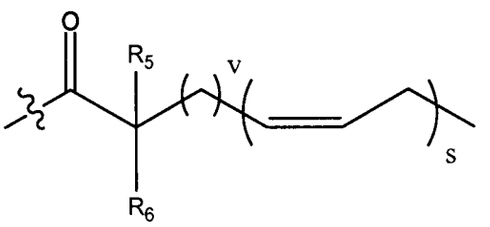


;

con la condición que hay al menos uno de



o



en el compuesto;

cada r es de manera independiente 2 o 3;

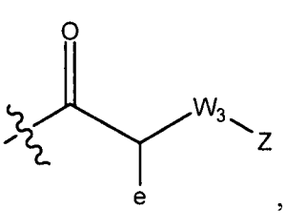
cada s es de manera independiente 5 o 6;

cada t es de manera independiente 0 o 1;

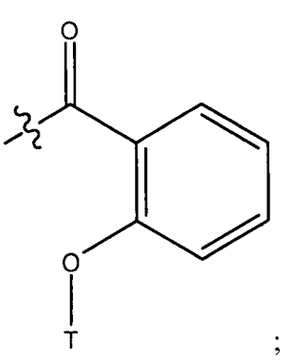
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z,



, o



;

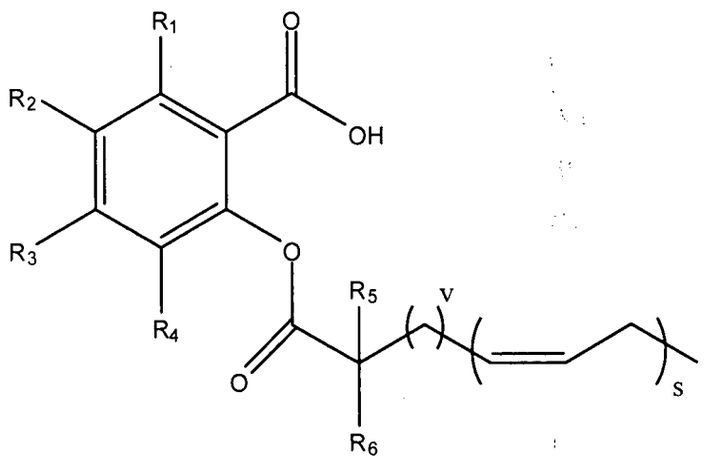
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o–N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0047] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ia'**:



Fórmula Ia'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

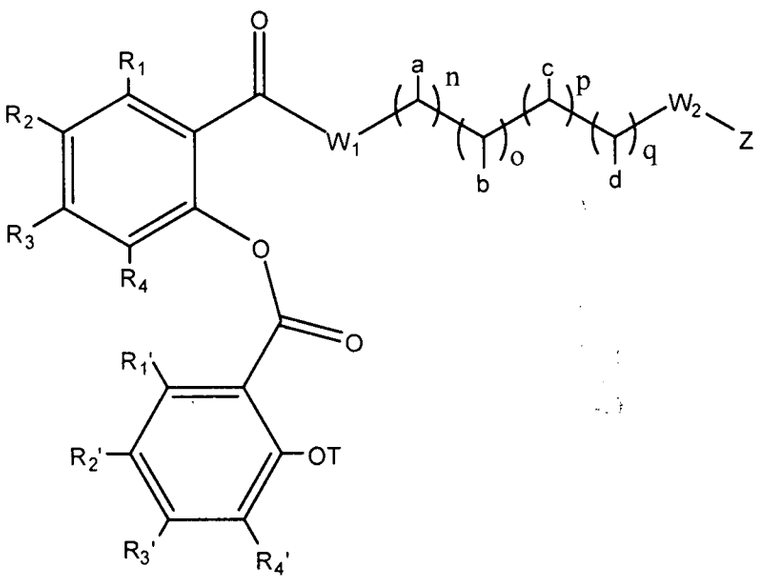
R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

s es 5 o 6;

v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0048] En otro aspecto se describen compuestos de la **Fórmula Ib'**:



Fórmula Ib'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3'y R_4' son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

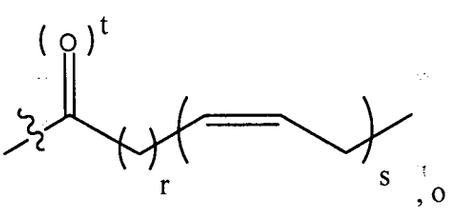
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

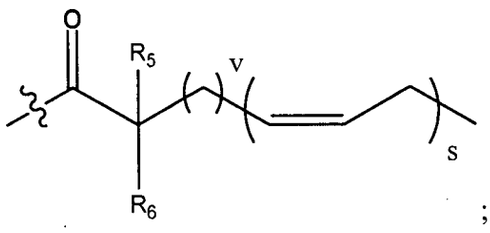
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

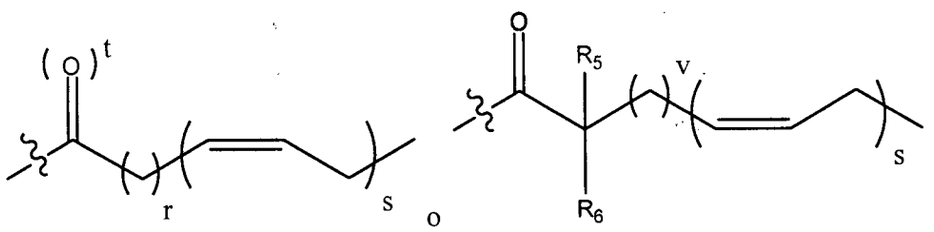


47



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

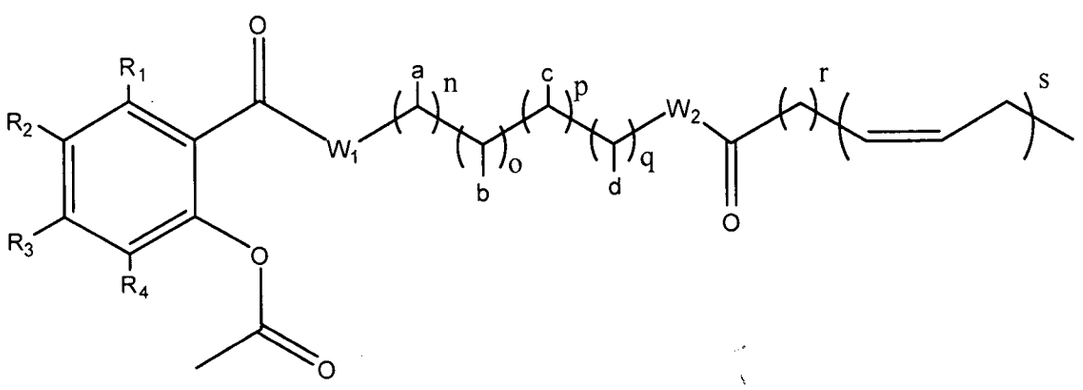
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo; y

T es H, C(O)CH_3 o Z.

[0049] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ic'**:



Fórmula Ic'

y las sales, hidratos, solvatos, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de lo mismos,

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo),

48

-N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

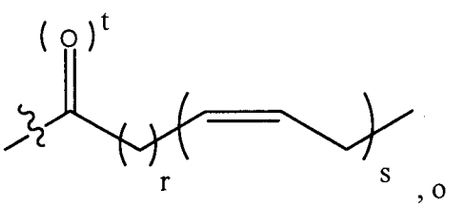
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

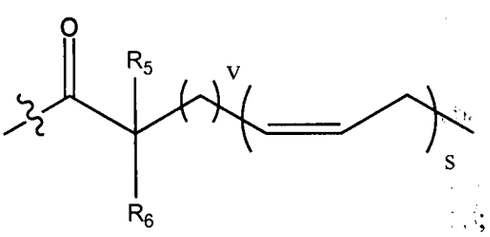
d es H o C(O)OH;

n, o, p y q son cada uno, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

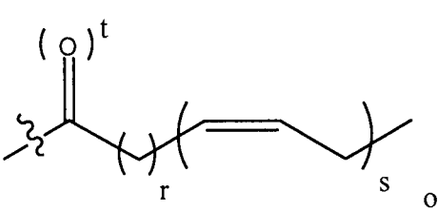


, o

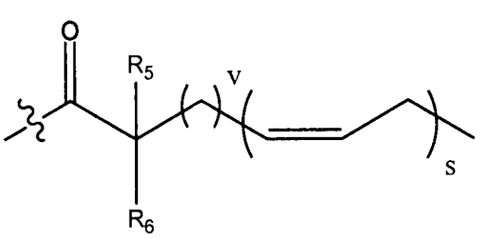


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

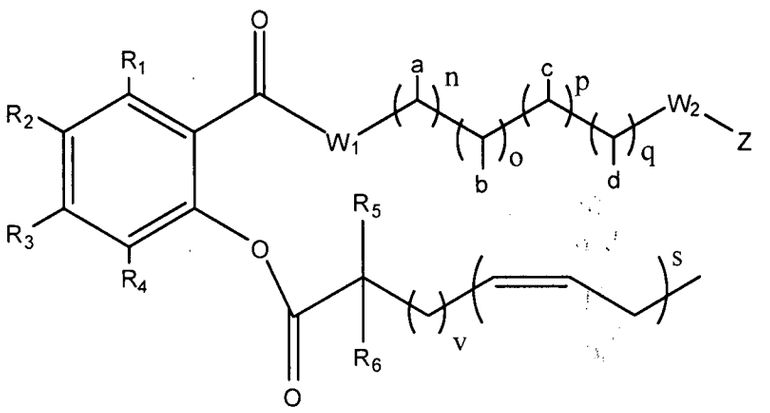
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0050] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Id'**:



Fórmula Id'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

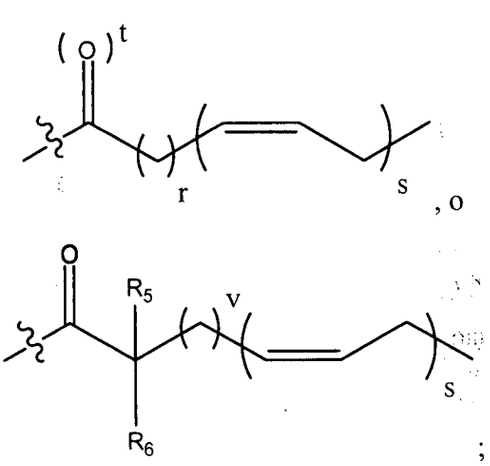
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

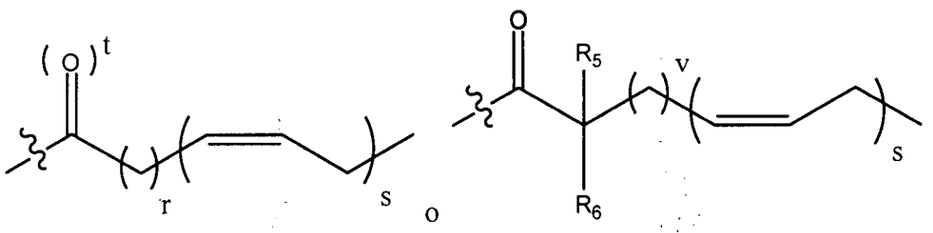
d es H o C(O)OH;

n, o, p y q son cada uno, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay al menos un



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

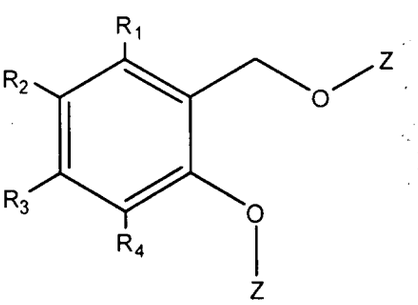
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0051] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ie'**:



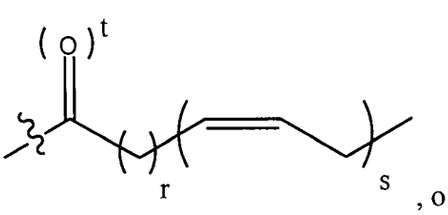
Fórmula Ie'

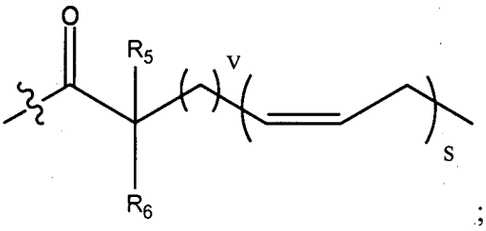
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

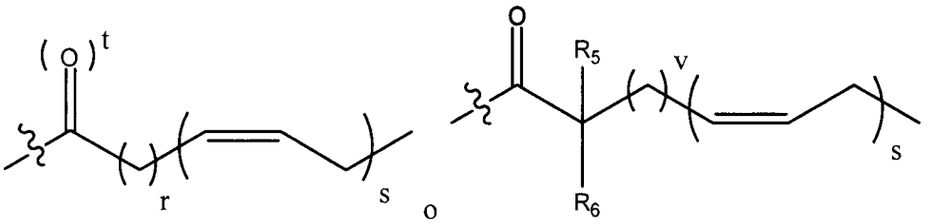
R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

cada Z es, de manera independiente, H, -C(O)CH_3,





con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

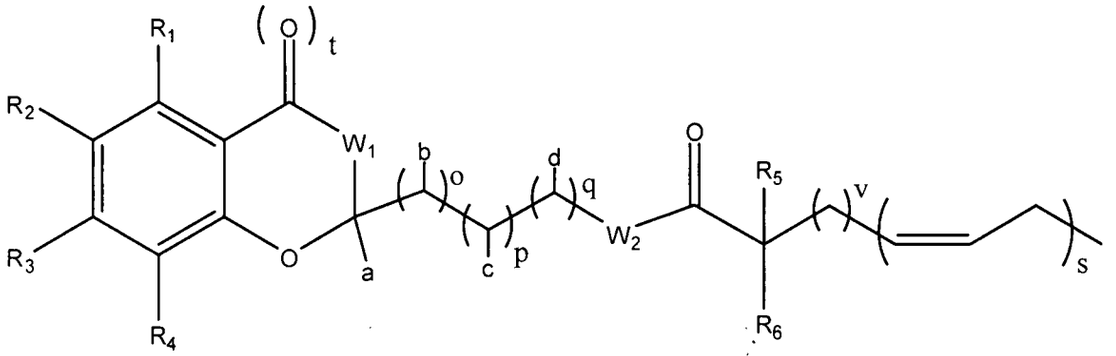
cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1

cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0052] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula If'**:



Fórmula If'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2,

52

-C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

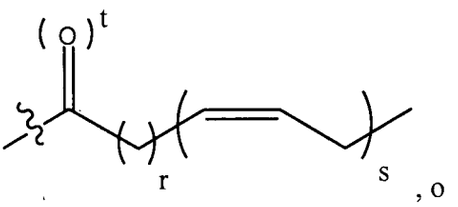
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

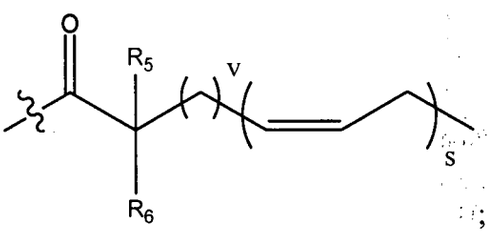
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

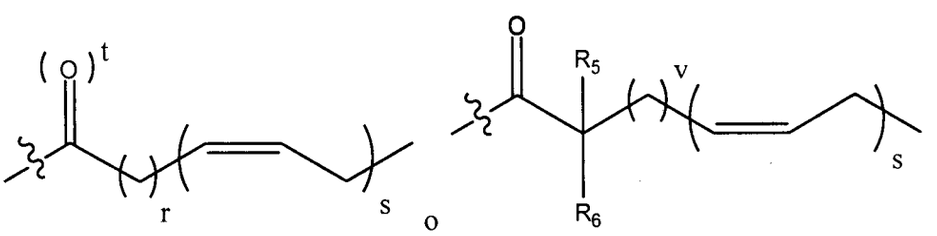


, o



;

con la condición que hay al menos un



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

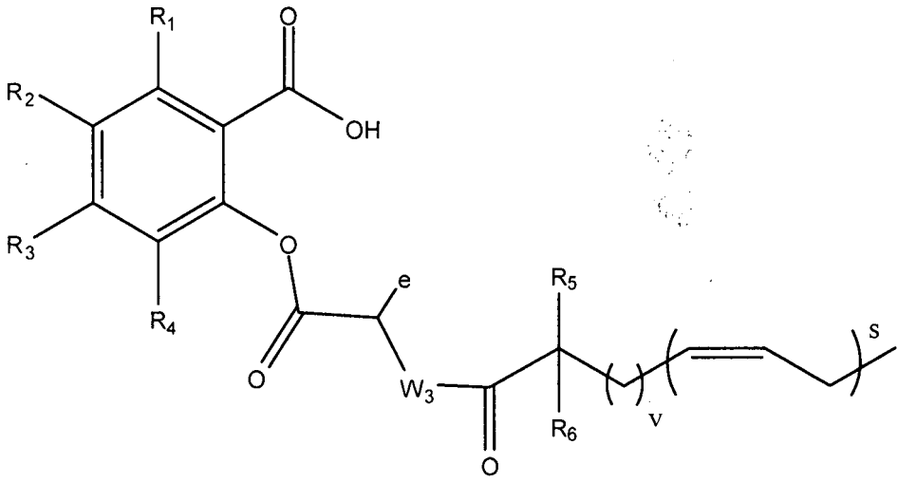
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0053] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ig'**:

53



Fórmula Ig'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_3 es nulo, O o NH;

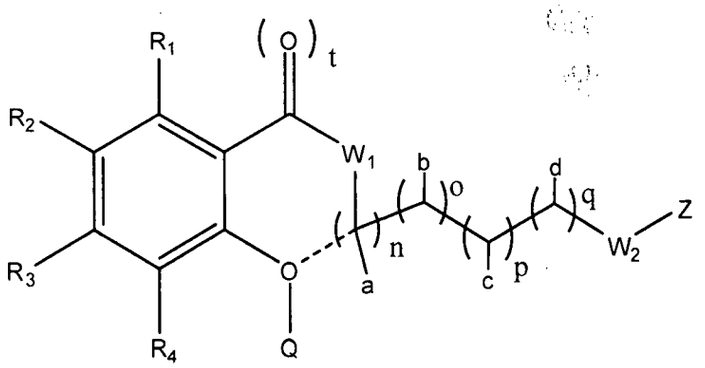
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo; y

s es 5 o 6.

[0054] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula II'**:



Fórmula II'

SA

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

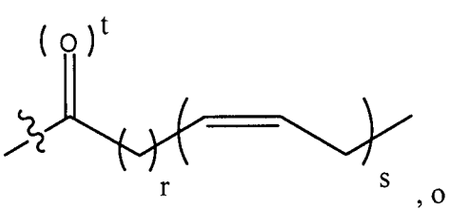
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

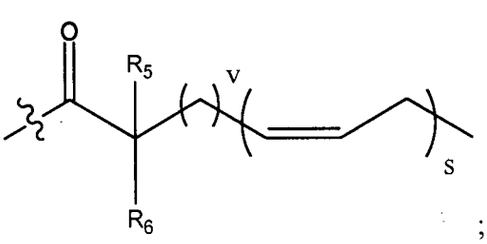
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

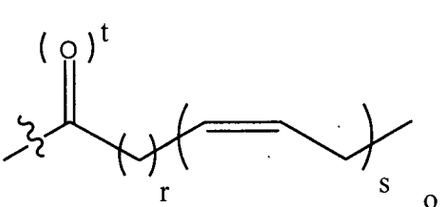


, o

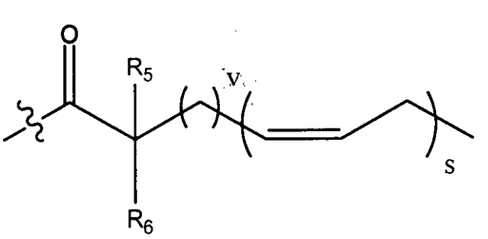


;

con la condición que hay al menos un



o



en el compuesto;

cada r es 7;

cada s es 3;

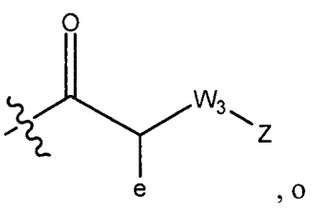
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

55

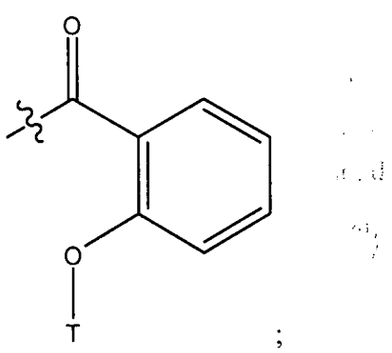
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z,



, o



;

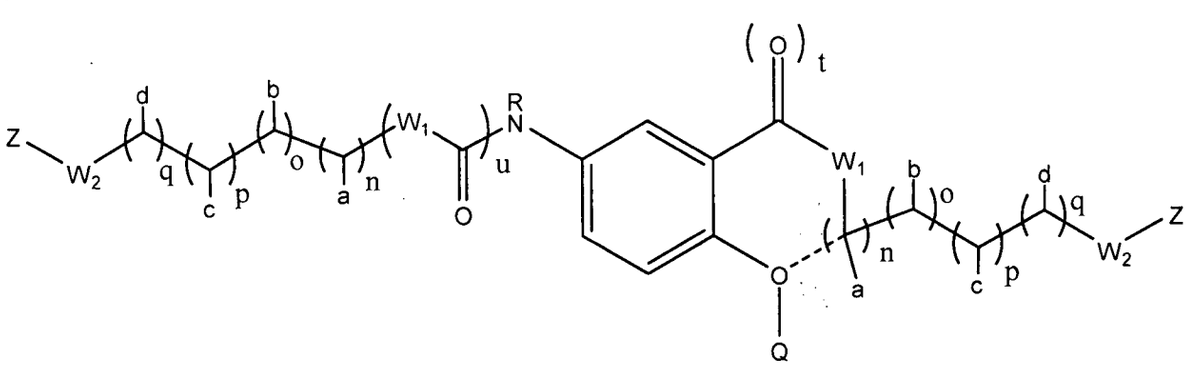
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o–N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, C(O)CH_3 o Z.

[0055] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula III'**:



Fórmula III'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando W_1 y W_2 son ambos NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden tomarse juntos para formar un resto de piperidina;

56

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

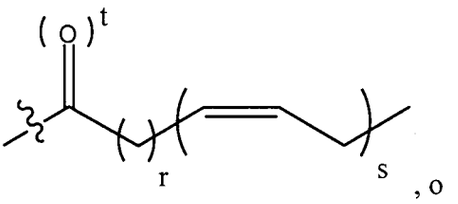
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

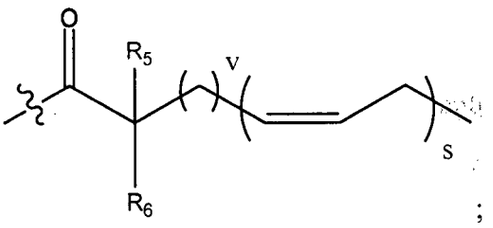
cada d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

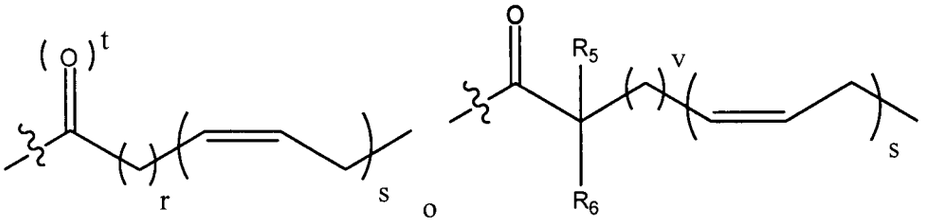


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

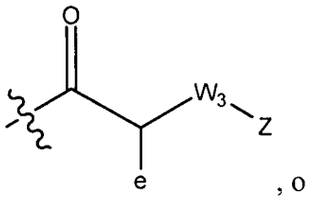
cada R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

u es 0 o 1;

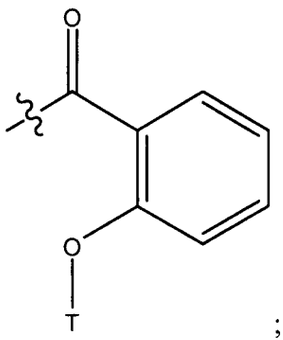
con la condición que, cuando r es 7, entonces s es 3;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,

57



, o



;

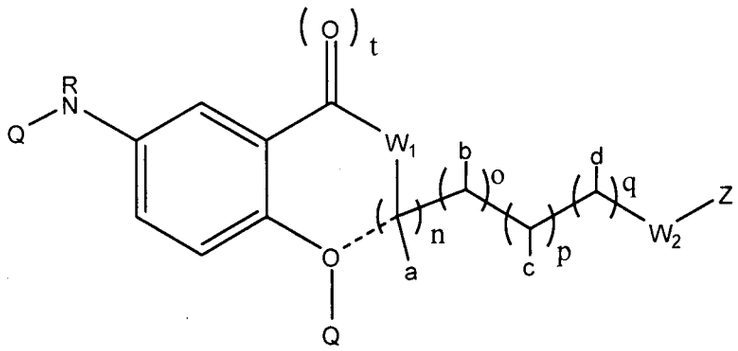
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0056] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IIIa'**:



Fórmula IIIa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

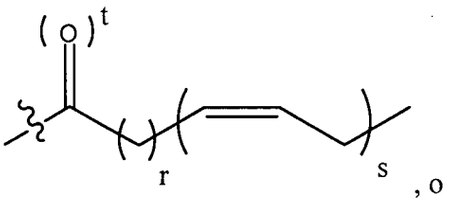
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

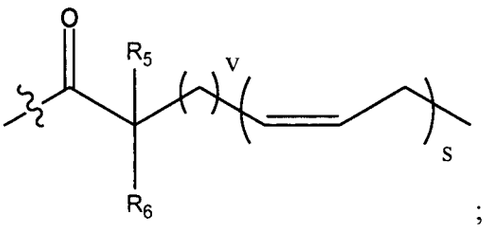
cada d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

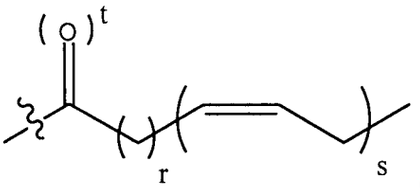


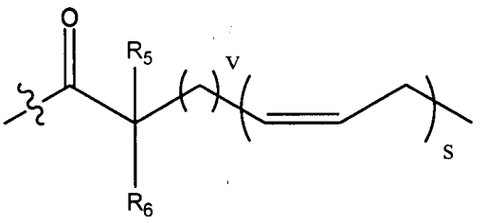
, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o


en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

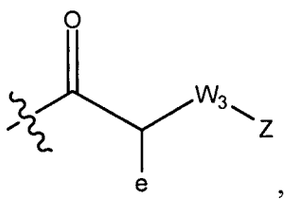
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

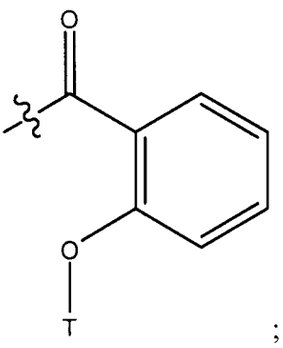
cada R_5 y R_6 son, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

con la condición que cuando r es 7, entonces s es 3;

cada Q es nulo, C(O)CH_3, Z,



, o



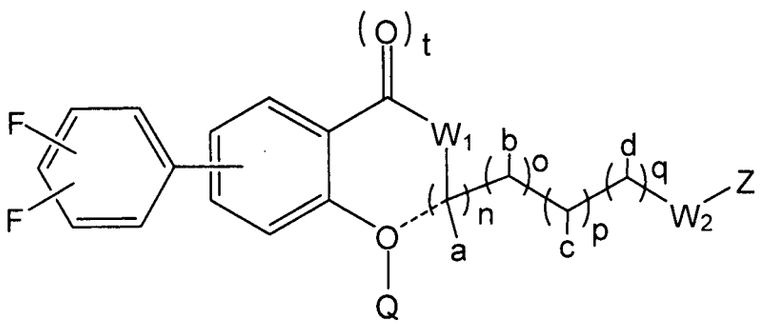
cada e es H o uno cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0057] En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IV'**:



Fórmula IV'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando está presente, requiere que Q sea nulo;

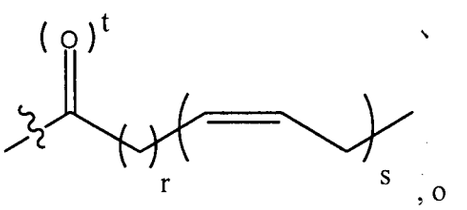
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

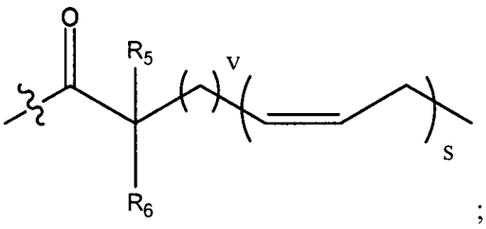
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

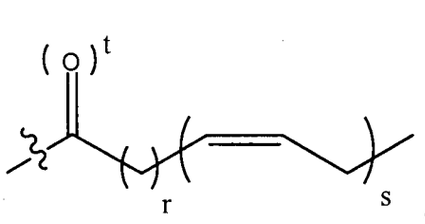


60

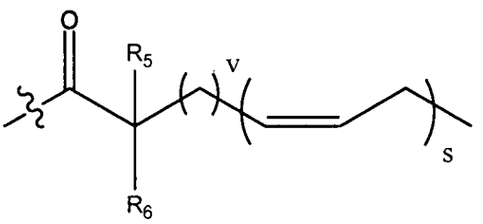


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

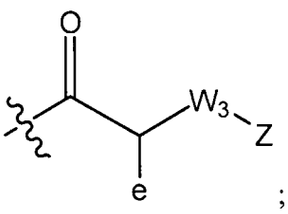
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z o



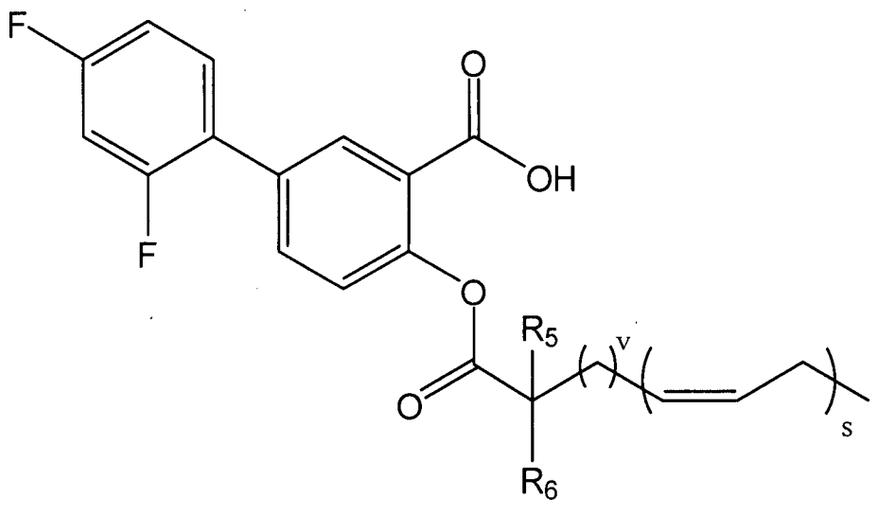
;

e es H, -C(O)OH, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0058] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVa'**:



Fórmula IVa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

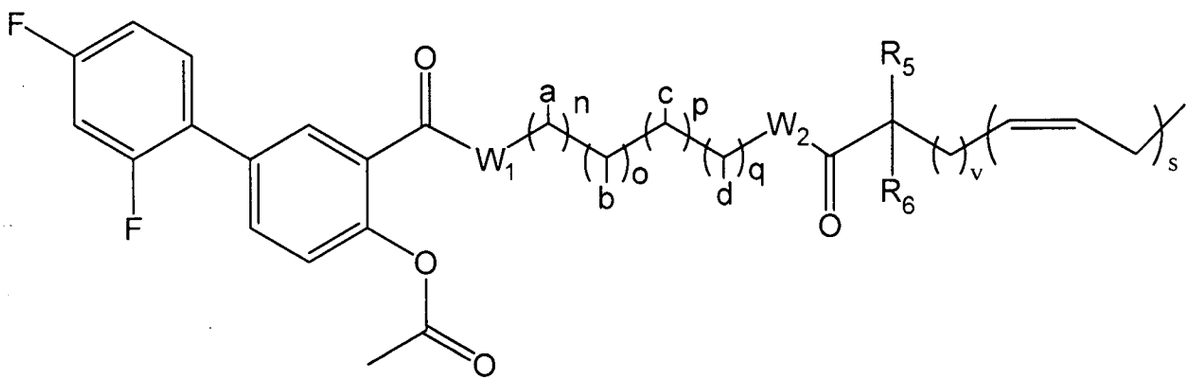
en donde

v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo; y

s es 5 o 6.

[0059] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVb'**:



Fórmula IVb'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

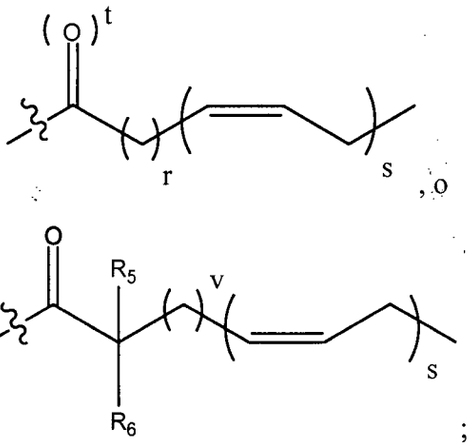
62

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

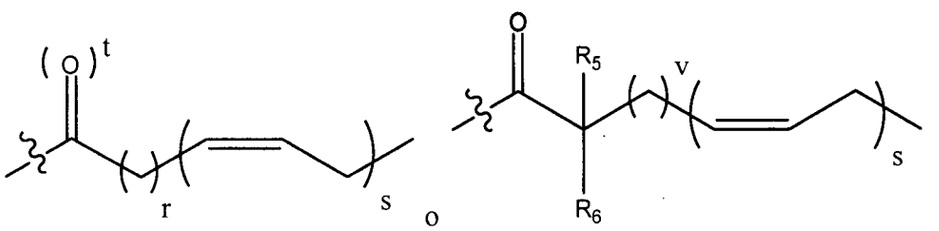
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

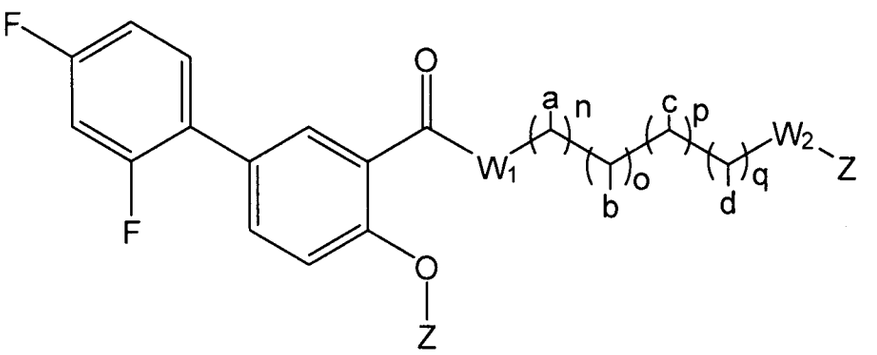
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0060] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVc'**:



Fórmula IVc'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

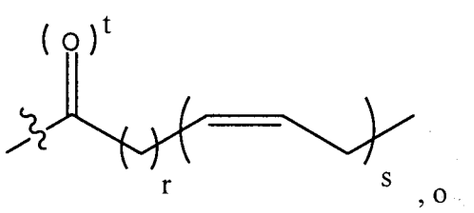
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

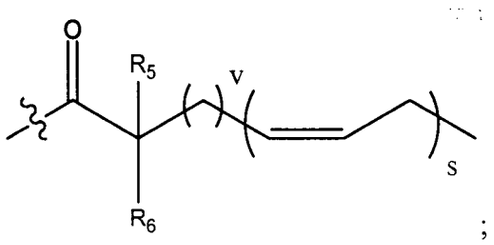
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es nulo, H,

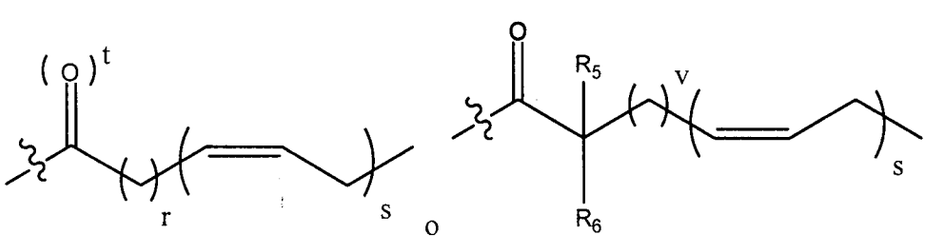


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

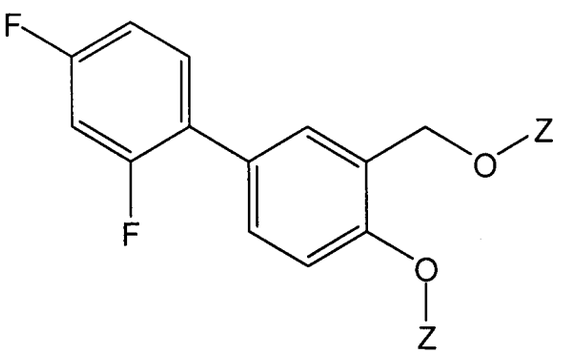
cada t es, de manera independiente 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

64

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0061] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVd'**:

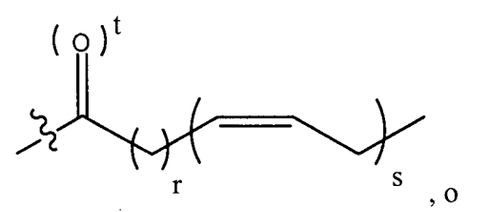


Fórmula IVd'

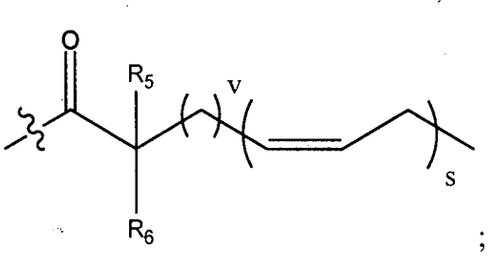
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es nulo, H,



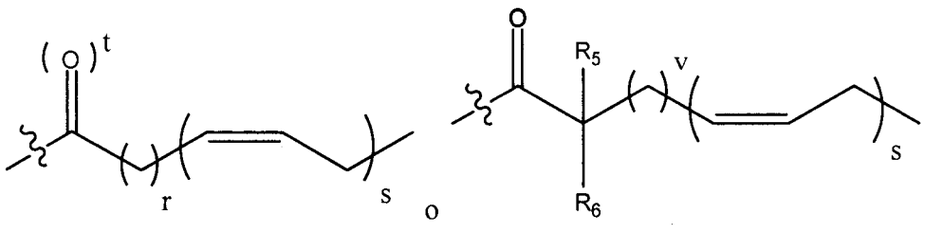
, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de

65



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

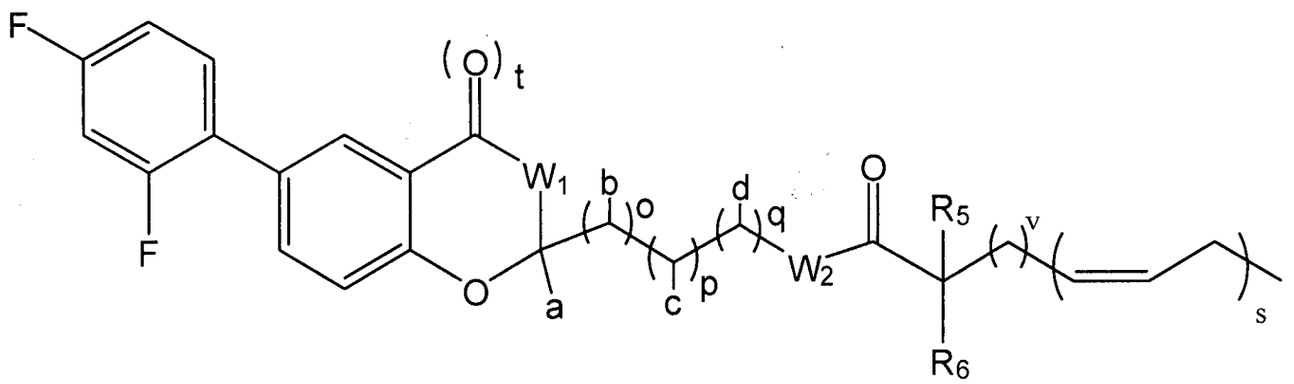
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0062] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVe'**:



Fórmula IVe'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

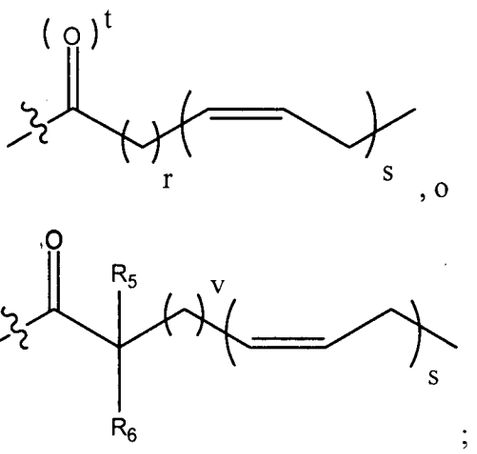
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

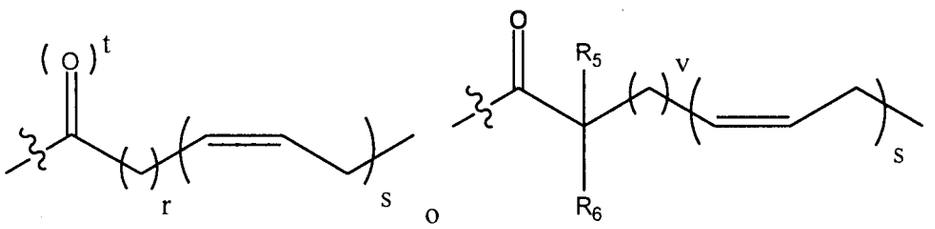
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

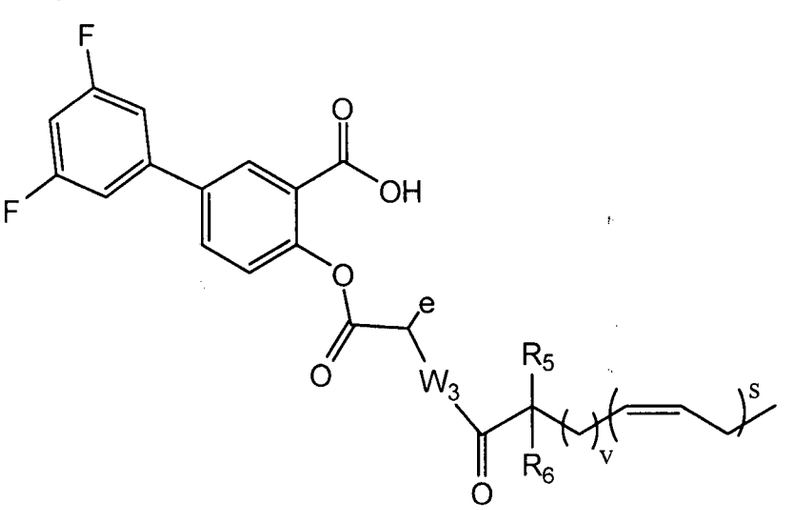
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0063] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVf'**:



Fórmula IVf'

67

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

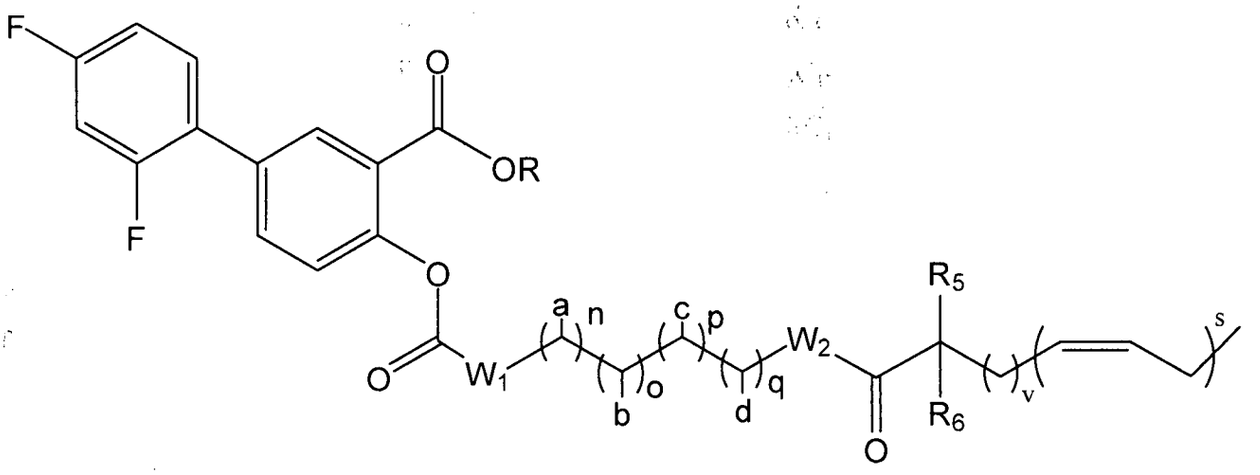
W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo,

v es 1 o 2;

s es 5 o 6.

[0064] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVg'**:



Fórmula IVg'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

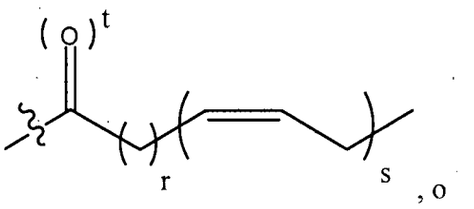
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

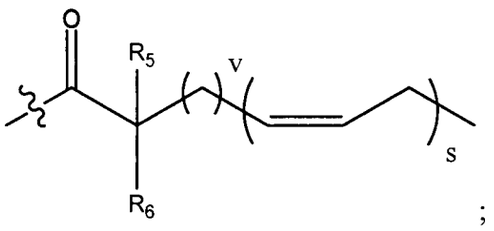
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

68

cada Z es H,

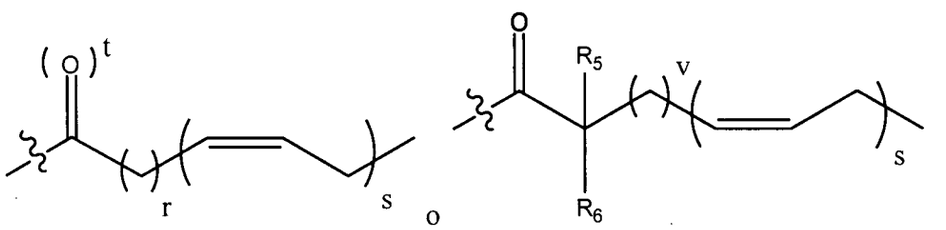


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

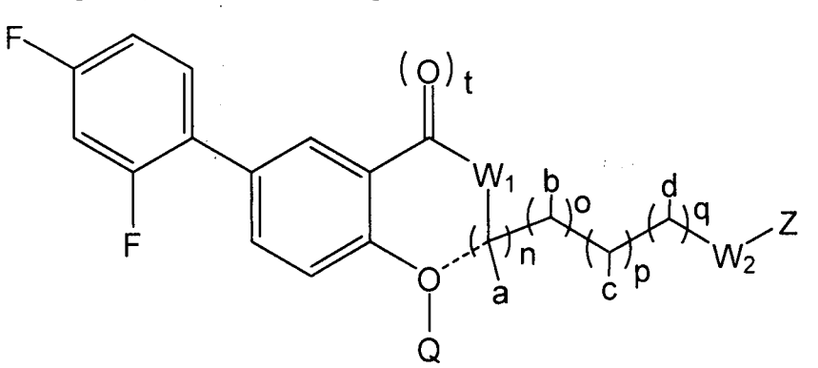
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0065] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula V'**:



Fórmula V'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

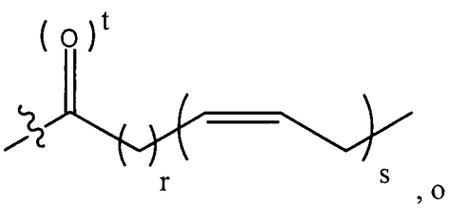
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

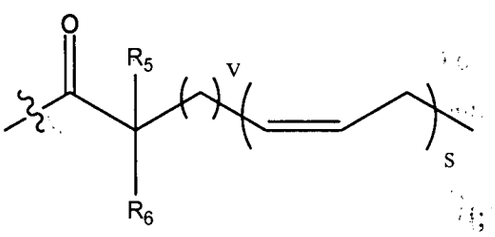
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H,

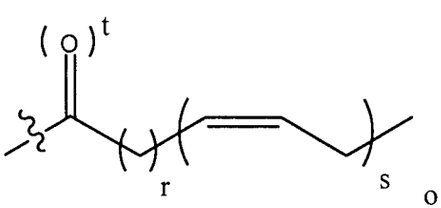


, o

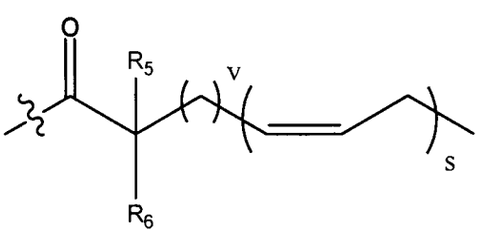


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

cada s es, de manera independiente, 3;

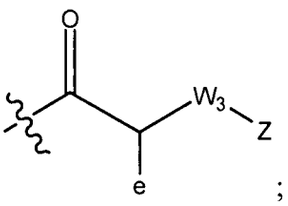
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C_1$-C_3 alqueno, $-C_1$-C_3 alquino, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, $-NH(C_1$-C_3 alquilo), $-N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), $-N(C(O)C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -SH, $-S(C_1$-C_3 alquilo), $-S(O)C_1$-C_3 alquilo, $-S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z, o

70

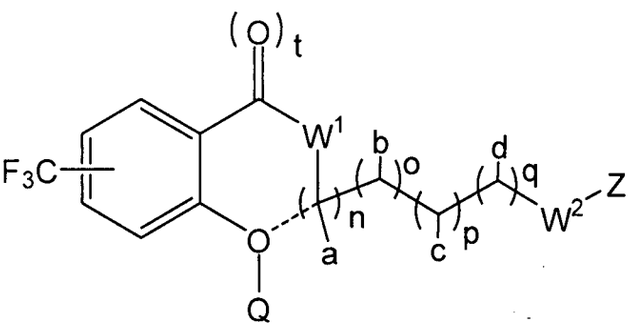


W_3 es nulo, –O-, –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0066] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI'**:



Fórmula VI'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando está presente, requiere que Q sea nulo;

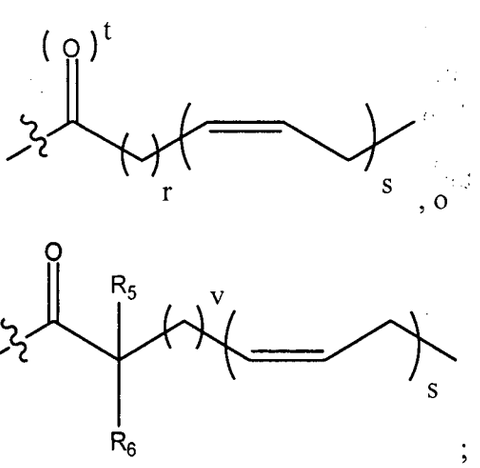
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

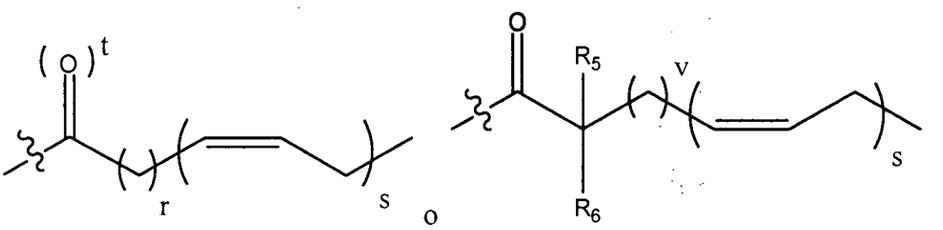
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 0, 1, 2 o 3;

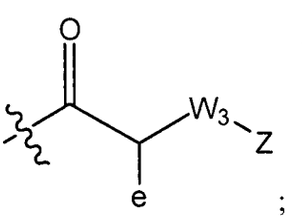
cada s es, de manera independiente, un entero desde 1 hasta 10;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z, o



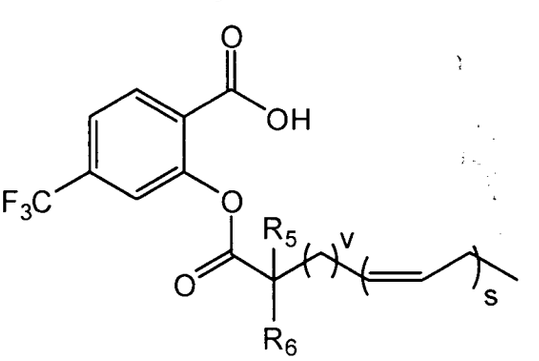
;

e es H, -C(O)OH, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0067] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIa'**:



Fórmula VIa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

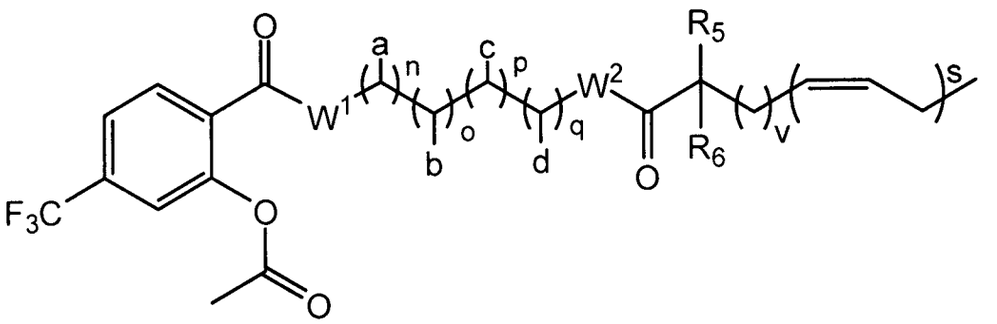
en donde

72

v es 1 o 2; R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo; y

s es, de manera independiente, 5 o 6.

[0068] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIb'**:



Fórmula VIb'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

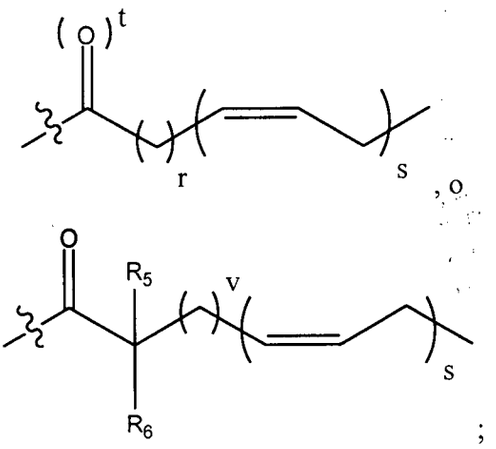
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

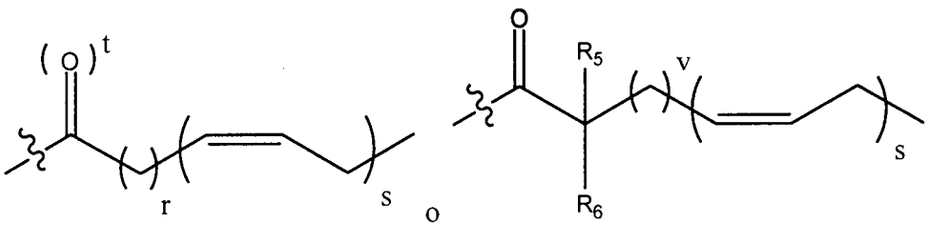
cada Z es H,



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de

73



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

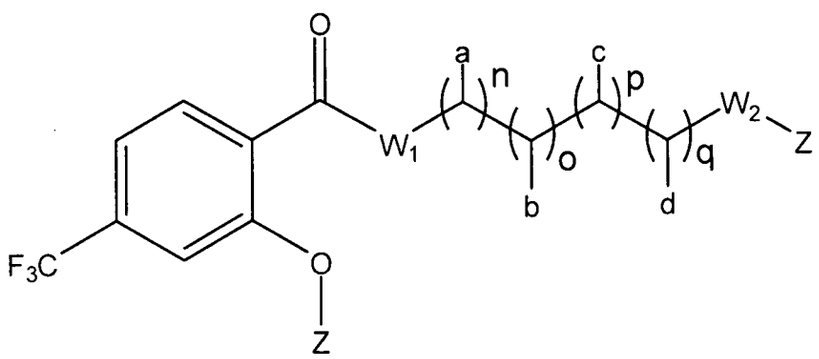
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0069] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIc'**:



Fórmula VIc'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

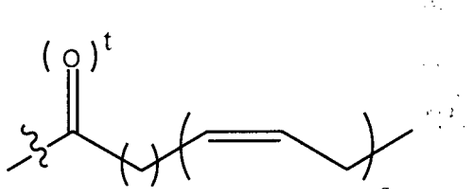
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

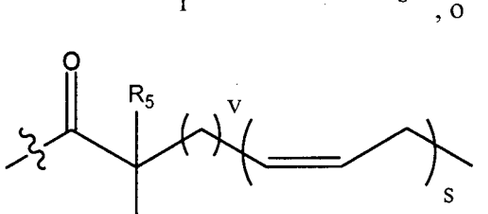
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H,

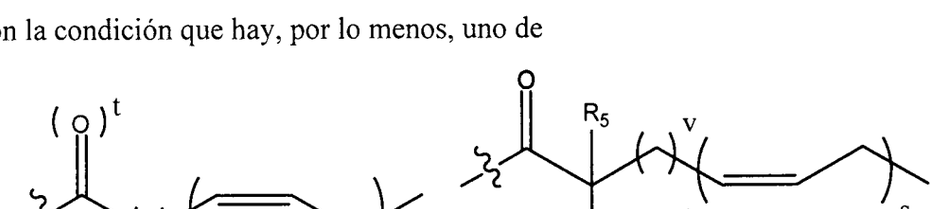


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

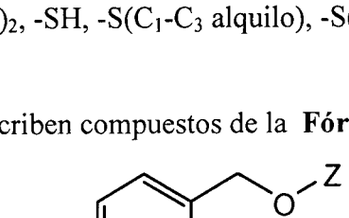
cada s es, de manera independiente, 5 o6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0070] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VId'**:

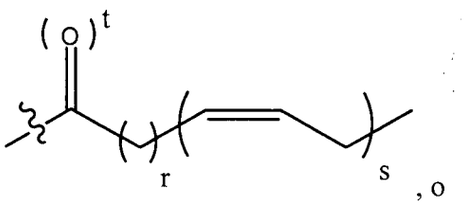


Fórmula VId'

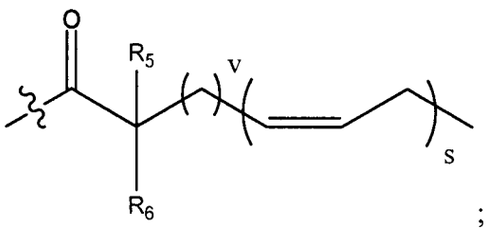
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es de manera independiente H,

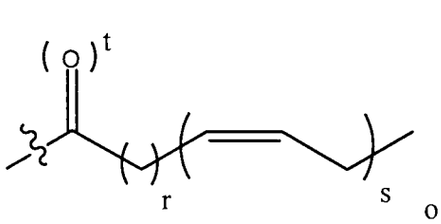


, o

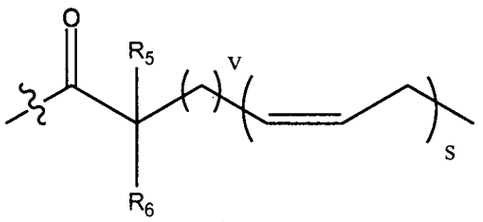


;

con la condición que hay al menos un



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

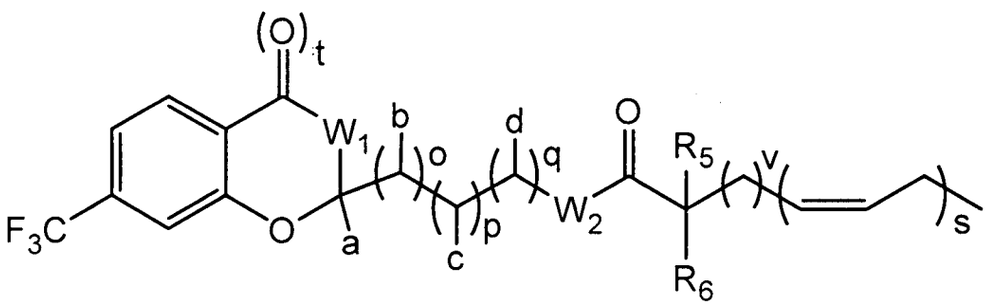
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0071] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe'**:



Fórmula VIe'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

76

W_2 es nulo, O o NH;

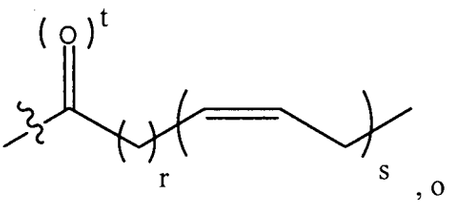
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

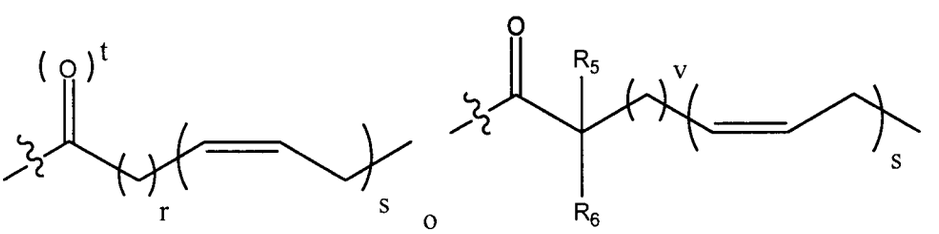
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay al menos un



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

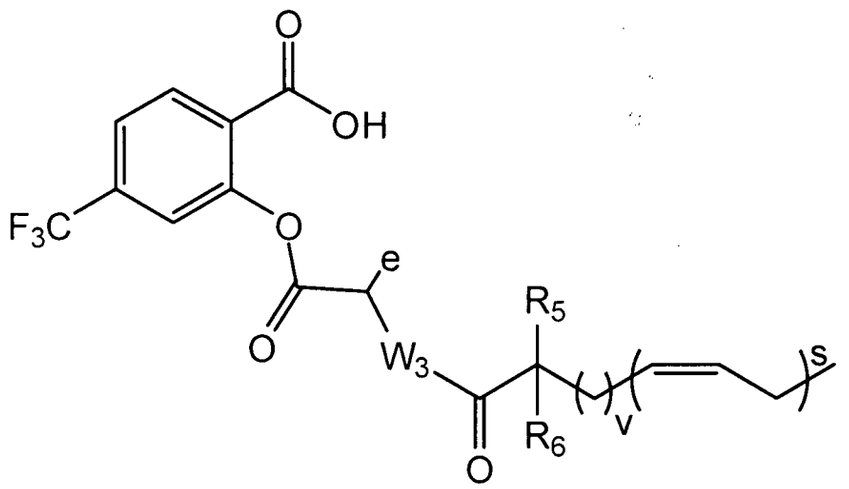
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C_1$-C_3 alqueno, $-C_1$-C_3 alquino, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, $-NH(C_1$-C_3 alquilo), $-N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), $-N(C(O)C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -SH, $-S(C_1$-C_3 alquilo), $-S(O)C_1$-C_3 alquilo, $-S(O)_2C_1$-C_3 alquilo.

[0072] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIf'**:



Fórmula VIf'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

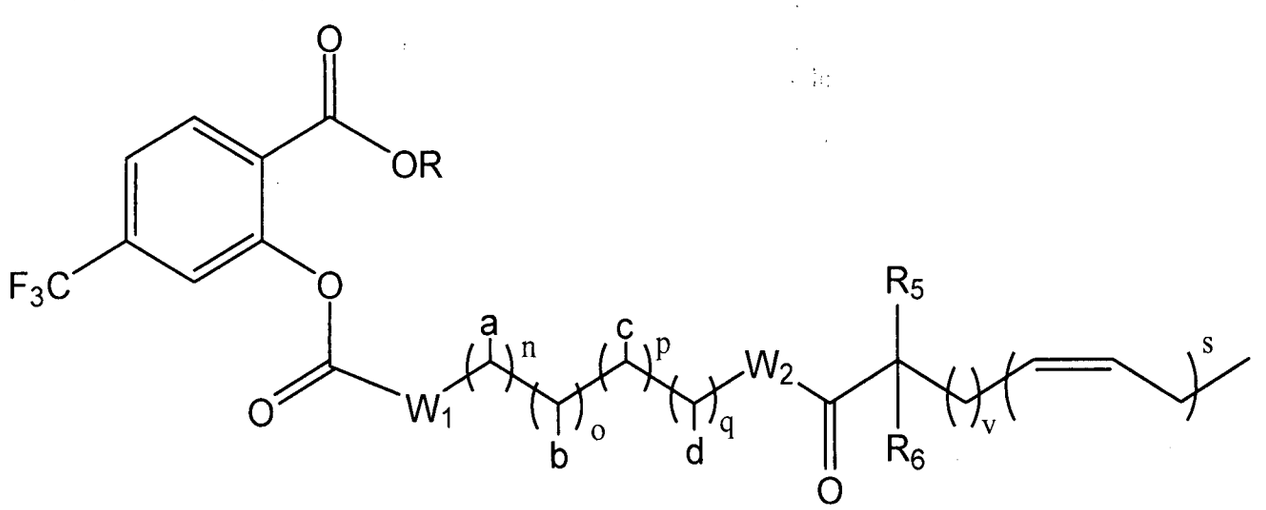
R es H o C_1-C_3 alquilo,

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

s es 5 o 6.

[0073] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIg'**:



Fórmula VIg'

78

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

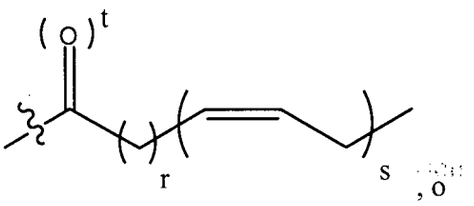
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

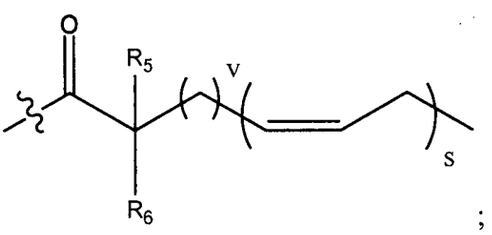
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

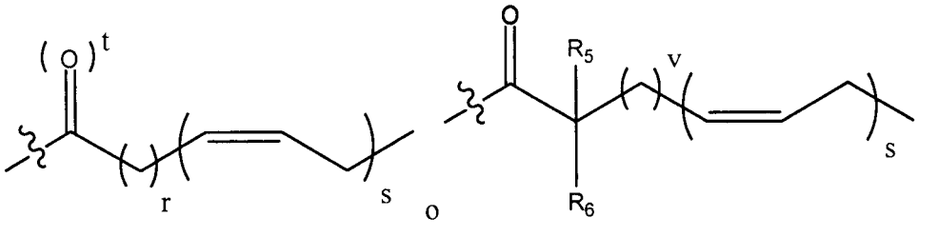


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

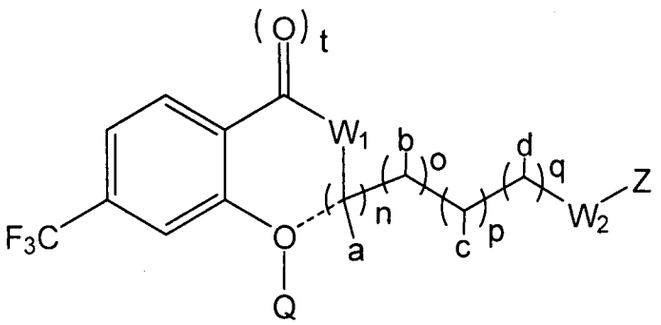
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C_1$-C_3 alqueno, $-C_1$-C_3 alquino, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, $-NH(C_1$-C_3 alquilo), $-N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), $-N(C(O)C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -SH, $-S(C_1$-C_3 alquilo), $-S(O)C_1$-C_3 alquilo, $-S(O)_2C_1$-C_3 alquilo.

[0074] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VII'**:



Fórmula VII'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

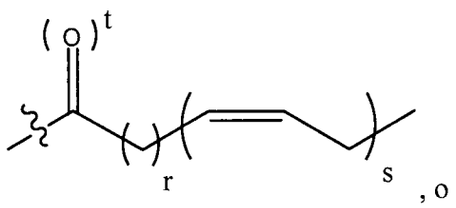
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

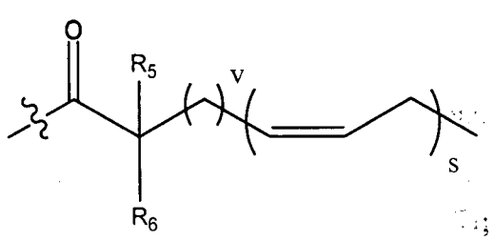
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

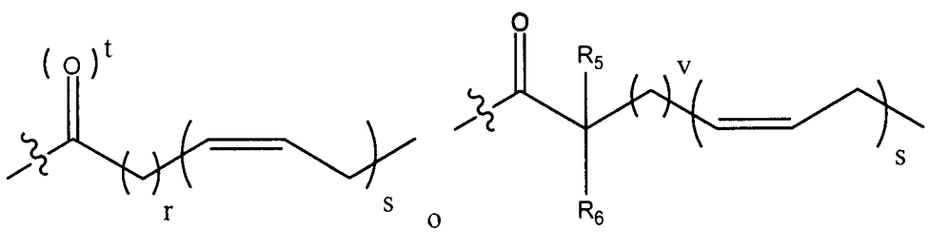


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

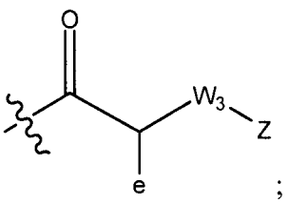
cada s es, de manera independiente, 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z o



; y

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0075] En cualquiera de las Fórmulas de más arriba, uno o varios H pueden ser sustituidos con un deuterio. Debe de entenderse que en cualquiera de las Fórmulas de más arriba, un sustituyente metilo puede ser sustituido por un C_1-C_6 alquilo.

[0076] También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden, al menos, un Compuesto de acuerdo con la Invención.

[0077] También se describen en la presente, métodos para, de manera simultánea, regular por incremento las vías antiinflamatorias y regular por disminución las vías pro inflamatorias en una célula, mediante la administración de un Compuesto de la Invención.

[0078] También se describen en la presente, métodos para, de manera simultánea, regular por incremento las vías antiinflamatorias y regular por disminución las vías pro inflamatorias en un paciente que lo necesite, mediante la administración al paciente de una cantidad efectiva del Compuesto de la Invención.

[0079] También se describen en la presente métodos para el tratamiento de una enfermedad susceptible al tratamiento con un Compuesto de la Invención en un paciente que lo necesite, mediante la administración al paciente de una cantidad efectiva del Compuesto de la Invención

[0080] También se describen en la presente métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación, mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención.

[0081] La invención incluye, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones son útiles para el tratamiento o para la prevención de una enfermedad inflamatoria. La invención también incluye al Compuesto de la Invención cuando se lo provee como una prodroga, un hidrato o una sal, farmacéuticamente aceptables, tal como una sal, un enantiómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

[0082] Los detalles de la invención figuran en la descripción que se acompaña más abajo. Aunque cualquier método y material, similar o equivalente al descrito en la presente, puede ser utilizado en la práctica o para probar la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otra características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural, a no ser que el contexto claramente indique lo contrario. Salvo que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente poseen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia a la cual pertenece la invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan aquí, como referencia, en su totalidad.

5. BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0083] La Figura 1 es una representación gráfica de los datos con los que se muestran los efectos del Compuesto de la Invención en los niveles de IL-10, en adipocitos 3T3-L1.

[0084] La Figura 2 es una representación gráfica de los datos con los que se muestran los efectos del Compuesto de la Invención en la liberación de TNFα.

[0085] La Figura 3 es una representación gráfica de los datos con los que se muestran los efectos *in vivo* de los Compuestos de la Invención en un desafío con LPS en un modelo de TNFα en ratón.

6. DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0086] La inflamación es la causa subyacente y la contribuidora patológica de muchas enfermedades crónicas incluyendo la diabetes tipo 2, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la epilepsia, el cáncer, *etc.* La inflamación es la respuesta natural del cuerpo a las agresiones, injurias e infecciones. El proceso inflamatorio normal está altamente regulado. El proceso se inicia mediante un estímulo que conduce a la inducción de las vías pro- inflamatorias. La respuesta persiste mientras que el estímulo se encuentra presente y se apaga durante la fase de resolución de la inflamación. Durante cada una de estas fases de la respuesta inflamatoria, se activan e inactivan diferentes enzimas, receptores y efectores. Si el estímulo persiste, la inflamación crónica sobreviene y da lugar a un desequilibrio en las vías

pro- y anti- inflamatorias. Las terapias actuales que tienen por objetivo la inflamación han estado, por lo general, dirigidas a dianas moleculares simples o a efectores de vías individuales. Por ejemplo, anticuerpos TNFα, receptores TNFα solubles, inhibidores de COX-2, antagonistas de CCR2, inhibidores p38, *etc.* que tienen por objetivo solamente el brazo pro-inflamatorio de la inflamación. Por lo general, estos enfoques no modifican la enfermedad y están asociados con efectos secundarios que resultan de un desequilibrio de la respuesta inflamatoria. El objetivo simultáneo de tanto la via pro- como la anti- inflamatoria en la respuesta normal inflamatoria, provee una actividad superior en el tratamiento y modificación de la enfermedad y una reducción del perfil de los efectos secundarios. Los Compuestos de la Invención poseen la capacidad de inhibir las vías pro- inflamatorias y, simultáneamente, activar las vías antiinflamatorias . Apuntando de manera simultanea a estas vías se logra una eficacia sinérgica y, de esta manera, las dos actividades pueden ser llevadas a cabo, al mismo tiempo, en la célula diana y/o en el tejido.

[0087] Los Compuestos de la Invención han sido designados para brindar, de manera conjunta, análogos de salicilatos y ácidos grasos omega 3, en un único conjugado molecular . Los análogos de salicilatos inhiben la vía pro-inflamatoria a través de la inhibición de NFκB. Los ácidos grasos omega 3, incluyendo DHA, EPA y ALA, activan la vía antiinflamatoria. Por lo tanto, los Compuestos de la Invención poseen dos actividades: la capacidad de atenuar la actividad pro-inflamatoria y la capacidad de activar la actividad antiinflamatoria. Los Compuestos de la Invención exhiben una potente actividad inhibitoria sobre el NFκB y el TNFα en líneas celulares de macrófagos de ratón, RAW264.7, mientras que los componentes individuales, un análogo de salicilato y un EFA, de manera individual o combinados, no la exhiben. La actividad de los Compuestos de la Invención es substancialmente mayor que la de la suma de los componentes, sugiriendo que la actividad inducida por los Compuestos de la Invención es sinérgica.

DEFINICIONES

[0088] Las siguientes definiciones son utilizadas en conexión con los Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos, los Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos y los Derivados de Triflusal Acetilados con Ácidos Grasos.

[0089] El término "Compuesto de la Invención" hace referencia a los Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos descritos en la presente, en donde los Derivados de Salicilatos incluyen, pero no están limitados por, el ácido salicílico y los salicilatos sustituidos, tales como el ácido aminosalicílico, un Derivado de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos descrito en la presente o un Derivado de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos, descrito en la presente. El término "Compuestos de la Invención" hace referencia a más de un Compuesto de

la Invención y pueden ser los Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos, los Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos y los Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos o combinaciones de los mismos. Los Compuestos de la Invención incluyen cualquiera de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, solvatos y prodrogas, farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

[0090] Los artículo "un" y "una" son utilizados en la presente revelación para hacer referencia a uno o más de uno (por ejemplo: por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o mas de un elemento.

[0091] El término "y/o" es utilizado en la presente revelación para significar ya sea "y" o "o", salvo que se indique lo contrario.

[0092] Salvo que se defina especificamente lo contrario, el término "arilo" hace referencia a grupos de hidrocarburos aromáticos cíclicos que poseen 1 o 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos bicíclicos o monocíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclico, *etc.*), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden ser unidos en un único punto (*por ejemplo:*, bifenilo) o fusionados (*por ejemplo:*, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, *por ejemplo:* 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden ser, ellos mismos, opcionalmente sustituidos.

[0093] "C_1-C_3 alquilo" hace referencia a una cadena lineal o ramificada de hidrocarburos saturados, que contiene 1-3 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_3 incluye, pero no está limitado por, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

[0094] "C_1-C_4 alquilo" se refiere a una cadena, lineal o ramificada, de hidrocarburos saturados que contiene de 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_4 incluye, pero no está limitado por, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

[0095] "C_1-C_5 alquilo" hace referencia a una cadena, lineal o ramificada, de hidrocarburos saturados que contienen 1-5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos C_1-C_5 alquilo incluyen, pero no están limitados por, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo, isopentilo y neopentilo.

[0096] "C_1-C_6 alquilo" hace referencia a una cadena, lineal o ramificada, de hidrocarburos saturados que contienen 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos C_1-C_6 alquilo incluyen, pero no están limitados por, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, isopentilo y neopentilo.

[0097] El término "una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural" tal como se utiliza en la presente significa una cadena lateral de uno cualquiera de los siguientes aminoácidos: Isoleucina, Alanina, Leucina, Asparagina, Lisina, Aspartato, Metionina,

84

Cisteina, Fenilalanina, Glutamato, Treonina, Glutamina, Triptofano, Glicina, Valina, Prolina, Arginina, Serina, Histidina y Tirosina.

[0098] El término "ácido graso", tal como se utiliza en la presente, significa un ácido graso omega-3 y los ácidos grasos que son metabolizados *in vivo* a ácidos grasos omega-3. Ejemplos no limitantes de ácidos grasos son el ácido *todo-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, el ácido α-linolénico (ALA o ácido *todo-cis*-9,12,15-octadecatrienoico), el ácido estearidónico (STD o ácido *todo-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), el ácido eicosatrienoico (ETE o ácido *todo-cis*-11,14,17-eicosatrienoico), el ácido eicosatetraenoico (ETA o ácido *todo-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), el ácido eicosapentaenoico (EPA o ácido *todo-cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico), el ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodonico o ácido *todo-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), el ácido docosahexaenoico (DHA o ácido *todo-cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), el ácido tetracosapentaenoico (ácido todo-*cis*-9,12,15,18,21-docosahexaenoico), o el ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o ácido *all-cis*-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico).

[0099] Un "sujeto" es un mamífero, *por ejemplo:* un humano, un ratón, una rata, un conejillo de indias, un perro, un gato, un caballo, una vaca , un cerdo, un primate no-humano, tal como un mono, un chimpancé, un babuino o un macaco de la india.

[0100] La invención incluye, además, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un Compuesto de la Invención provisto como prodrogas, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables, tales como las sales, los enantiómeros y los estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables o las mezclas de los mismos.

[0101] "Sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, *por ejemplo:* las sales solubles e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato(4,4-diaminoestilbeno-2, 2 -disulfonato), benzenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexiloesocinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, ioduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilobromuro, metilonitrato, metilosulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro y valerato.

[0102] Una "cantidad efectiva", cuando se utiliza en conexión con el Compuesto de la Invención, es una cantidad efectiva para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria.

[0103] El término "vehículo", tal como se utiliza en la presente revelación, abarca los vehículos, los excipientes y los diluyentes y significa un material, una composición o un vehículo, tal como un líquido o una carga sólida, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, relacionado con el vehículo o el transporte de un agente farmacéutico desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo.

[0104] El término "tratamiento" con respecto a un sujeto, refiere a una mejora de, por lo menos, un síntoma de un trastorno de un sujeto. Tratar puede ser curar, mejorar o, por lo menos, aliviar el trastorno.

[0105] A no ser que se indique lo contrario, el término "trastorno" es utilizado en la presente revelación con el significado, y es usado de manera intercambiable con, los términos enfermedad, condición y dolencia.

[0106] El término "administrar" o "administración", tal como se utiliza en la presente revelación, se refiere tanto a la administración directa de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de las mismas a un sujeto, como a la administración de un derivado, una prodroga o un análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición de los mismos a un sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[0107] El término "prodroga" tal como se utiliza en la presente revelación, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (*por ejemplo:* mediante hidrólisis) a un Compuesto de la Invención.

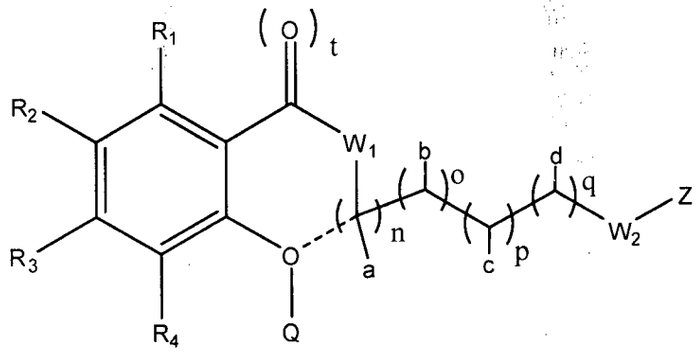
[0108] Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente y poseen las definiciones indicadas: DCC es diciclohexilocarbodiimida, CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, EDC es clorhidrato de 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida, HEPES es el ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfonico, AS es el ácido salicílico, 5-ASA es el ácido 5-aminosalicílico, SDS es dodecil sulfato (sal de sodio), TNF es el facto de necrosis tumoral, TRIS es Tris(hidroximetil)aminometano, Ts es tosil (p-toluensulfonilo), TA es temperatura ambiente y h es hora.

COMPUESTOS

[0109] La presente invención provee Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos de acuerdo a la Fórmula **I**, la Fórmula **Ia**, la Fórmula **Ib**, la Fórmula **Ic**, la Fórmula **Id**, la Fórmula **Ie**, la Fórmula **If**, la Fórmula **Ig**, la Fórmula **II** y la Fórmula **III**, tal como se indican a continuación. La presente invención provee además, Derivados de Diflunisal Acetilado con

Ácidos Grasos de acuerdo con la Fórmula **IV**, la Fórmula **IVa**, la Fórmula **IVb**, la Fórmula **IVc**, la Fórmula **IVd**, la Fórmula **IVe**, la Fórmula **IVf**, la Fórmula **Ivg** y la Fórmula **V**, a tal como se indican a continuación. La presente invención provee de manera adicional, Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos de acuerdo con la Fórmula **VI**, la Fórmula **VIa**, la Fórmula **VIb**, la Fórmula **VIc**, la Fórmula **VId**, la Fórmula **VIe**, la Fórmula **VIf**, la Fórmula **VIg**, y la Fórmula **VII**, tal como se indican a continuación.

[0110] De describen aquí compuestos de la **Fórmula I**:



Fórmula I

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, W_1, W_2, a, b, c, d, e, el símbolo - - - - -, Z, n, o, p, q, r, s, t, Q y T son como se define más arriba para los compuestos de la Fórmula **I.**

[0111] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

[0112] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0113] En algunas realizaciones, W_1 es O.

[0114] En algunas realizaciones, W_2 es O.

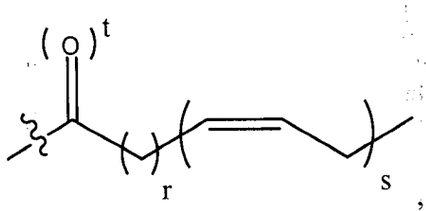
[0115] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N substituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0116] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N substituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0117] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace.

[0118] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



,

87

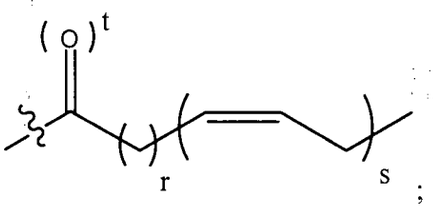
y t es 1.

[0119] En algunas realizaciones, d es C(O)OH.

[0120] En algunas realizaciones n, o, p y q son cada uno 1.

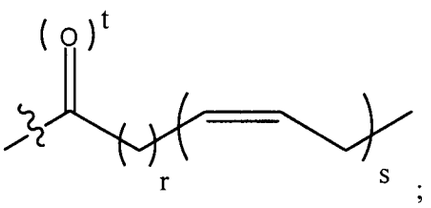
[0121] En algunas realizaciones, n es 0.

[0122] En algunas realizaciones, Z es



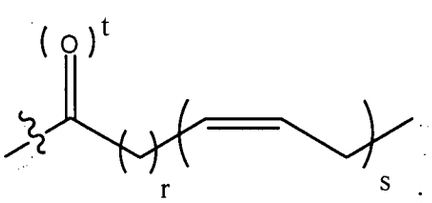
y r es 2.

[0123] En algunas realizaciones, Z es



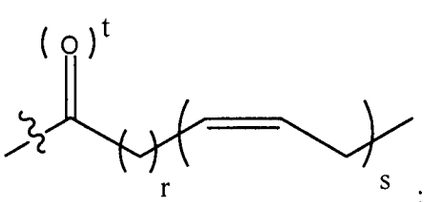
y r es 3.

[0124] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0125] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

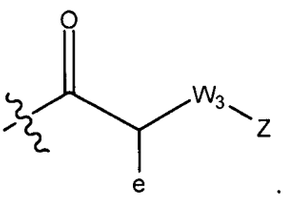
[0126] En algunas realizaciones, t es 1.

[0127] En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$.

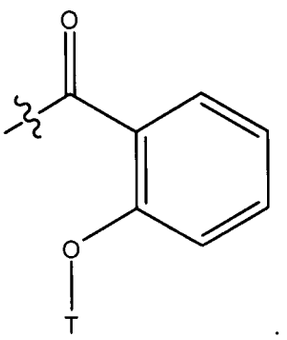
[0128] En algunas realizaciones, Q es Z.

[0129] En algunas realizaciones, Q es

88



[0130] En algunas realizaciones, Q es



[0131] En algunas realizaciones, T es H.

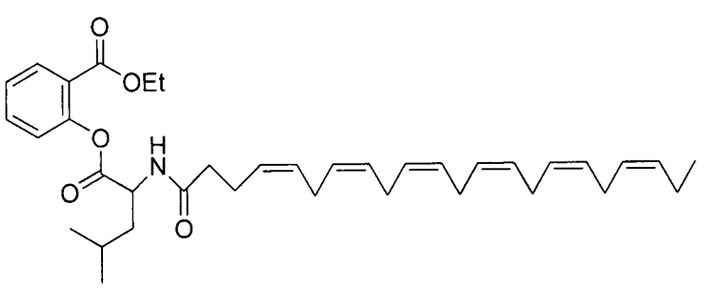
[0132] En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$.

[0133] En algunas realizaciones, T es Z.

[0134] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

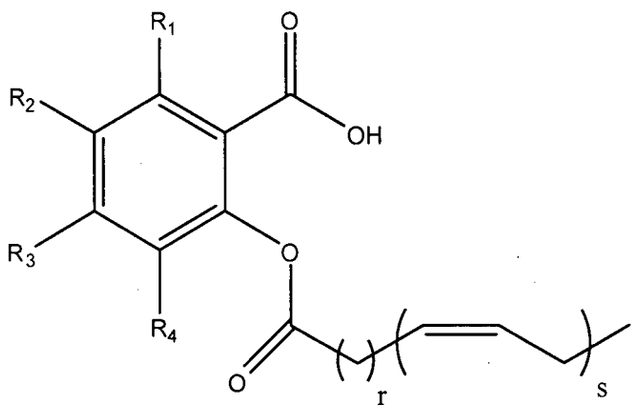
[0135] En algunas realizaciones, e es H.

[0136] En otras realizaciones ilustrativas, los compuestos de la Fórmula I se muestran a continuación:



I-1

[0137] Se describen aquí compuestos de la **Fórmula Ia**:



Fórmula Ia

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, r, y s son como se describe mas arriba para los compuestos de la **Fórmula Ia**.

[0138] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

[0139] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0140] En algunas realizaciones, r es 2.

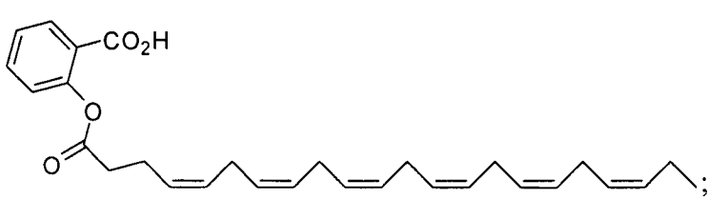
[0141] En algunas realizaciones, r es 3.

[0142] En algunas realizaciones, s es 5.

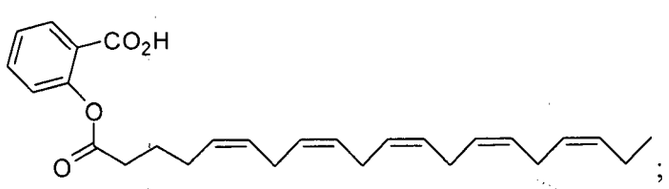
[0143] En algunas realizaciones, s es 6.

[0144] En algunas realizaciones, t es 1.

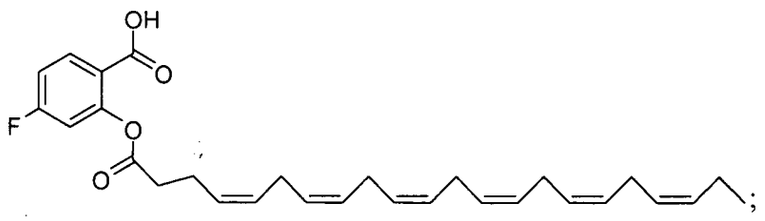
[0145] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ia** se muestran a continuación:



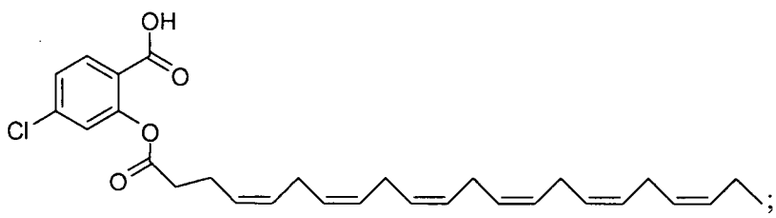
Ia-1



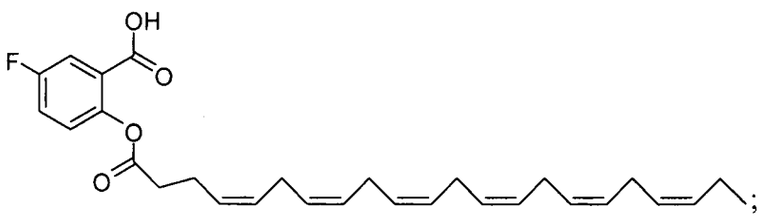
Ia-2



Ia-3

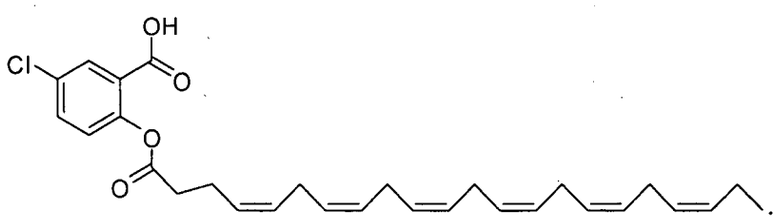


Ia-4



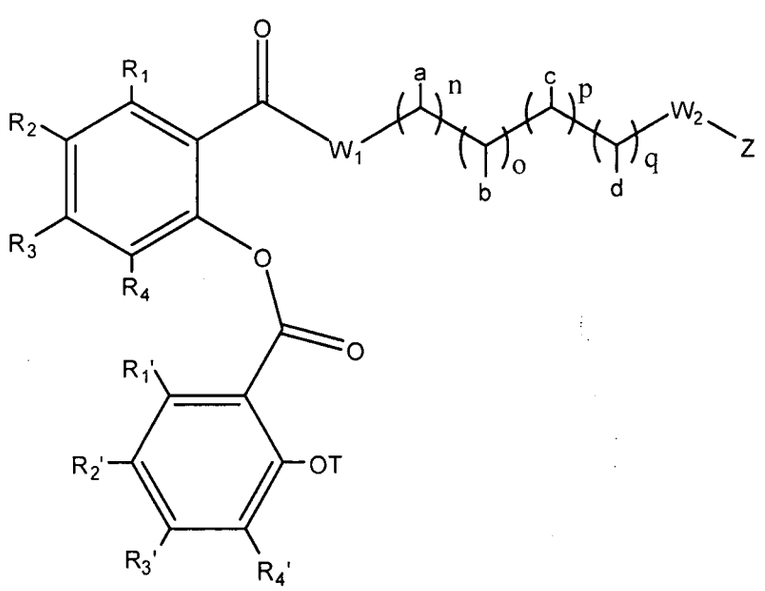
Ia-5

y



Ia-6

[0146] Se describen aquí compuestos de la **Fórmula Ib**:



Fórmula Ib

91

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3', R_4' y W_1, W_2, a, c, b, d, n, o, p, q, Z, r, s, t, y T , son como se describe más arriba para los compuestos de **Fórmula Ib.**

[0147] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

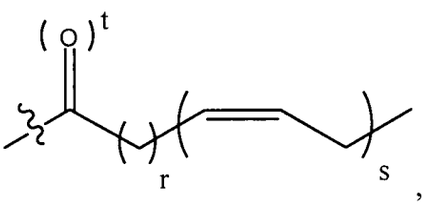
[0148] En otras realizaciones, R_3 es Cl ó F.

[0149] En otras realizaciones, W_1 es O.

[0150] En otras realizaciones, W_2 es O.

[0151] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



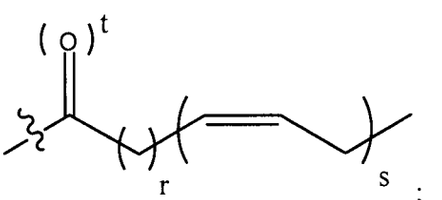
y t es 1.

[0152] En algunas realizaciones, d es C(O)OH.

[0153] En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1.

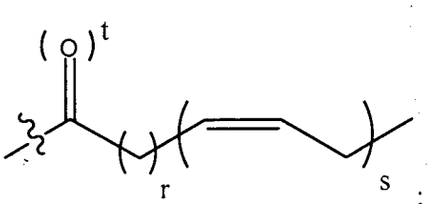
[0154] En algunas realizaciones, n es 0.

[0155] En algunas realizaciones, Z es



y r es 2.

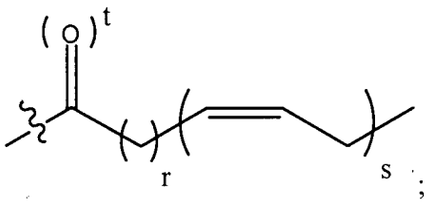
[0156] En algunas realizaciones, Z es



y r es 3.

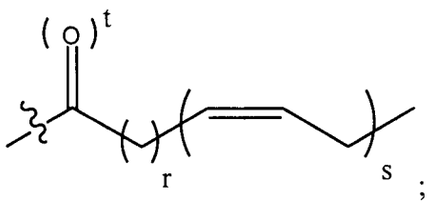
[0157] En algunas realizaciones, Z es

92



y s es 5.

[0158] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

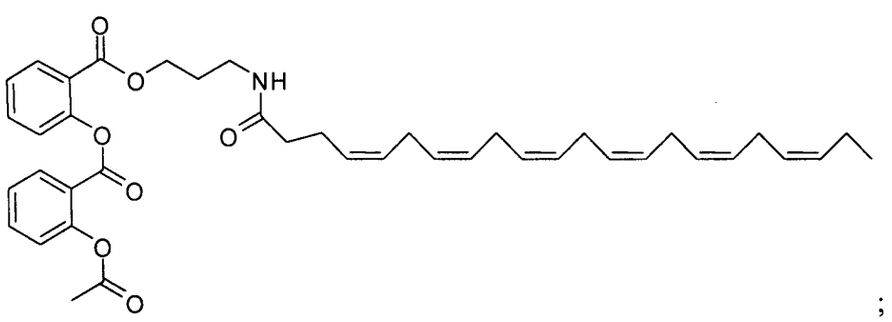
[0159] En algunas realizaciones, t es 1.

[0160] En algunas realizaciones, T es H.

[0161] En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$.

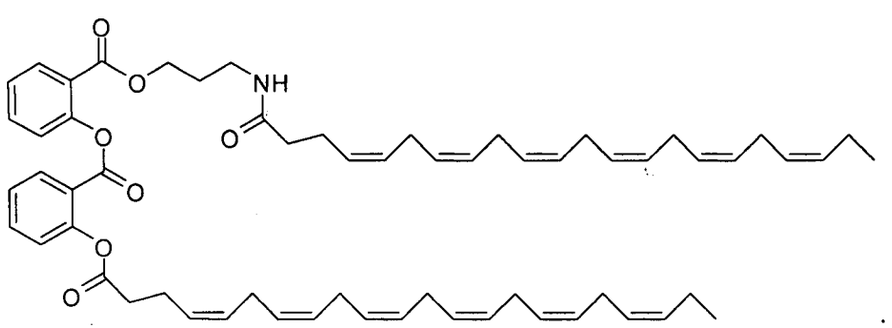
[0162] En algunas realizaciones, T es Z.

[0163] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ib** son como se muestran abajo:



Ib-1

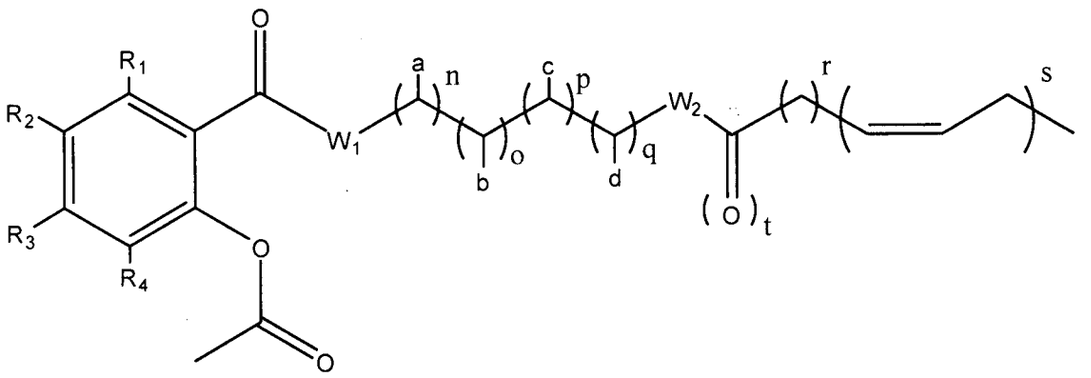
y



Ib-2

[0164] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ic**:

93



Fórmula Ic

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros, y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, W_1, W_2, a, c, b, d, n, o, p, q, Z, r, s, y t son como se definen arriba para los compuestos de la **Fórmula Ic**.

[0165] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

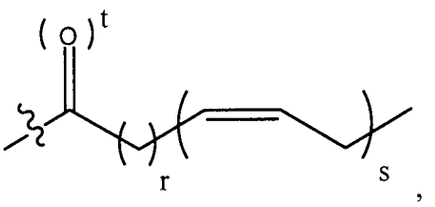
[0166] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0167] En algunas realizaciones, W_1 es O.

[0168] En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0169] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH.

[0170] En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



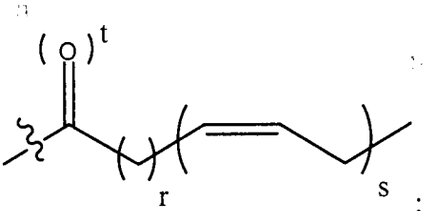
y t es 1.

[0171] En algunas realizaciones, d es C(O)OH.

[0172] En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1.

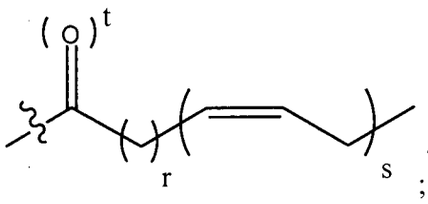
[0173] En algunas realizaciones, n es 0.

[0174] En algunas realizaciones, Z es



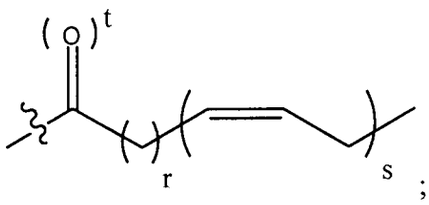
y r es 2.

[0175] En algunas realizaciones, Z es



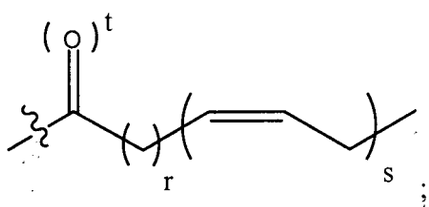
y r es 3.

[0176] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0177] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

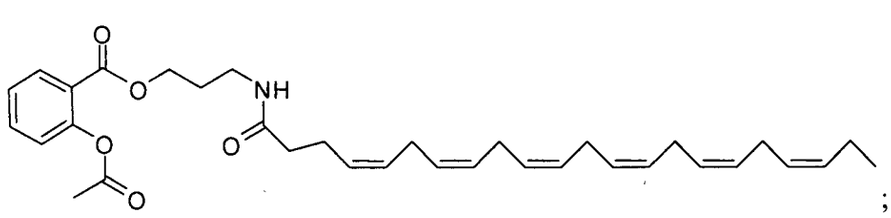
[0178] En algunas realizaciones, t es 1.

[0179] En algunas realizaciones, T es H.

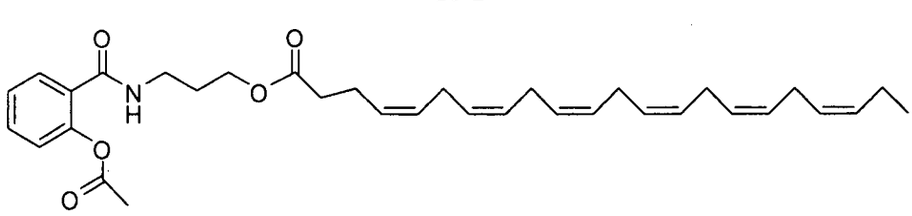
[0180] In algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$.

[0181] En algunas realizaciones, T es Z.

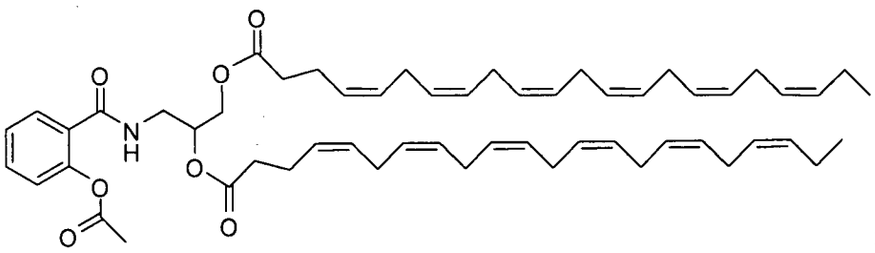
[0182] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ic** se muestran mas abajo:



Ic-1



Ic-2



;

Ic-3



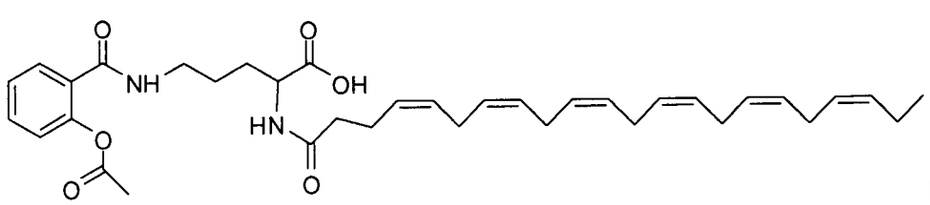
;

Ic-4



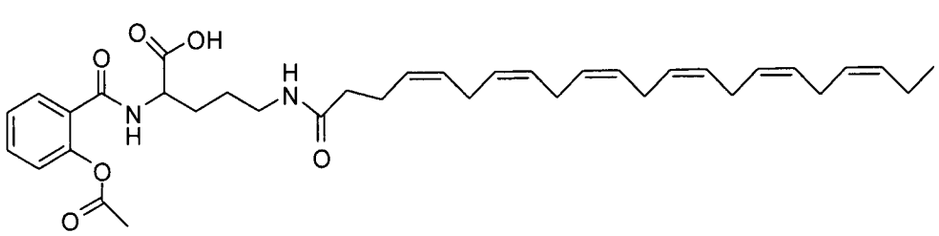
;

Ic-5



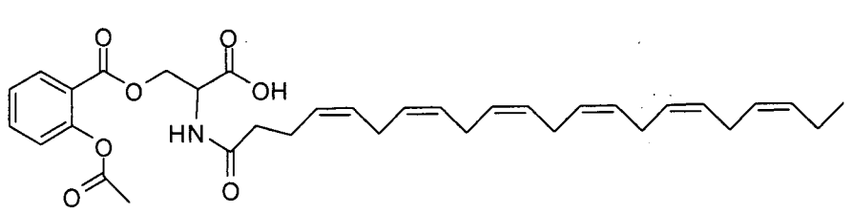
;

Ic-6



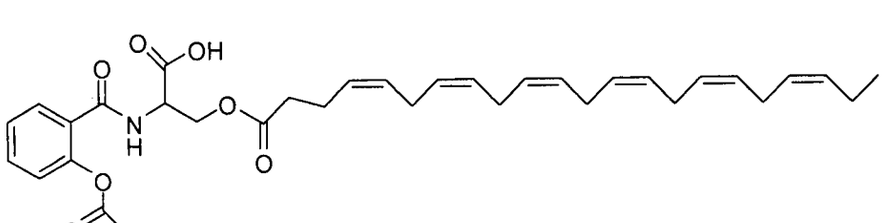
;

Ic-7



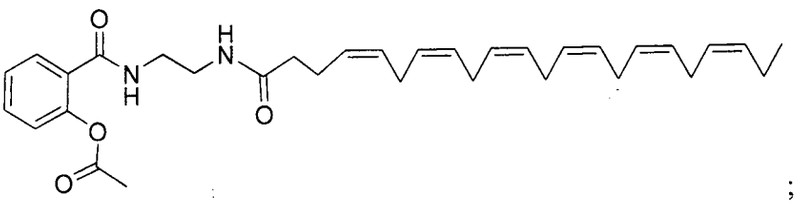
;

Ic-8



;

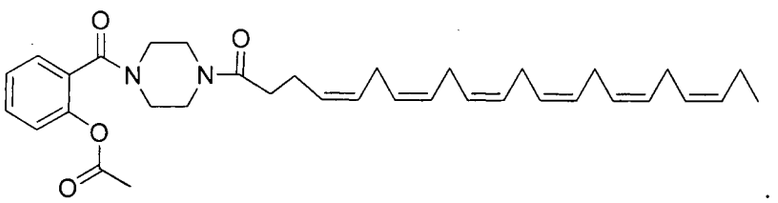
Ic-9



;

Ic-10

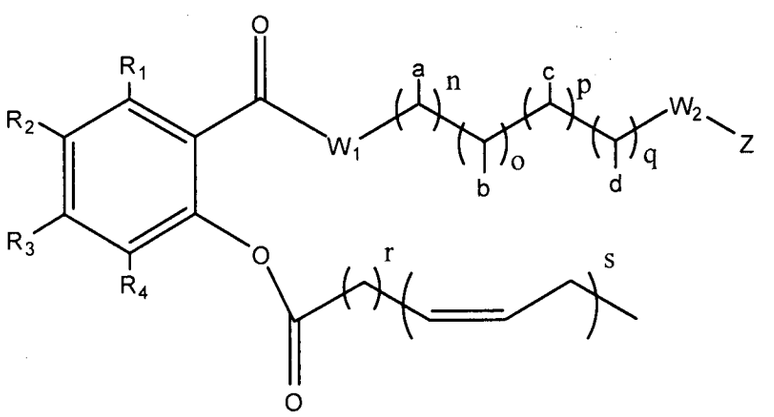
y



.

Ic-11

[0183] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Id**:



Fórmula Id

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4 W_1, W_2, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, y t son como se define mas arriba para los compuestos de la **Fórmula Id**.

[0184] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

[0185] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

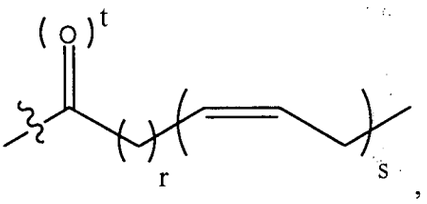
[0186] En algunas realizaciones, W_1 es O.

[0187] En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0188] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH;

En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

97



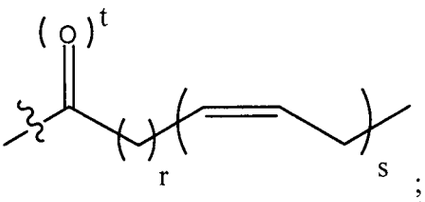
y t es 1.

[0189] En algunas realizaciones, d es C(O)OH.

[0190] En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1.

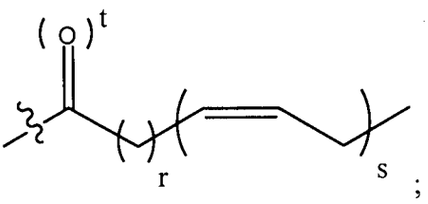
[0191] En algunas realizaciones, n es 0.

[0192] En algunas realizaciones, Z es



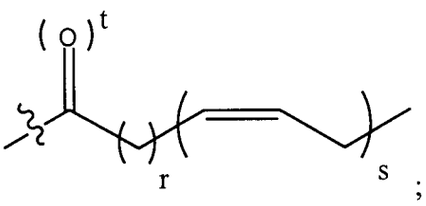
y r es 2.

[0193] En algunas realizaciones, Z es



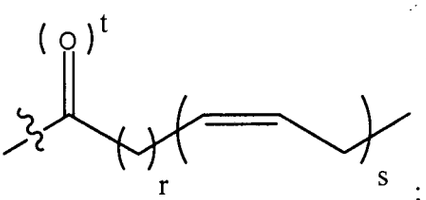
y r es 3.

[0194] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0195] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

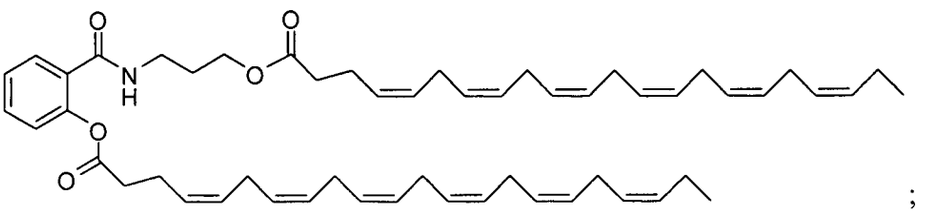
[0196] En algunas realizaciones, t es 1.

[0197] En algunas realizaciones, T es H.

[0198] En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$.

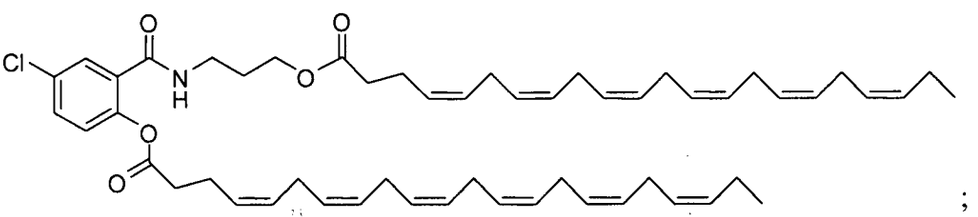
[0199] En algunas realizaciones, T es Z.

[0200] En otra realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Id** se muestran mas abajo:



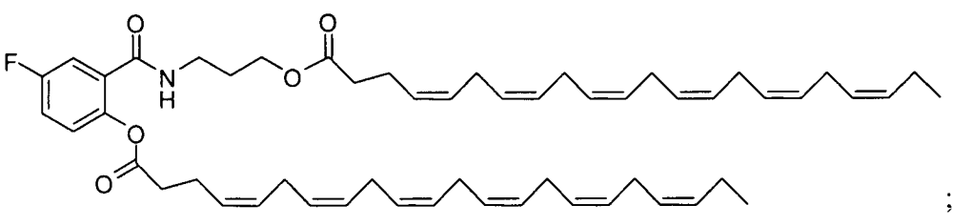
;

Id-1



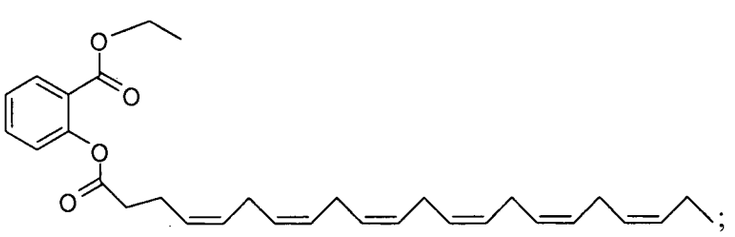
;

Id-2



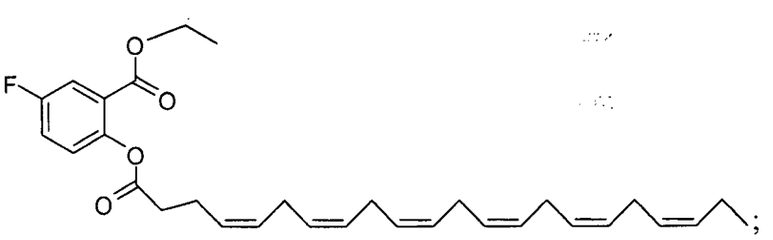
;

Id-3



;

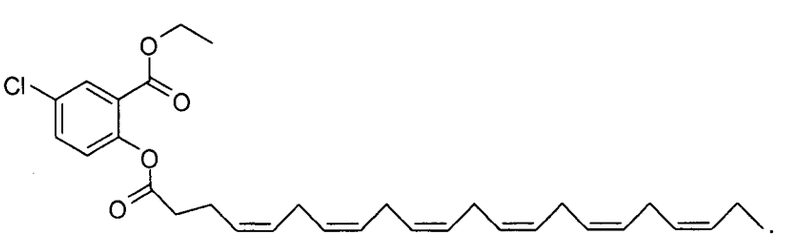
Id-4



;

Id-5

y

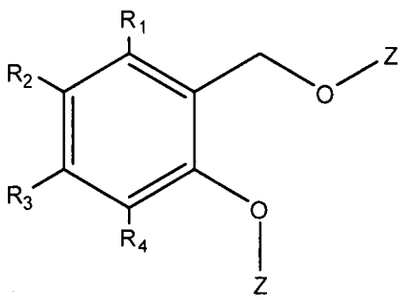


.

99

Id-6

[0201] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ie**:



Fórmula Ie

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

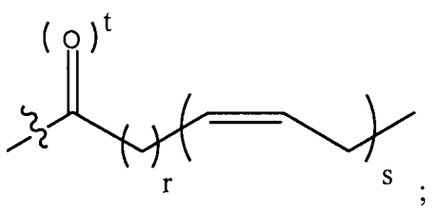
en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, Z, r, s, y t son como se definen arriba para los compuestos de la **Fórmula Ie**.

[0202] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

[0203] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

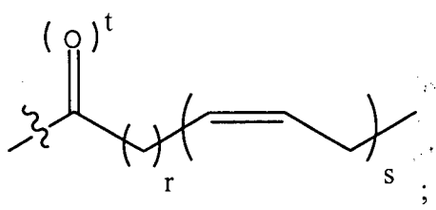
[0204] En algunas realizaciones, Z es



;

y r es 2.

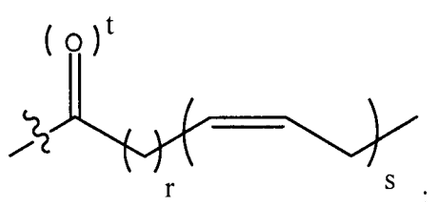
[0205] En algunas realizaciones, Z es



;

y r es 3.

[0206] En algunas realizaciones, Z es

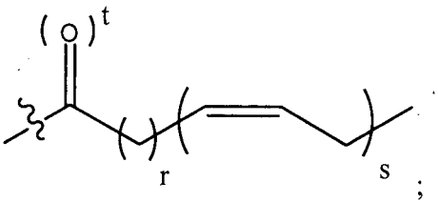


;

y s es 5.

[0207] En algunas realizaciones, Z es

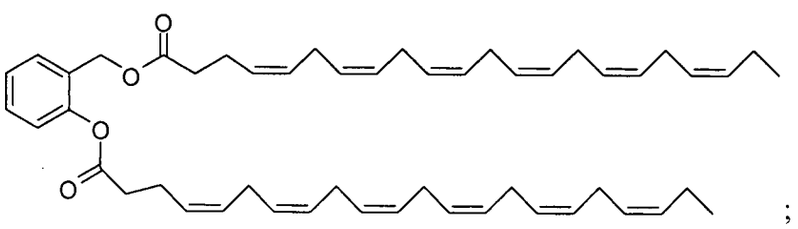
100



y s es 6.

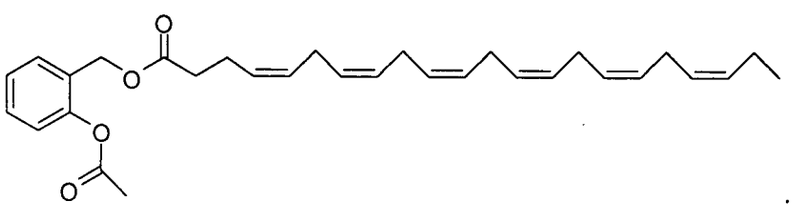
[0208] En algunas realizaciones, t es 1.

[0209] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ie** se muestran mas abajo:



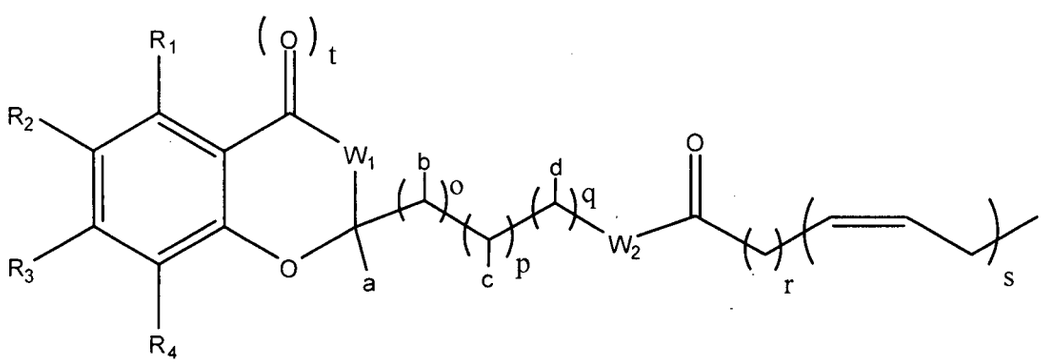
Ie-1

y



Ie-2

[0210] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula If**:



Fórmula If

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4 W_1, W_2, a, b, c, d, Z, o, p, q, r, s y t son como se definen mas arriba para los compuestos de la **Fórmula If**.

101

[0211] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.

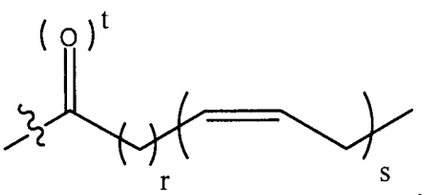
[0212] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0213] En algunas realizaciones, W_1 es O.

[0214] En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0215] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$, o C(O)OH;

[0216] En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



,

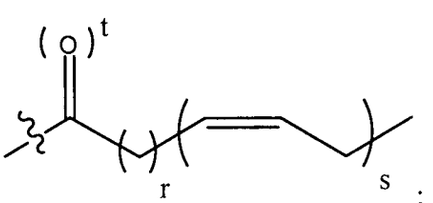
y t es 1.

[0217] En algunas realizaciones, d es C(O)OH.

[0218] En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1.

[0219] En algunas realizaciones, n es 0.

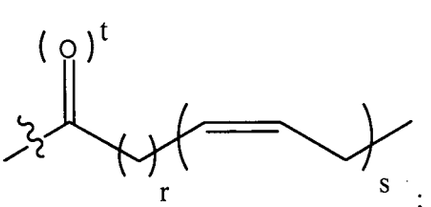
[0220] En algunas realizaciones, Z es



;

y r es 2.

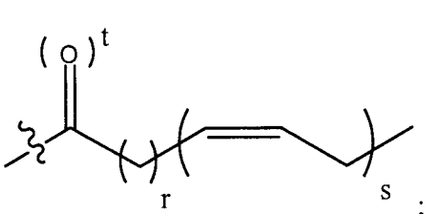
[0221] En algunas realizaciones, Z es



;

y r es 3.

[0222] En algunas realizaciones, Z es

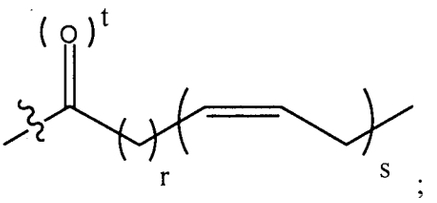


;

y s es 5.

[0223] En algunas realizaciones, Z es

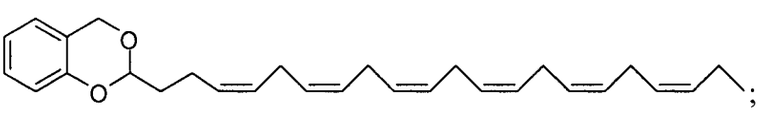
102



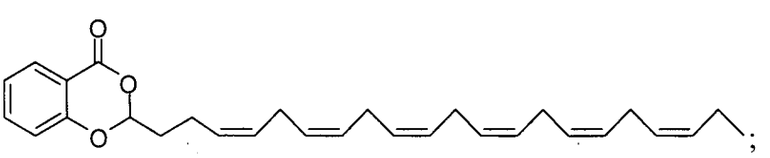
y s es 6.

[0224] En algunas realizaciones, t es 1.

[0225] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **If** se muestran mas abajo:

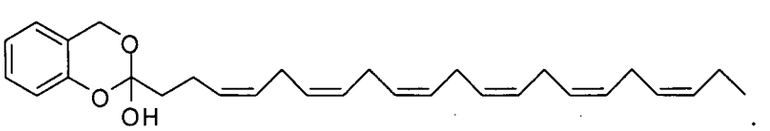


If-1



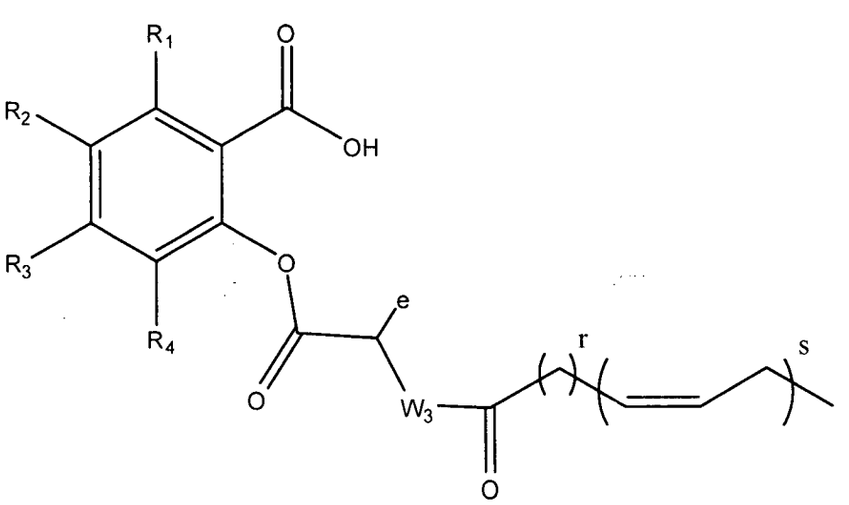
If-2

y



If-3

[0226] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ig**.



Fórmula Ig

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, W_3, R, e, r, y s son como se describe mas arriba para los compuestos de **Fórmula Ig**.

[0227] En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0228] En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo.

[0229] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0230] En algunas realizaciones, r es 2.

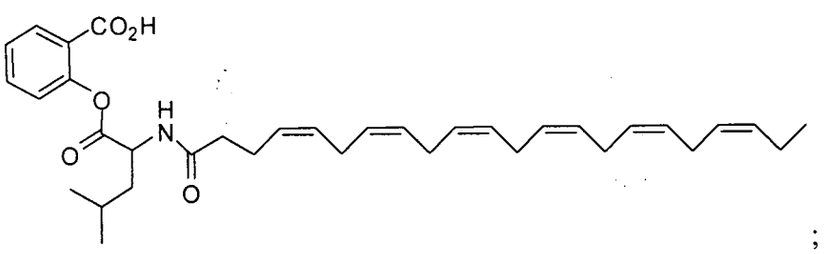
[0231] En algunas realizaciones, r es 3.

[0232] En algunas realizaciones, s es 5.

[0233] En algunas realizaciones, s es 6.

[0234] En algunas realizaciones, t es 1.

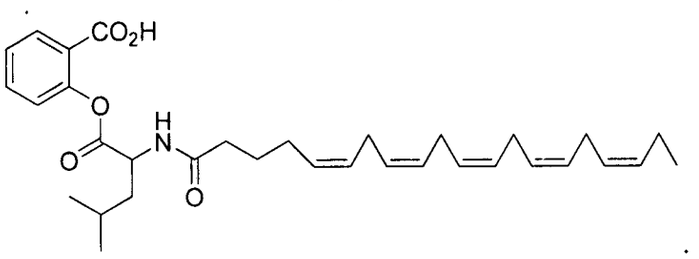
[0235] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ig** se muestran mas abajo:



;

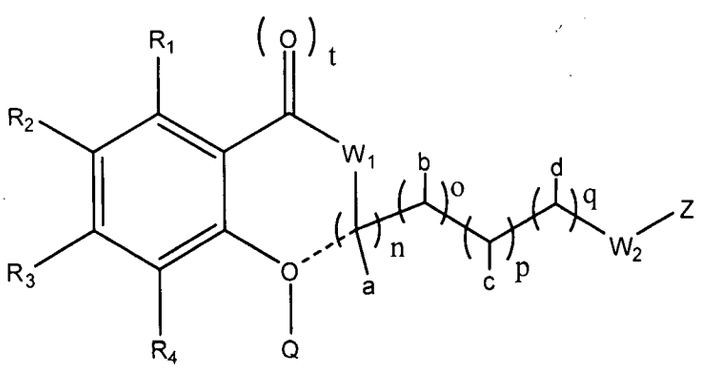
Ig-1

y



Ig-2

[0236] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula II**



Fórmula II

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

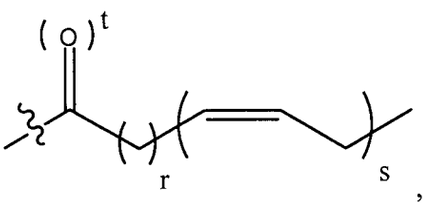
R_1, R_2, R_3, R_4, W_1, W_2, a, b, c, d, e, el símbolo - - - - - , Z, n, o, p, q, r, s, t, Q, y T son como se define arriba para los compuestos de Fórmula **II.**

[0237] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

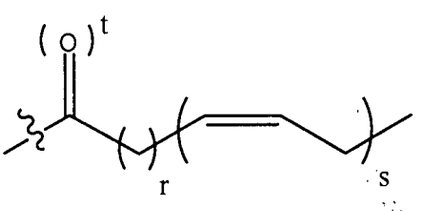
[0238] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0239] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

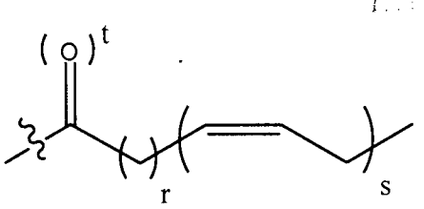
[0240] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z y Z es



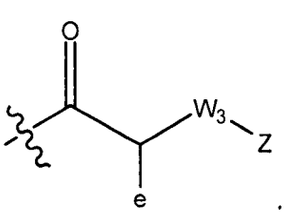
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



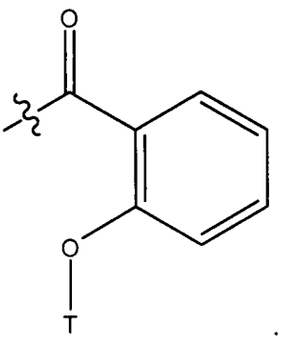
y R es 7. En otras realizaciones, Z es



y S es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

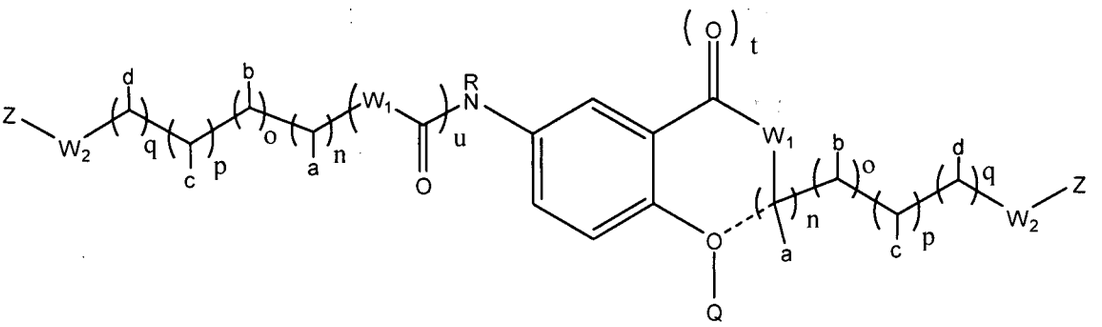


[0241] En algunas realizaciones, Q es



[0242] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0243] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula III**:



Fórmula III

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

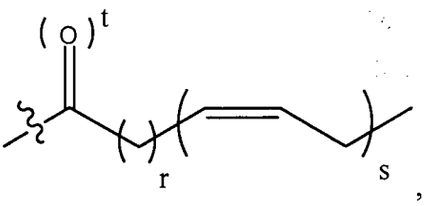
W_1,W_2, - - - - - , a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, t, u, Q, T, e, W_3, R son como se definen arriba para los compuestos de **Fórmula III**.

[0244] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

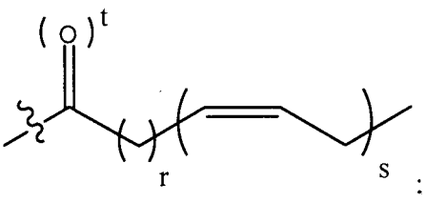
[0245] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0246] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

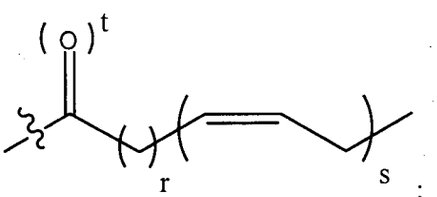
[0247] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z y Z es



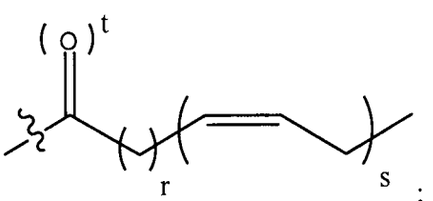
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



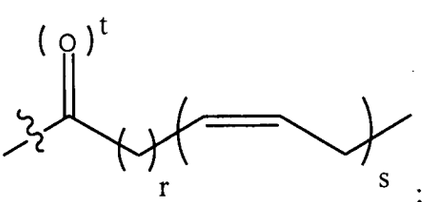
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



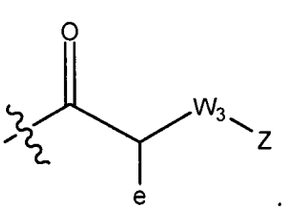
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

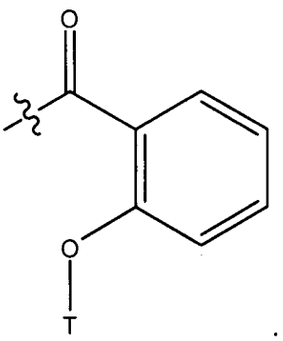


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



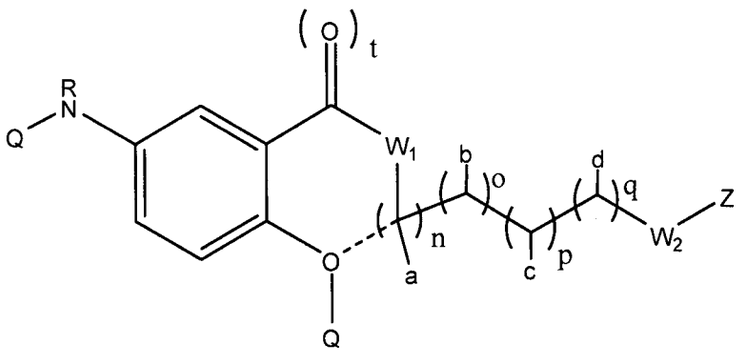
[0248] En algunas realizaciones, Q es

107



[0249] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0250] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IIIa**:



Fórmula IIIa

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

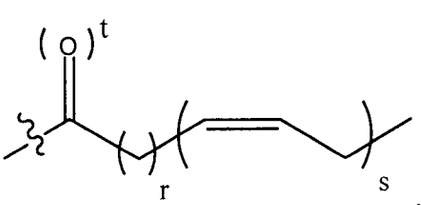
W_1,W_2, - - - - - , a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, t, Q, T, e, W_3, R son como se definen arriba para los compuestos de **Fórmula IIIa**.

[0251] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0252] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

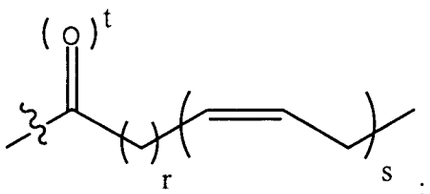
[0253] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0254] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



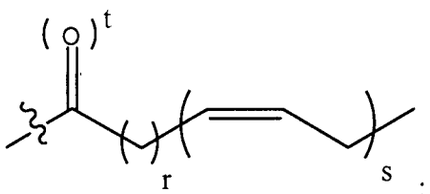
,

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



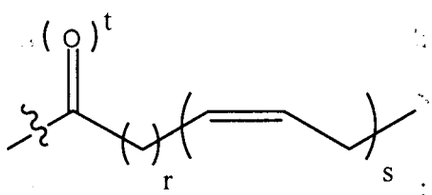
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



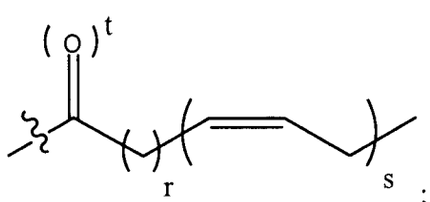
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



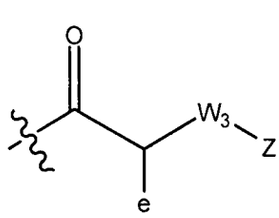
;

y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



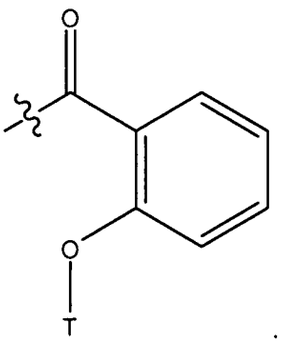
;

y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0255] En algunas realizaciones, W_3 es O. En otras realizaciones, W_3 es N(R). En realizaciones adicionales, W_3 es NH. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0256] En algunas realizaciones, Q es



[0257] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

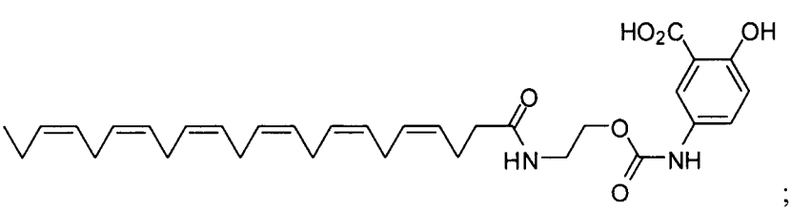
[0258] En otras realizaciones ilustrativas , compuestos de las Fórmulas **III** y **IIIa** se muestran abajo:



III-1



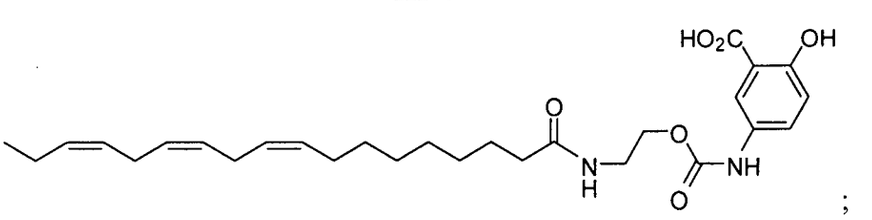
III-2



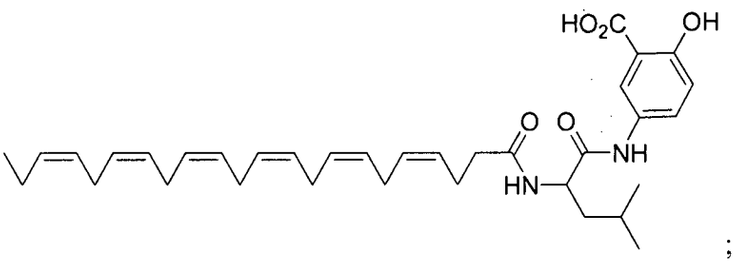
III-3



III-4

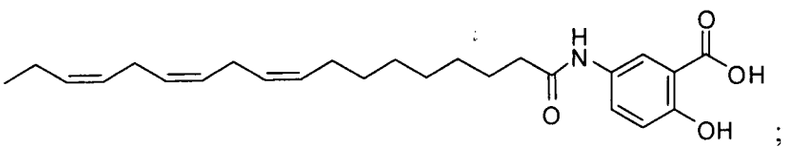


III-5



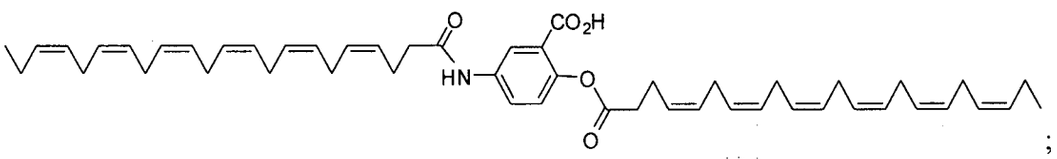
;

III-6



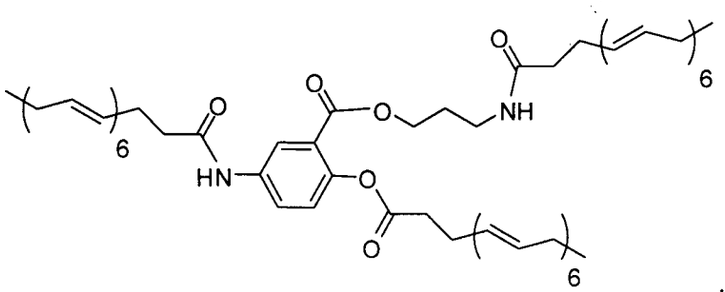
;

III-7



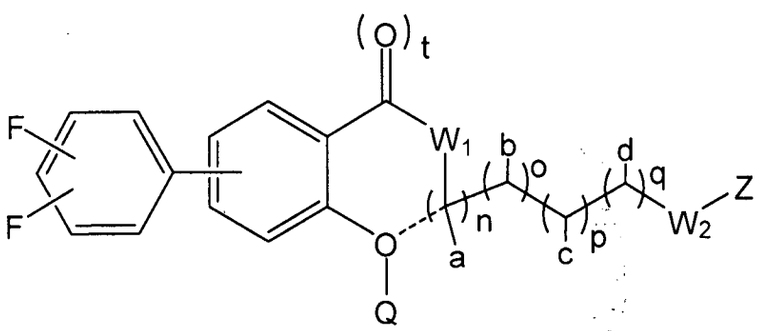
;

III-8



III-9

[0259] Compuestos de la **Fórmula IV** también se describen en la presente:



Fórmula IV

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

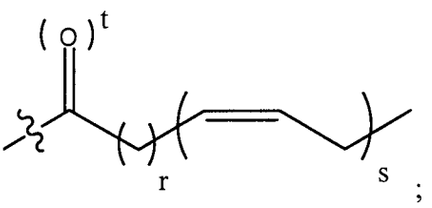
en donde W_1, W_2, - - - - -, a, b, c, d n, o, p, q, Z, r, s, t, u, Q, e, W_3 y R son como se definen arriba para la **Fórmula IV**.

[0260] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH.

[0261] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

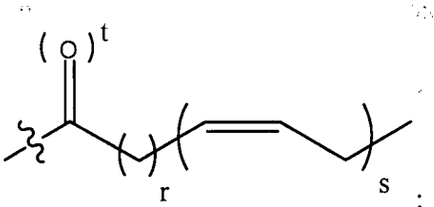
[0262] En algunas realizaciones, W_2 Es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0263] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



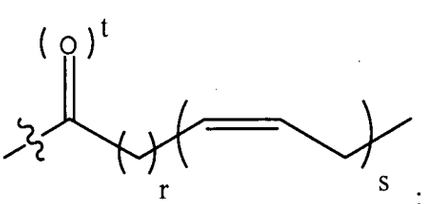
;

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



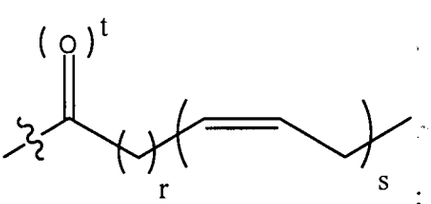
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



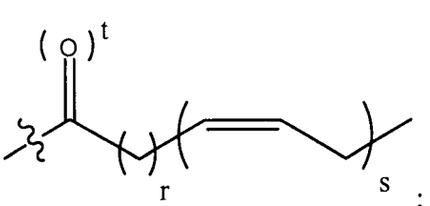
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



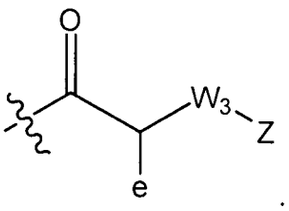
;

y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



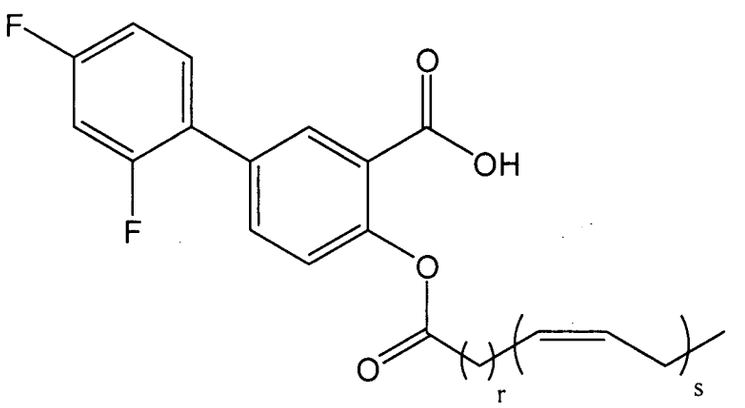
;

y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0264] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0265] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVa**:



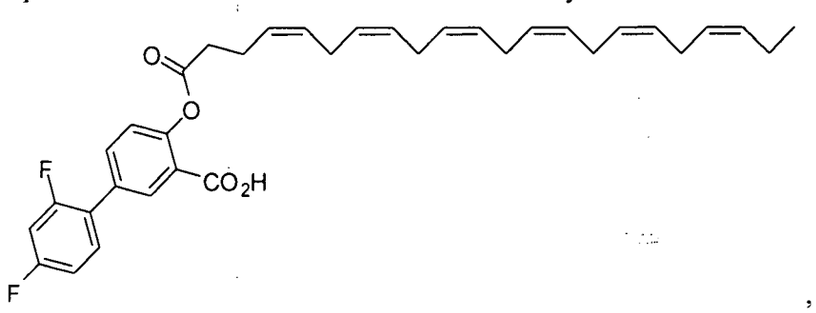
Fórmula IVa

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde r y son como se definen arriba en la **Fórmula IVa**.

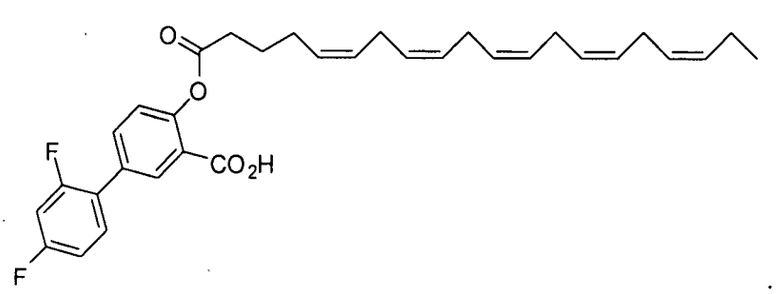
[0266] En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6.

[0267] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula IVa** incluyen:



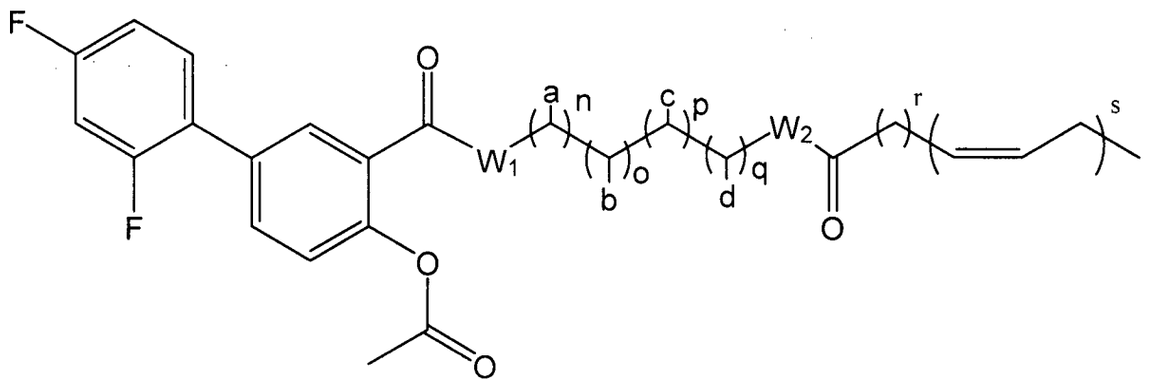
, y

IVa-1



IVa-2

[0268] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVb**:

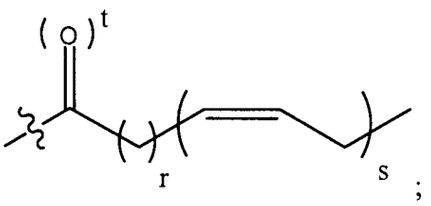


Fórmula IVb

y las sales, hidratos, solvatos, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

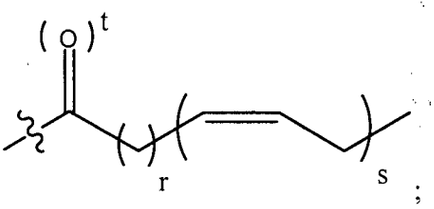
en donde W_1, W_2, a, b, c, d n, o, p, q, Z r, s, y t son como se definen arriba para la **Fórmula IVb**.

[0269] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

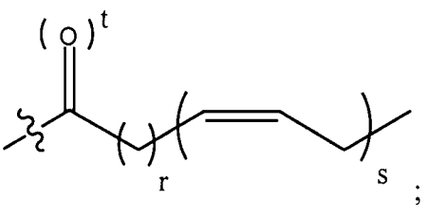


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

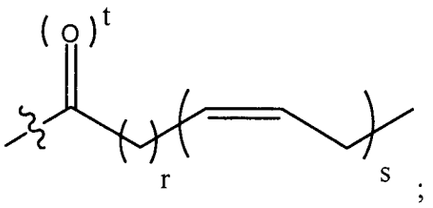
[0270] En algunas realizaciones, Z es



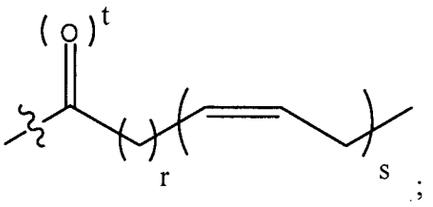
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

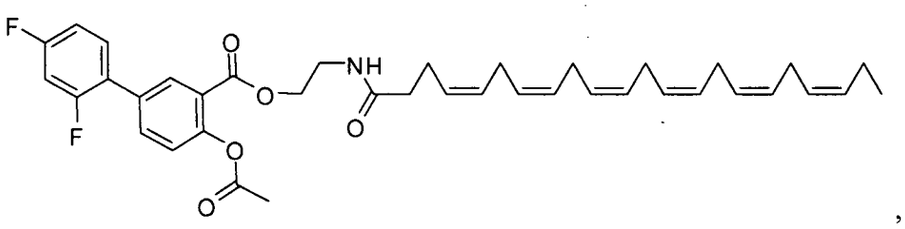


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

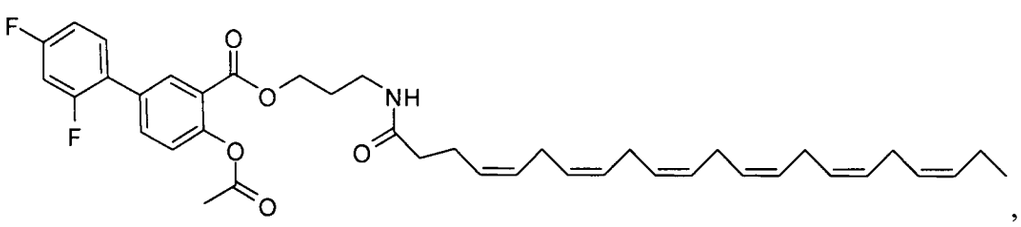


y s es 6. En otras realizaciones, Z no es H. En algunas realizaciones, t es 1.

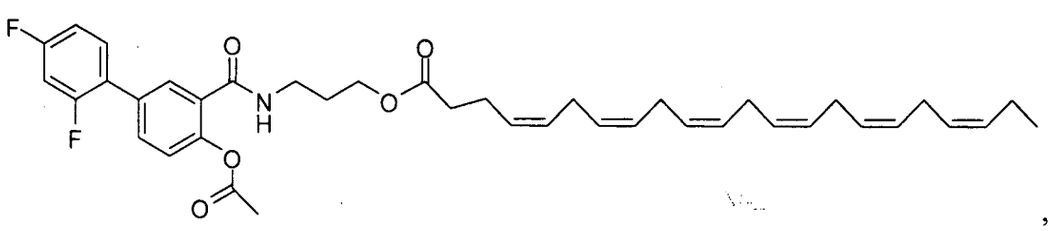
[0271] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula IVb** incluyen:



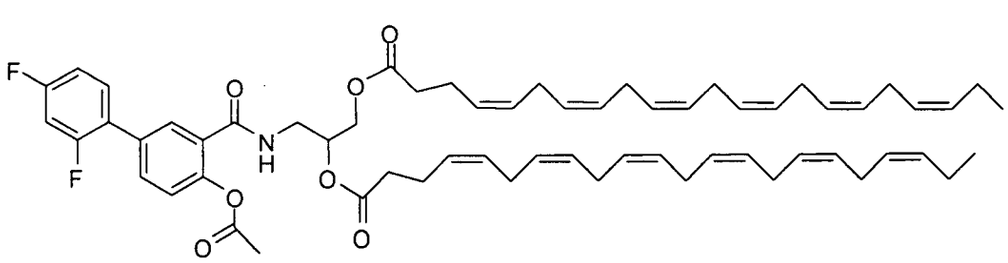
IVb-1



IVb-2

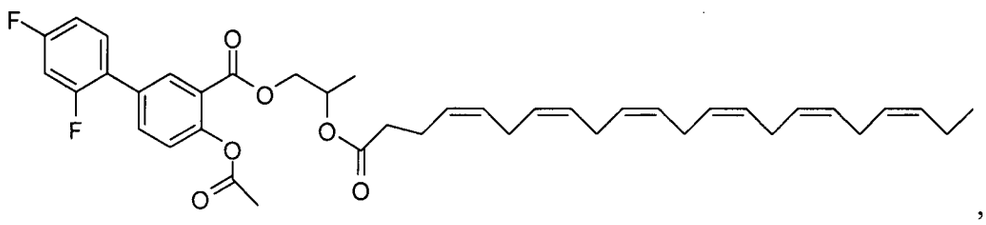


IVb-3



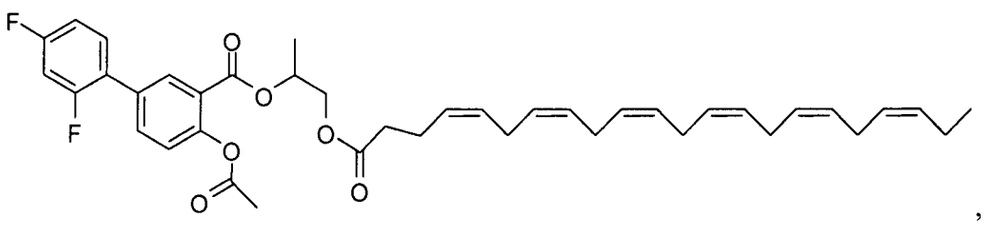
IVb-4

115



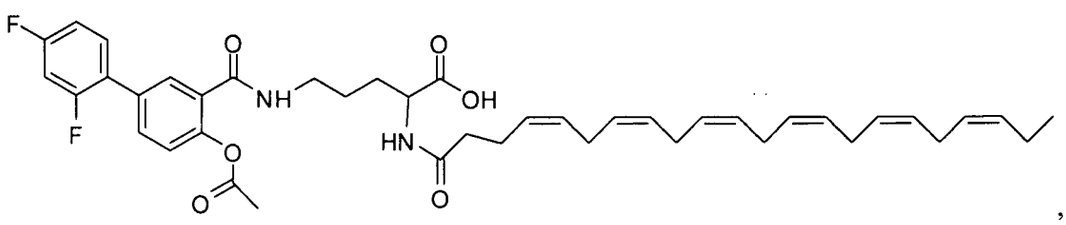
,

IVb-5



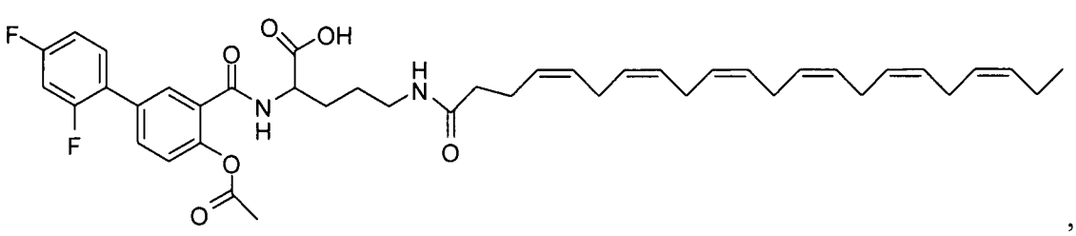
,

IVb-6



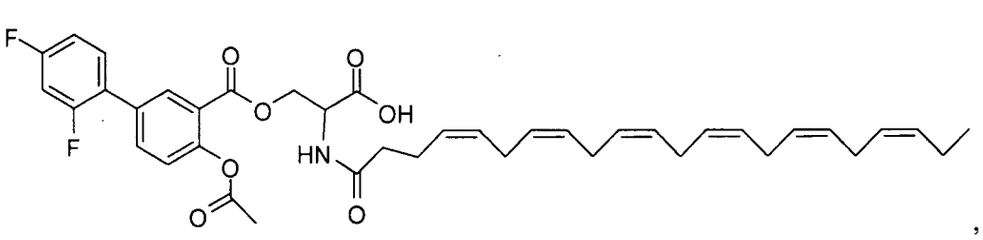
,

IVb-7



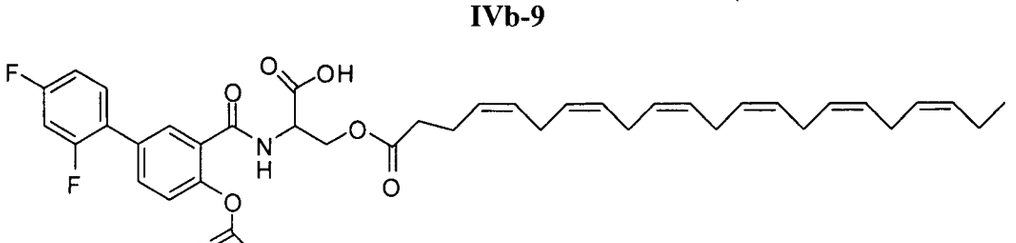
,

IVb-8



,

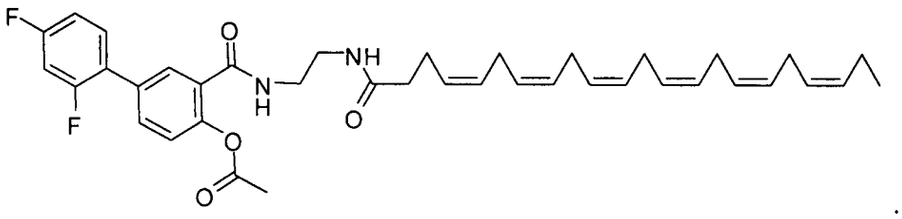
IVb-9



,

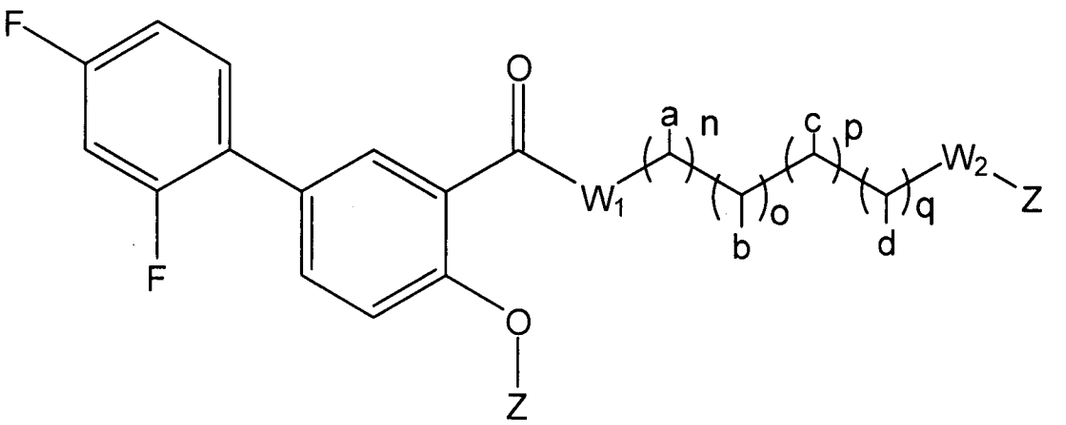
IVb-10

y



IVb-11

[0272] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVc**:

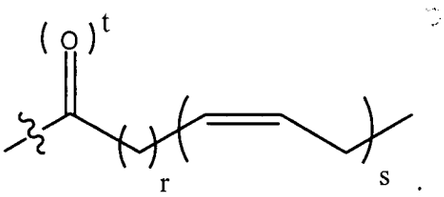


Fórmula IVc

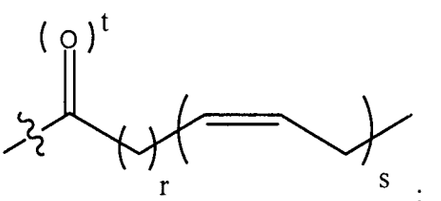
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde W_1, W_2, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula IVc**.

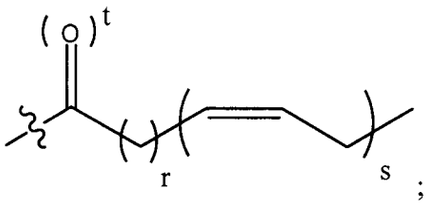
[0273] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente. H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



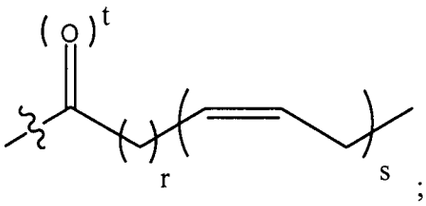
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



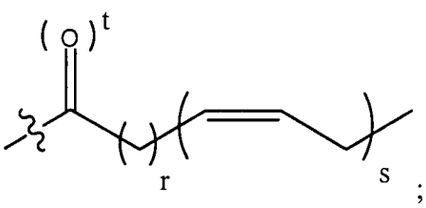
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

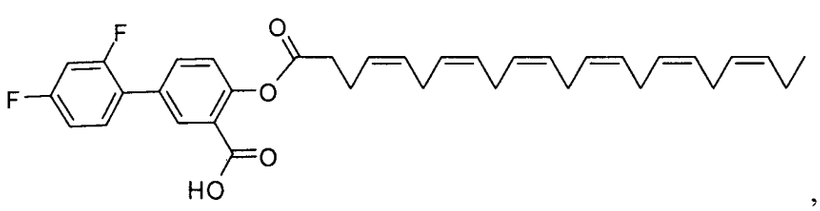


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

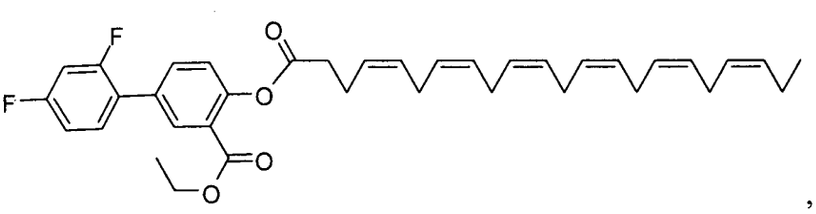


y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos, uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

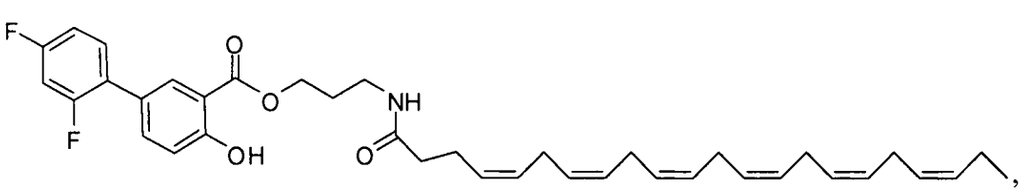
[0274] Compuestos ilustrativos de **Fórmula IVc** son:



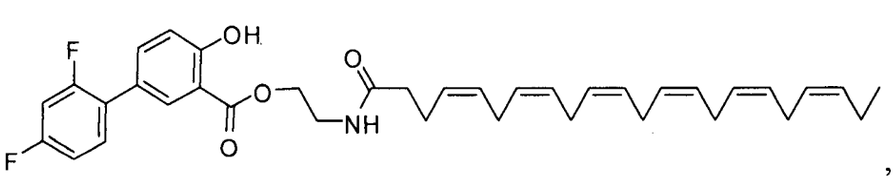
IVc-1



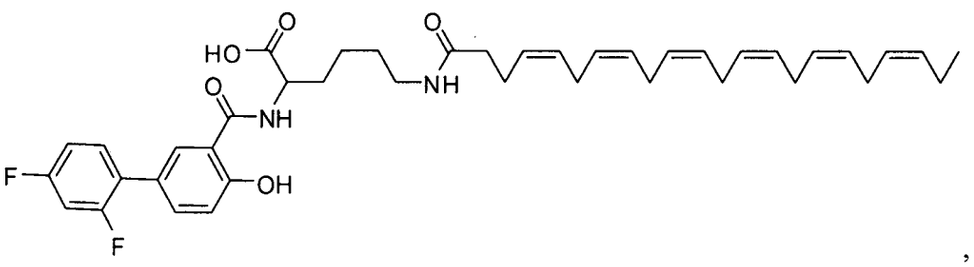
IVc-2



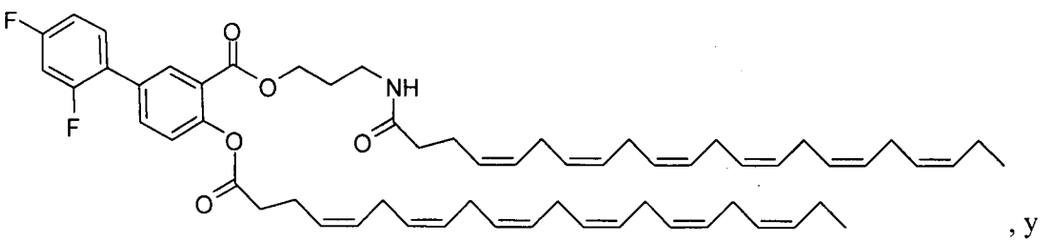
IVc-3



IVc-4

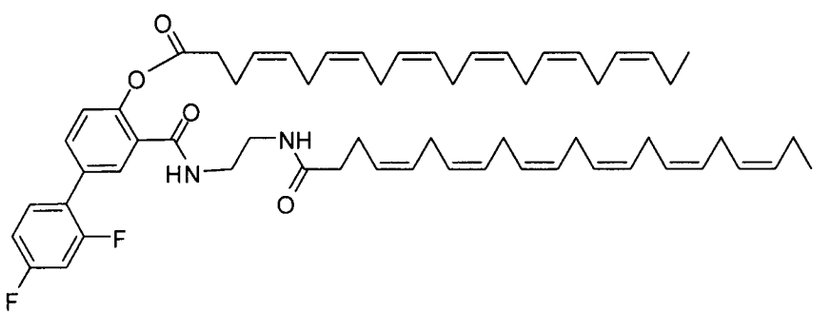


IVc-5



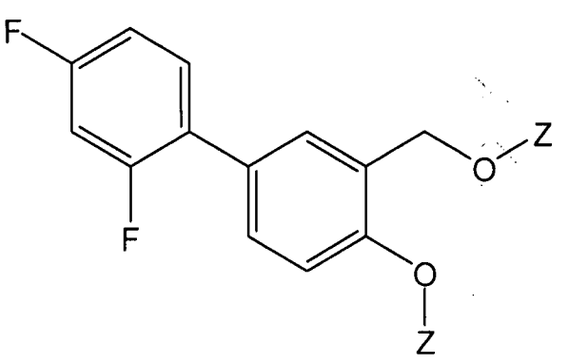
, y

IVc-6



IVc-7

[0275] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVd**:

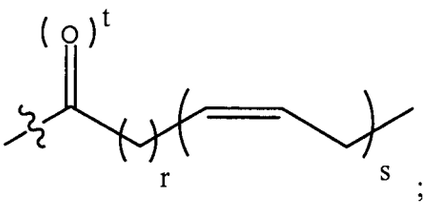


Fórmula IVd

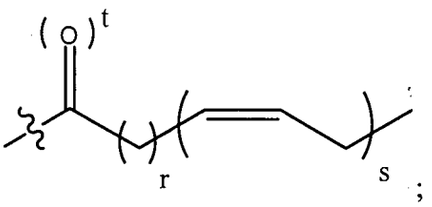
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde Z, r, s y t son como se define arriba para **Fórmula IVd**.

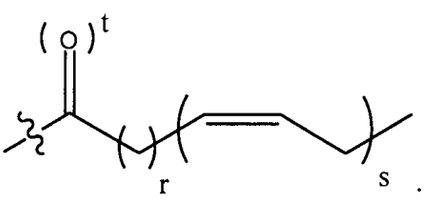
[0276] En algunas realizaciones, Z es



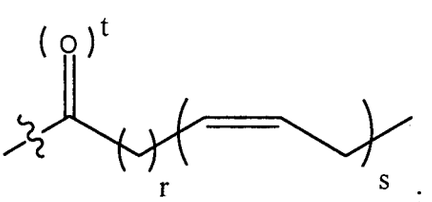
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

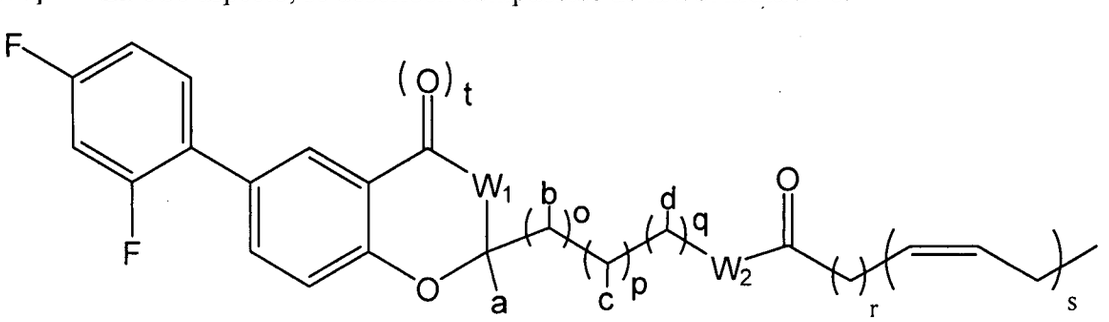


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0277] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVe**:



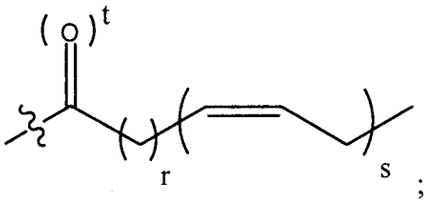
Fórmula IVe

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

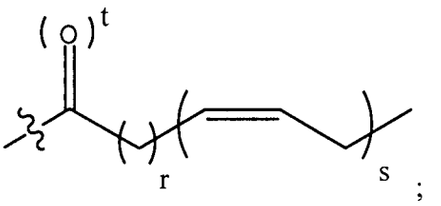
en donde W_1, W_2 a, b, c, d, o, p, q, Z, r, s, t, y u son como se definen arriba para la **Fórmula IVe**.

[0278] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son

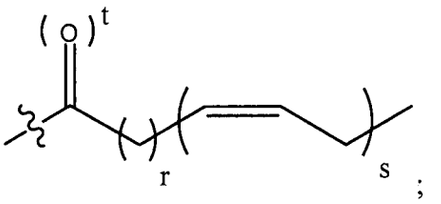
cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



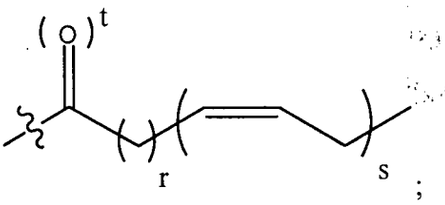
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



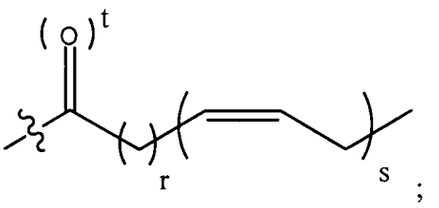
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

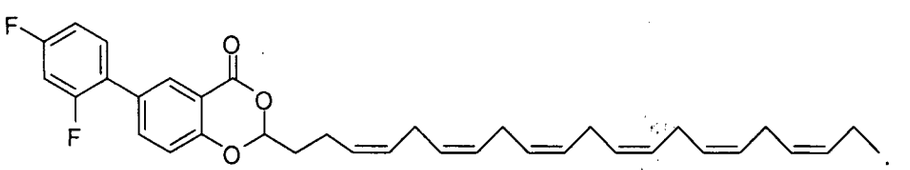


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

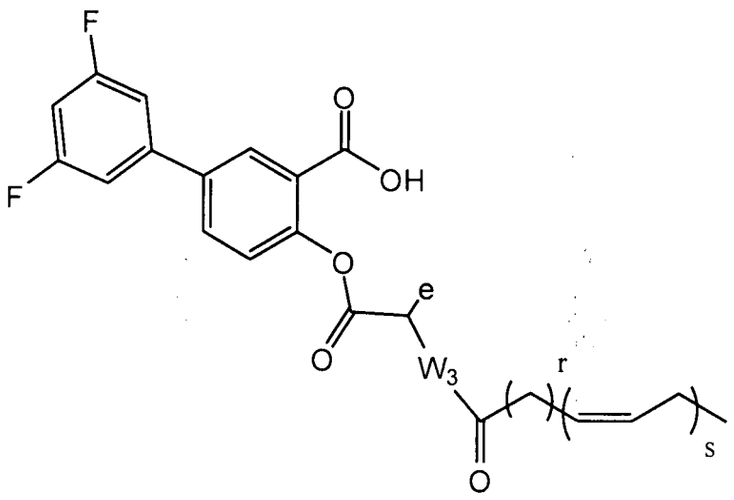


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0279] Un compuesto ilustrativo de la **Fórmula IVe** es:



[0280] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVf**:



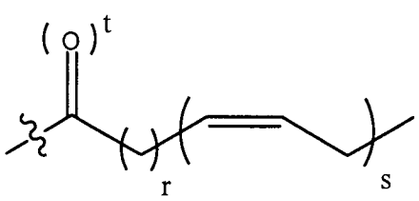
;

Fórmula IVf

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

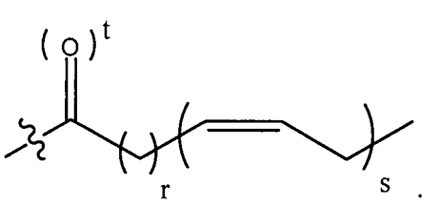
en donde e, W_3, R, r, y s son como se definen arriba para la **Fórmula IVf.**

[0281] En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En todavía otras realizaciones, e es H. En algunas realizaciones, W_3 es -NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, Z es



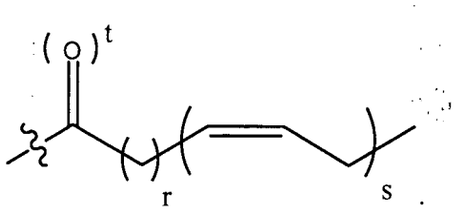
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



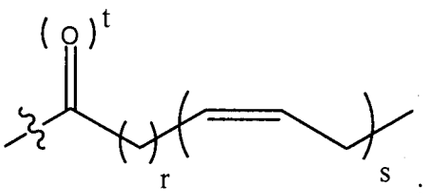
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



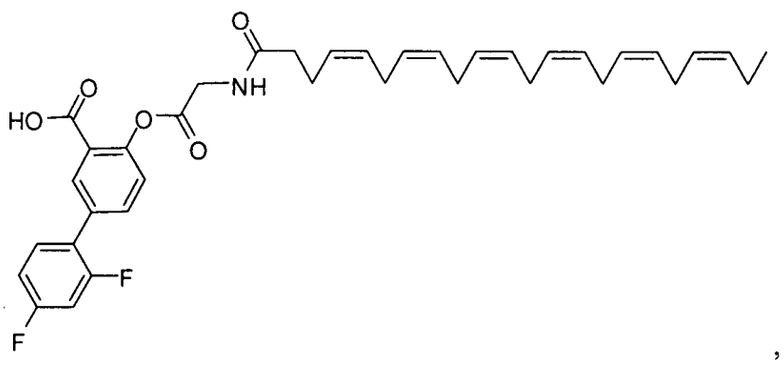
;

y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

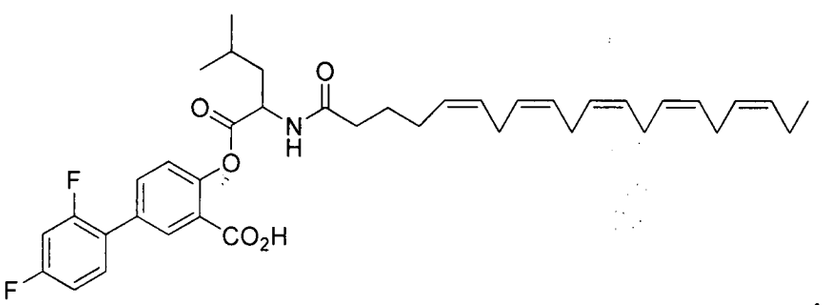


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

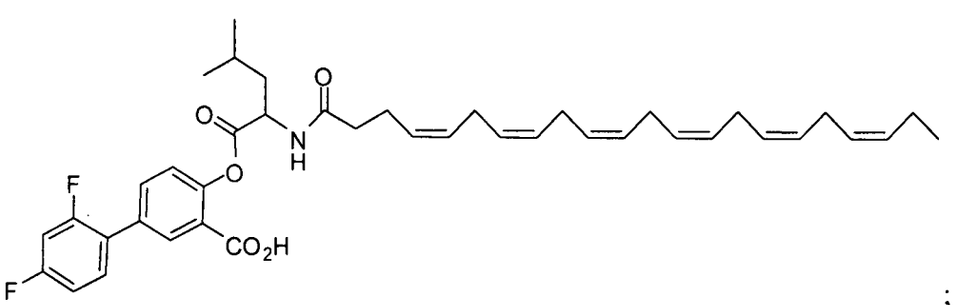
[0282] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula IVf** incluyen:



IVf-1

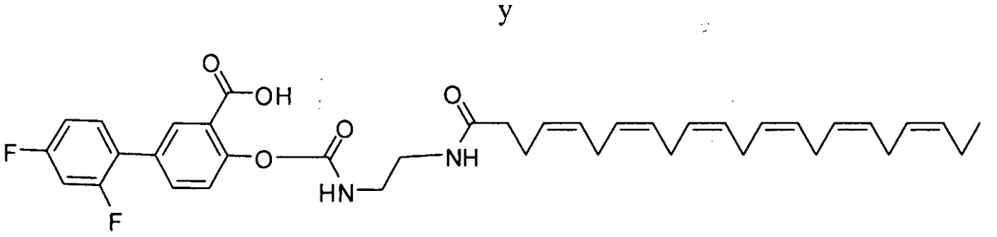


IVf-2



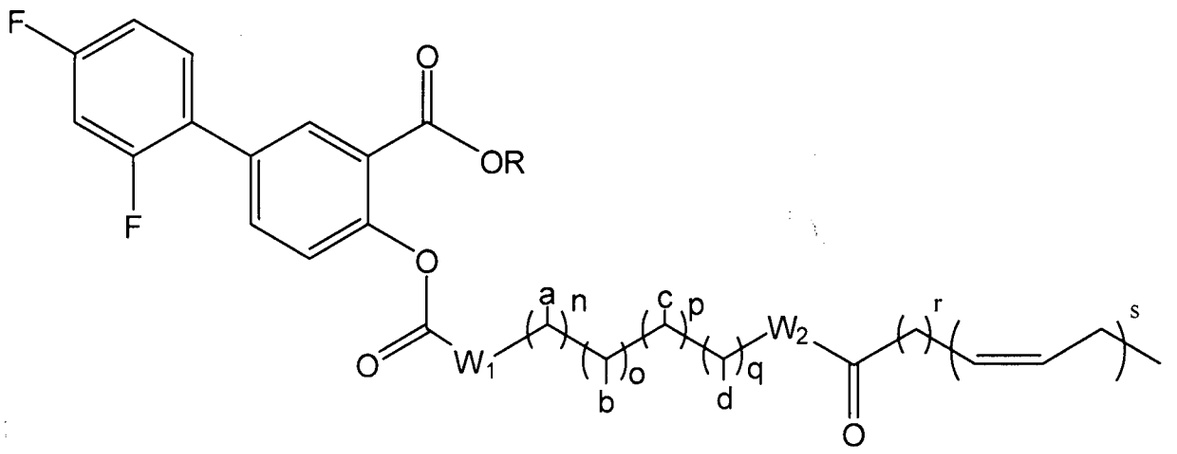
IVf-3

y



IVf-4

[0283] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVg**:

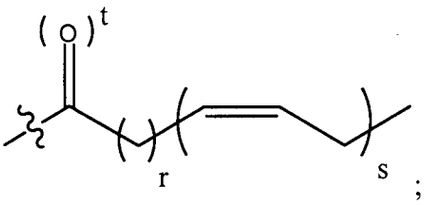


Fórmula IVg

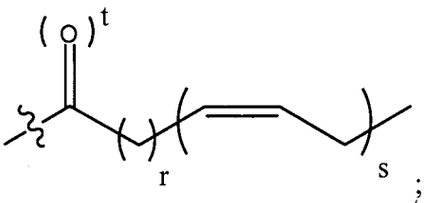
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde R, W_1, W_2, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula IVg**.

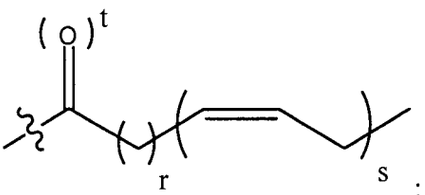
[0284] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



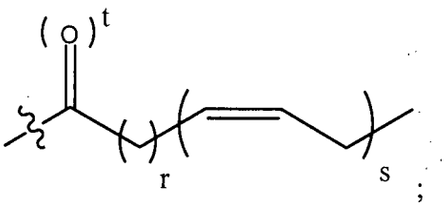
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



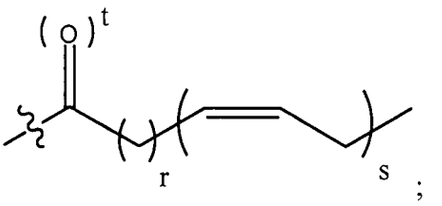
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

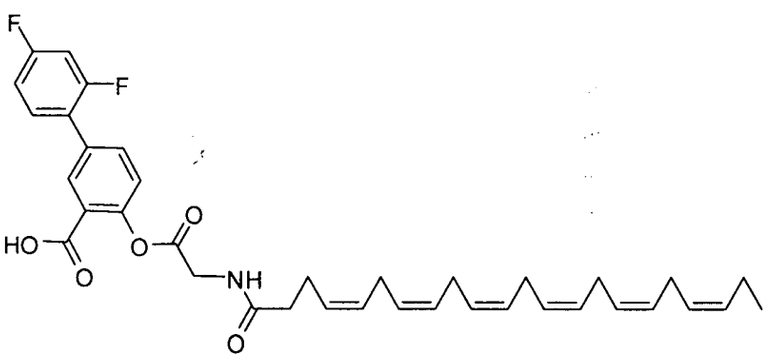


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



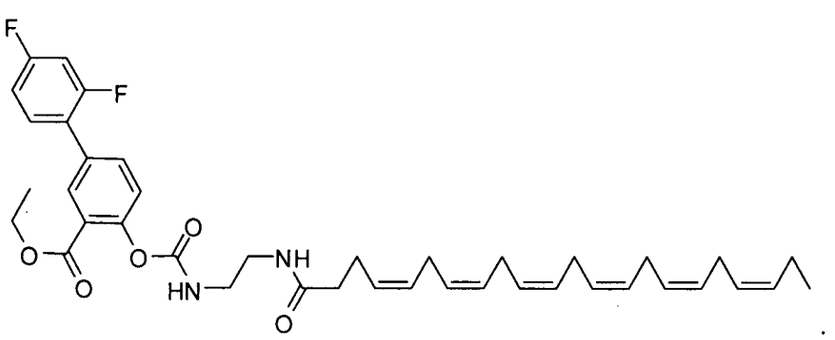
y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0285] Compuestos ilustrativos de **Fórmula IVg** incluyen:



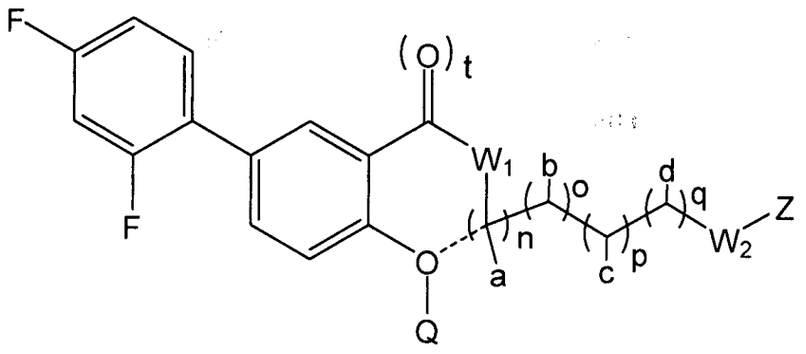
IVg-1

y



IVg-2

[0286] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula V**:



Fórmula V

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

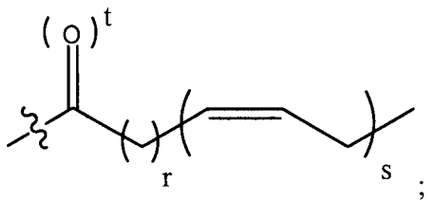
en donde W_1, W_2, - - - - - , Q, a, b, c, d, e, W_3, n, o, p, q, Z, r, s, y t son como se describen arriba para la **Fórmula V**.

[0287] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, W_2 es NH.

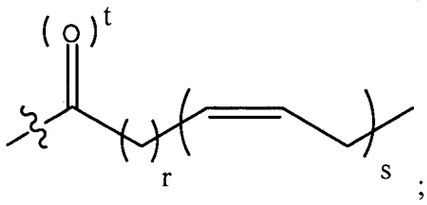
[0288] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0289] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

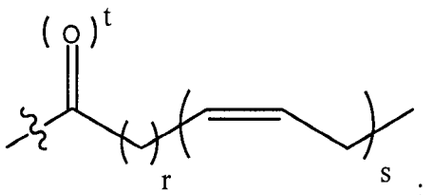
[0290] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



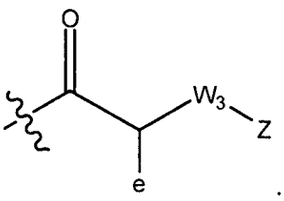
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En algunas realizaciones, Z es

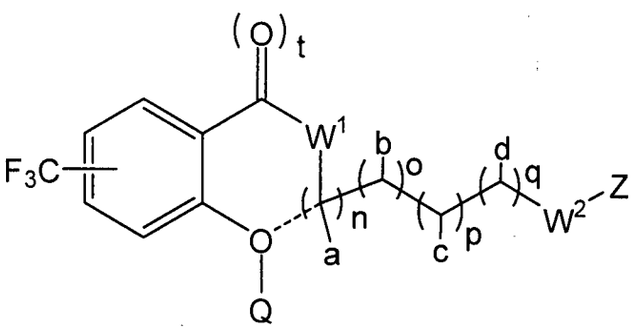


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0291] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0292] También se describen en la presente compuestos de la **Fórmula VI**:



Fórmula VI

y la sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

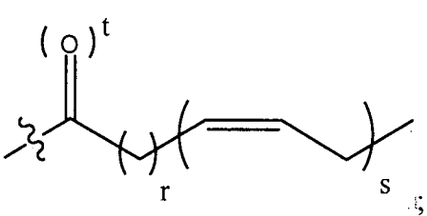
en donde W_1, W_2, - - - - -, a, b, c, d n, o, p, q, Z, r, s, t, u, Q, e, W_3 y R son como se definen arriba para la **Fórmula VI**.

[0293] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH.

[0294] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

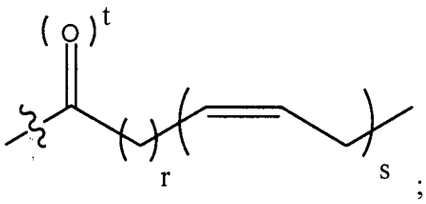
[0295] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0296] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



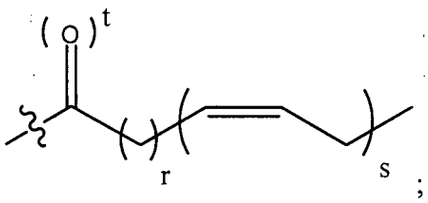
127

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



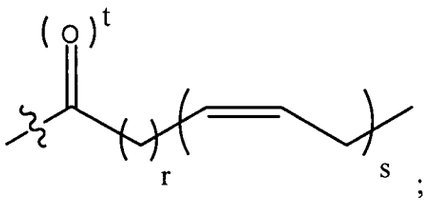
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



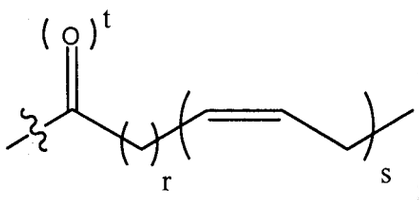
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



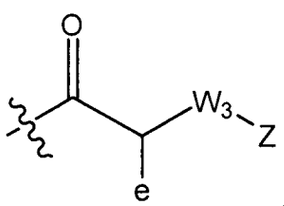
;

y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



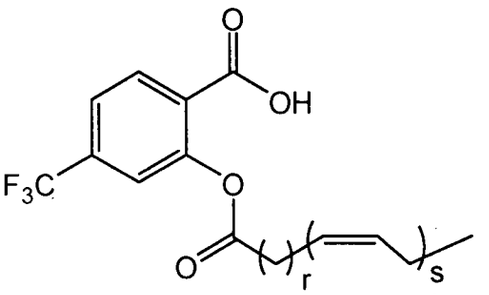
;

y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0297] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NH-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0298] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIa**:



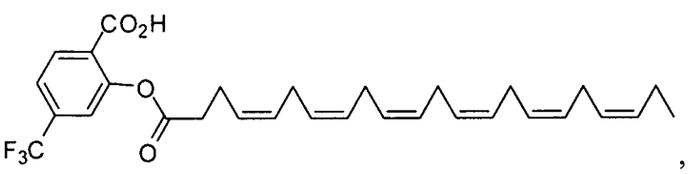
Fórmula VIa

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde r y s son como se definen arriba para la **Fórmula VIa**.

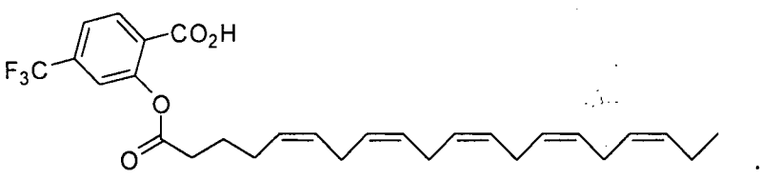
[0299] En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6.

[0300] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIa** incluyen:



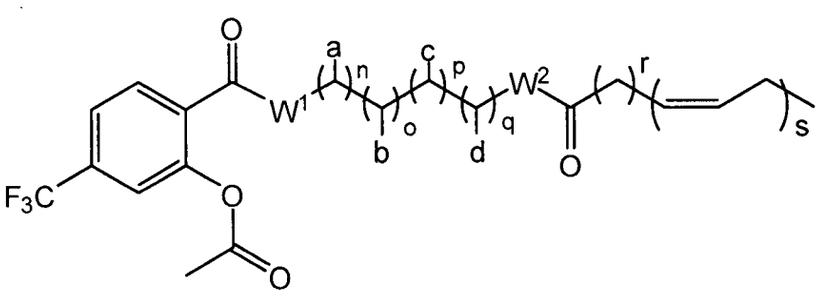
VIa-1

y



VIa-2

[0301] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIb**:

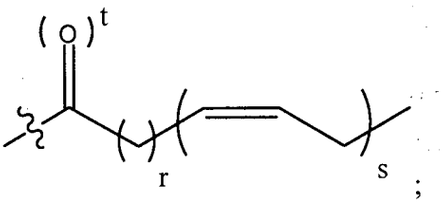


Fórmula VIb

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

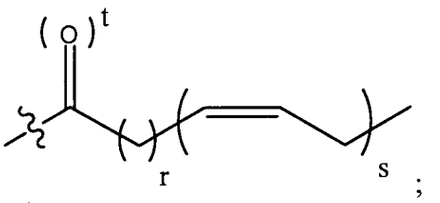
en donde W_1, W_2, a, b, c, d n, o, p, q, Z r, s, y t son como se definen arriba para la **Fórmula VIb.**

[0302] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

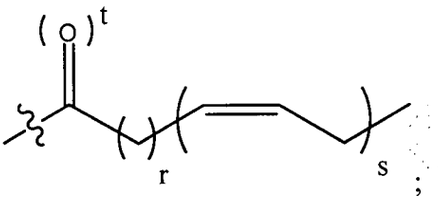


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

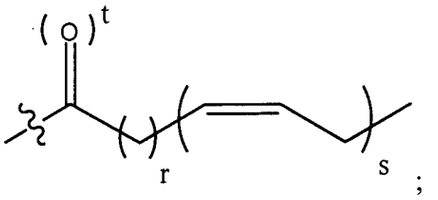
[0303] En algunas realizaciones, Z es



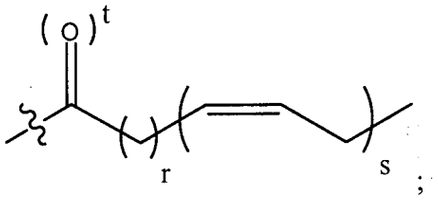
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

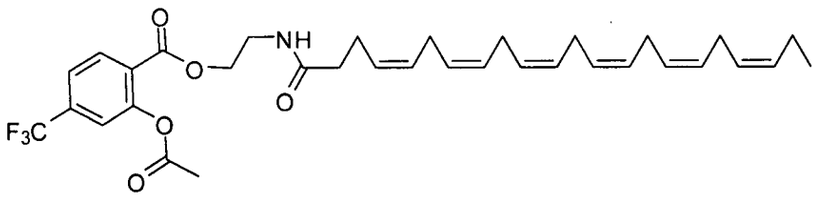


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

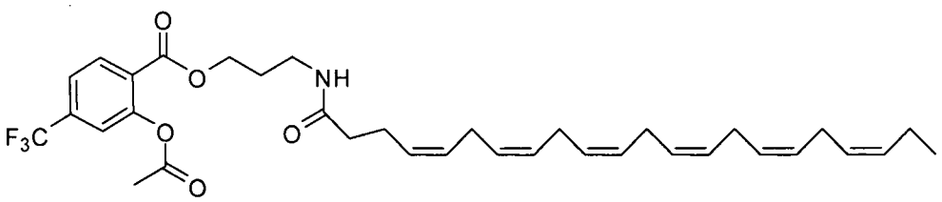
[0304] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIb** incluyen:



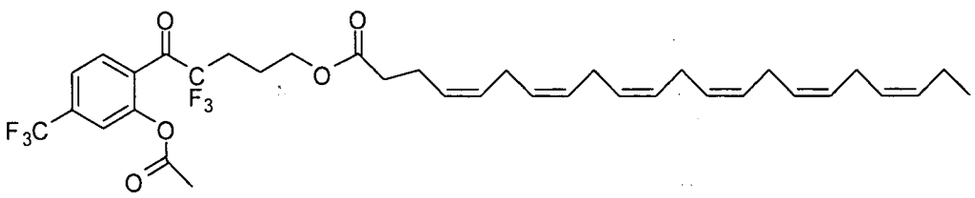
VIb-1



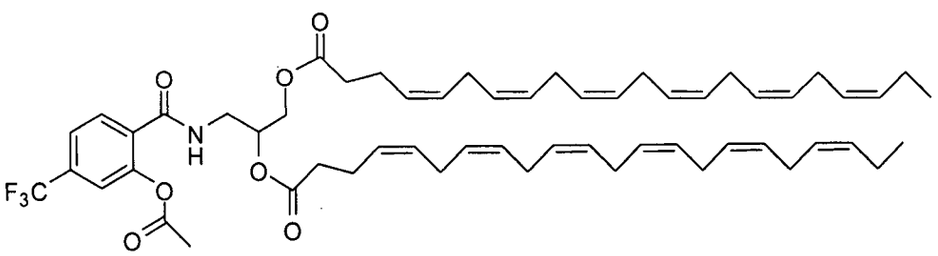
VIb-2



VIb-3



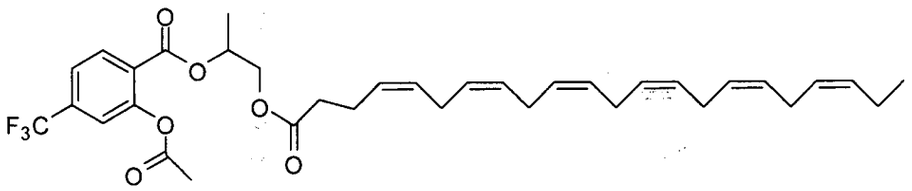
VIb-4



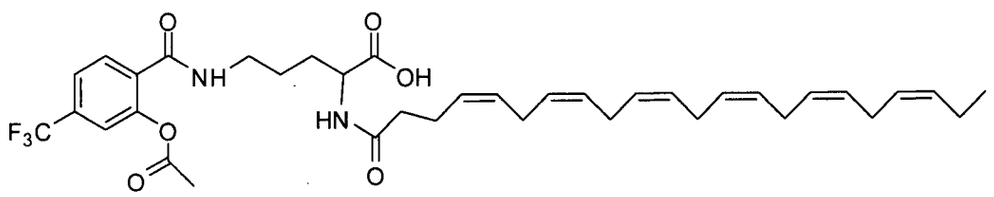
VIb-5



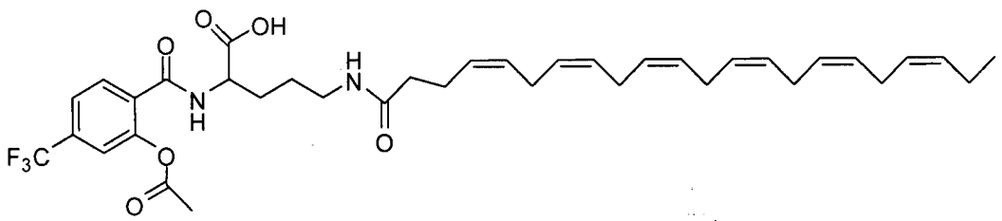
VIb-6



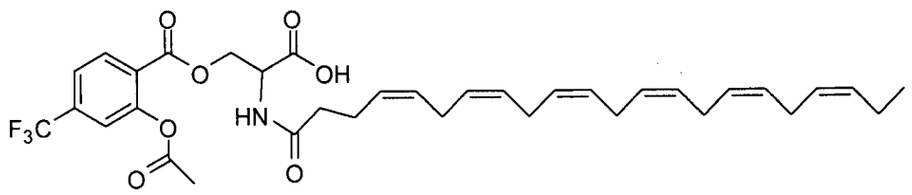
VIb-7



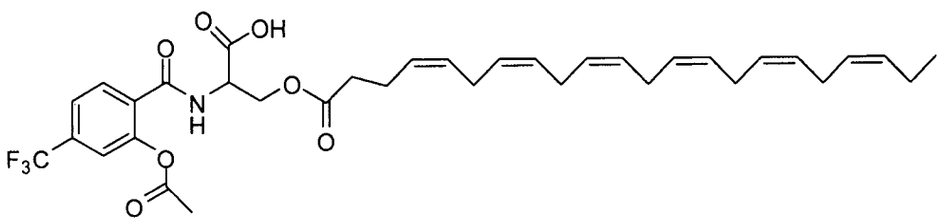
VIb-8



VIb-9

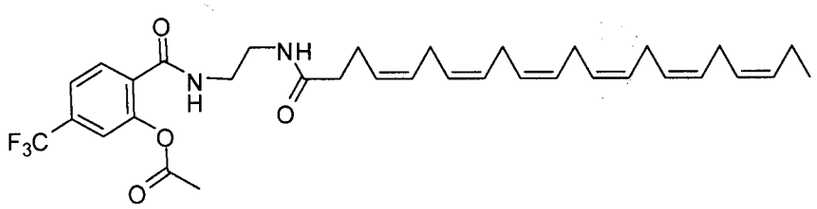


VIb-10



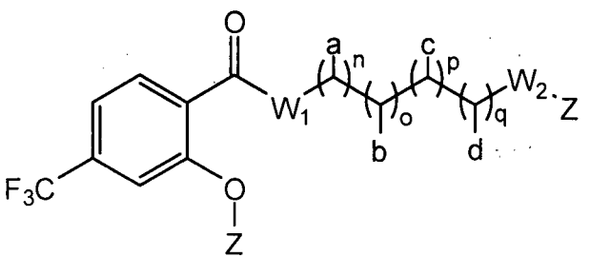
VIb-11

y



VIb-12

[0305] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIc**:

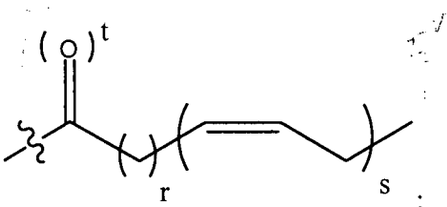


Fórmula VIc

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

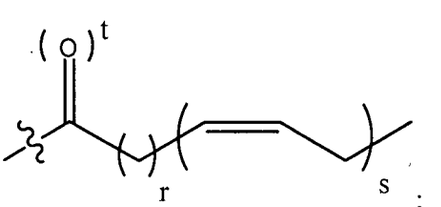
en donde W_1, W_2, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, y t son como se definen arriba para la **Fórmula VIc**.

[0306] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

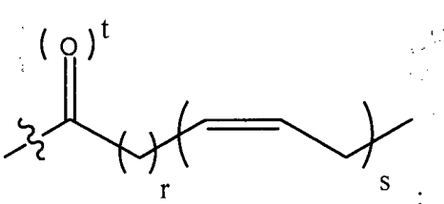


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

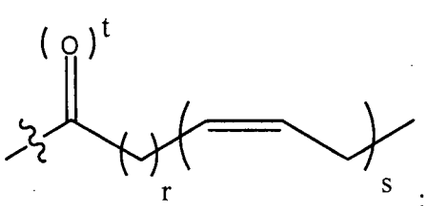
[0307] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



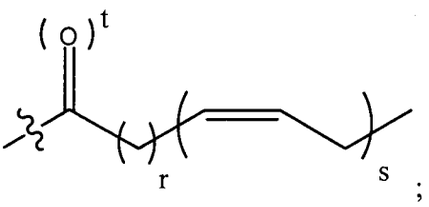
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



;

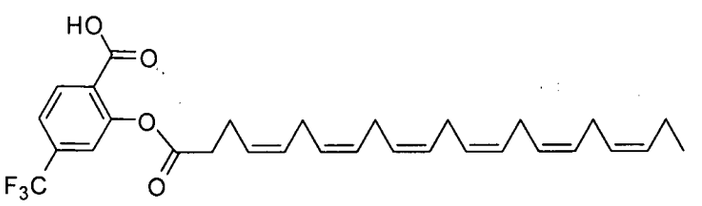
y s es 6. En algunas realizaciones, al menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0308] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIc** son:



,

VIc-1



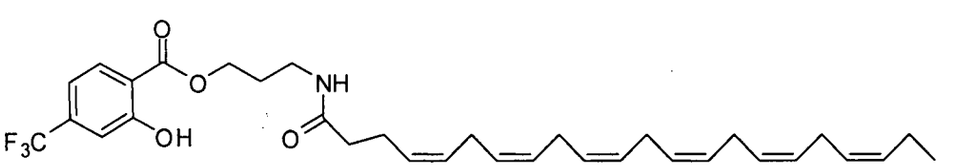
,

VIc-2



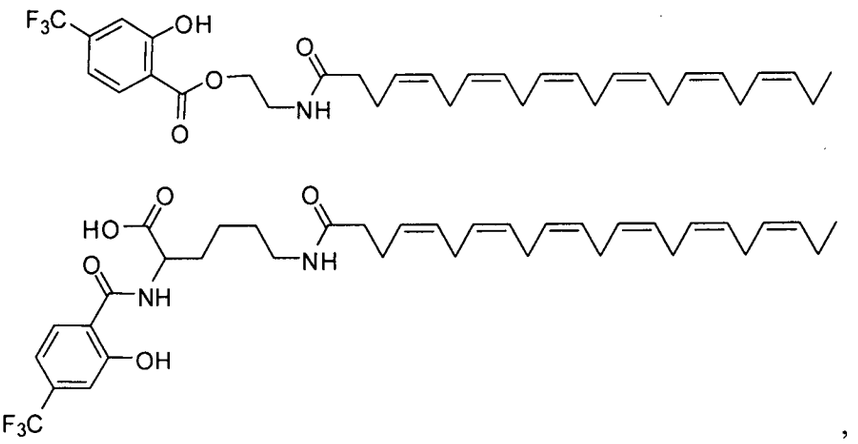
,

VIc-3

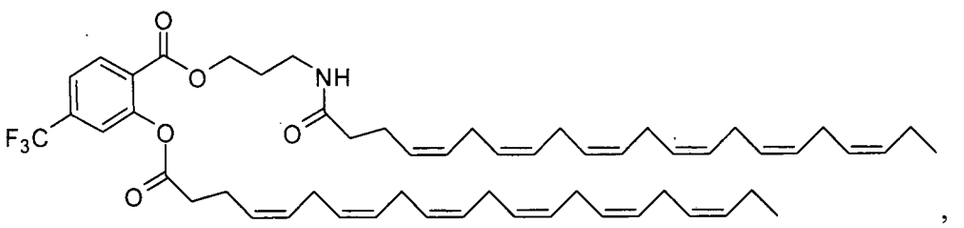


,

VIc-4

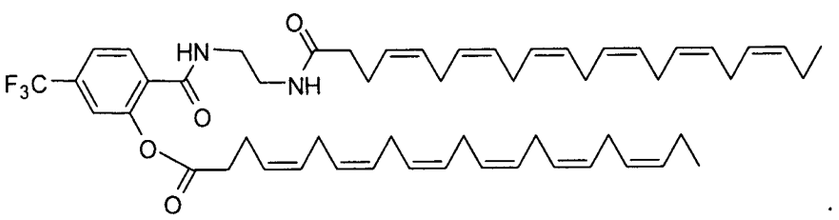


VIc-5



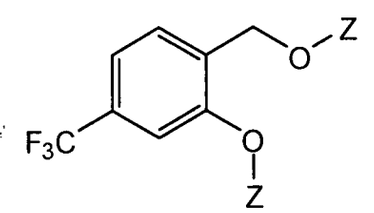
VIc-6

y



VIc-7

[0309] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VId**:

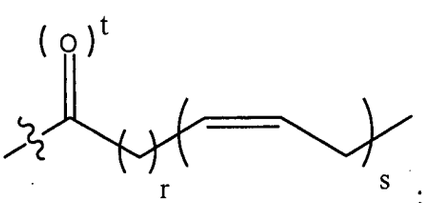


Fórmula VId

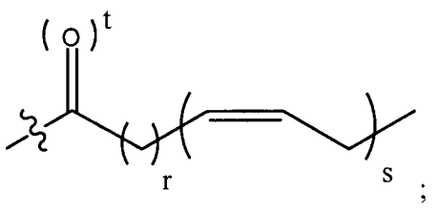
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VId**.

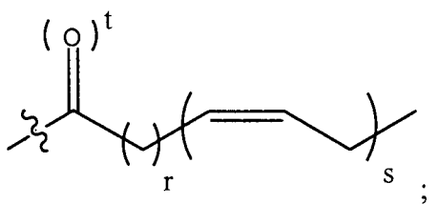
[0310] En algunas realizaciones, Z es



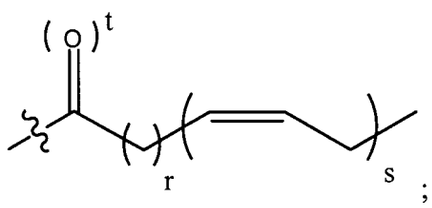
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

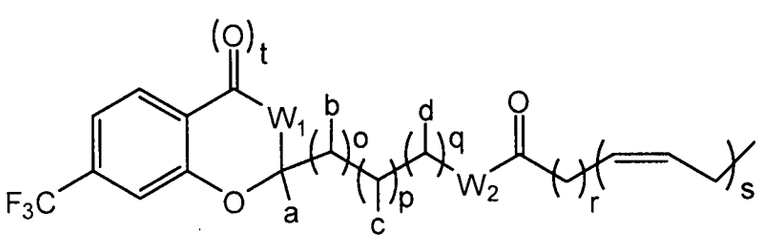


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0311] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe**:

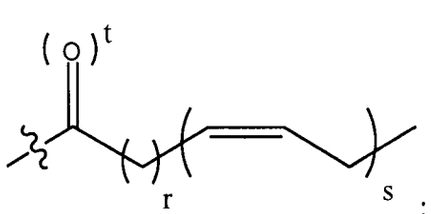


Fórmula VIe

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

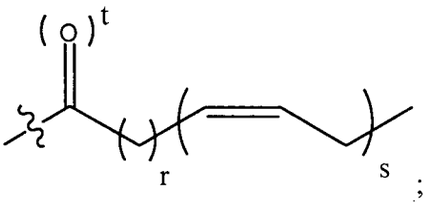
en donde W_1, W_2, a, b, c, d, o, p, q, Z, r, s y t, son como se definen arriba para la **Fórmula VIe**.

[0312] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

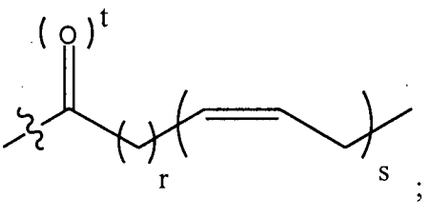


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1.

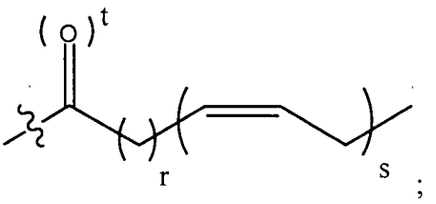
[0313] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



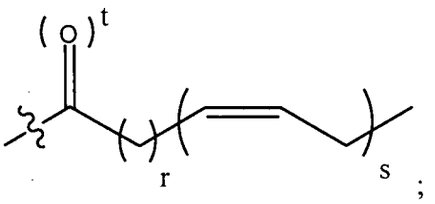
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

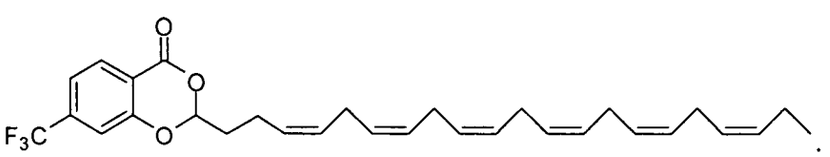


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

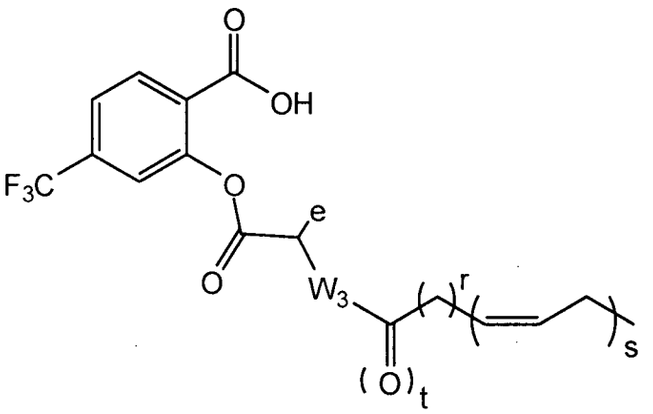


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0314] Un compuesto ilustrativo de **Fórmula VIe** es:



[0315] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIf**:



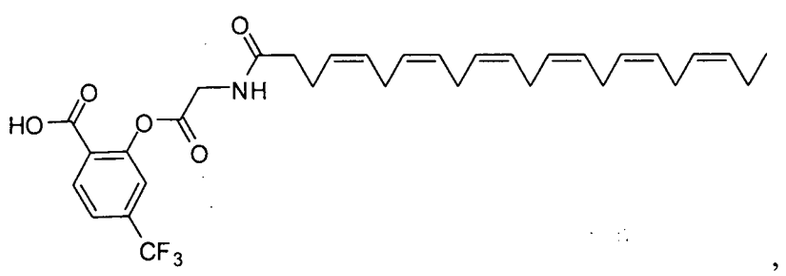
Fórmula VIf

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

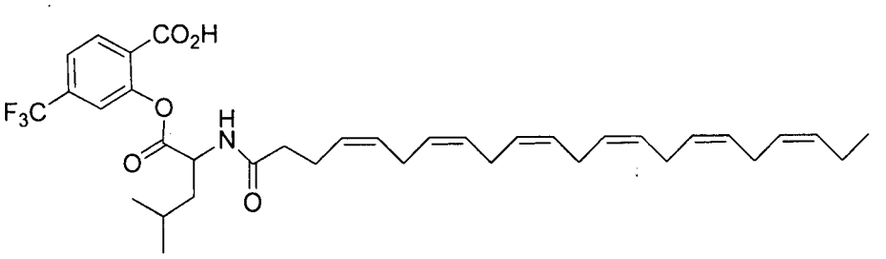
en donde e, W_3, R, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VIf**.

[0316] En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En todavía otras realizaciones, e es H. En algunas realizaciones, W_3 es -NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

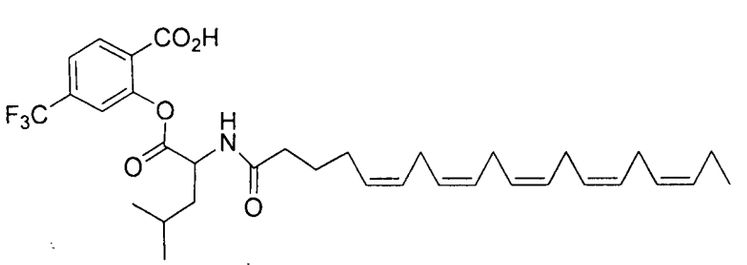
[0317] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula VIf** incluyen:



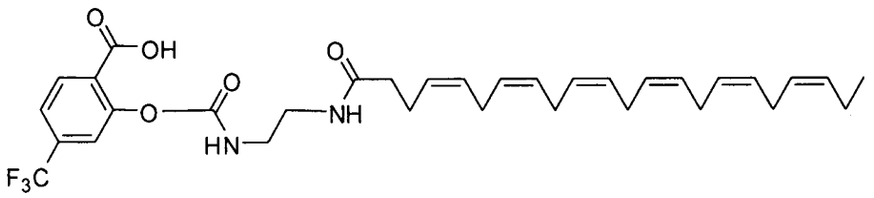
,



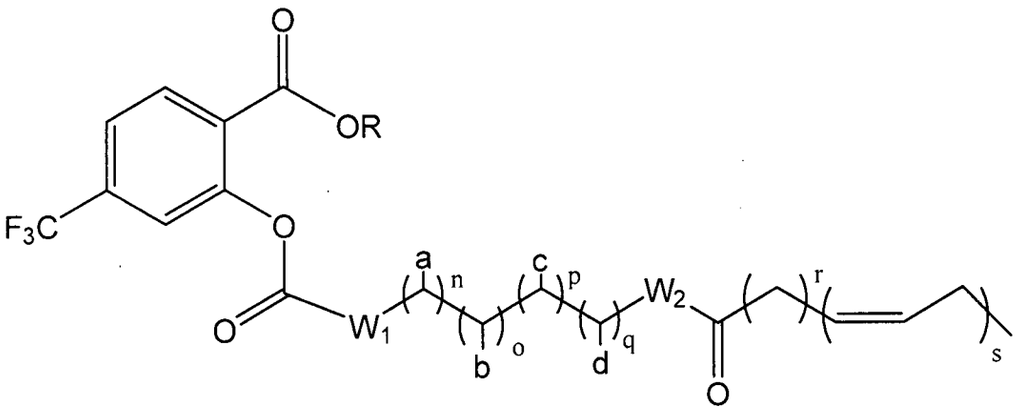
,



y



[0318] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIg**:

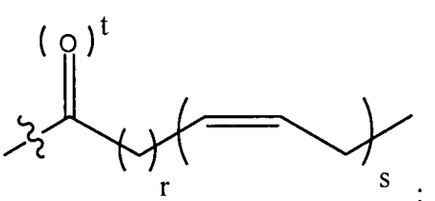


Fórmula VIg

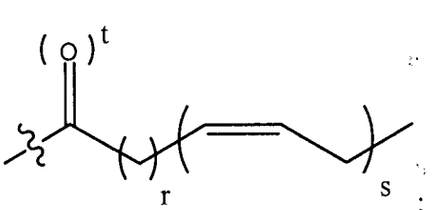
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde R, W^1, W^2, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VIg**.

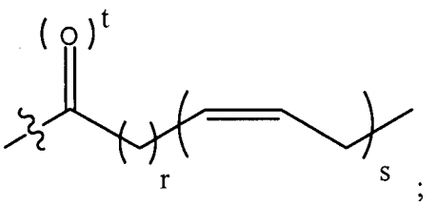
[0319] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ ó C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



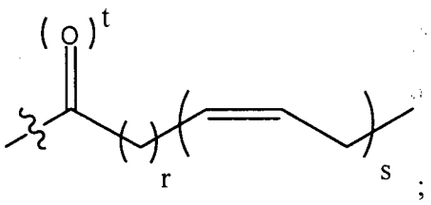
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



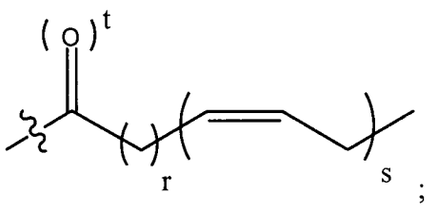
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

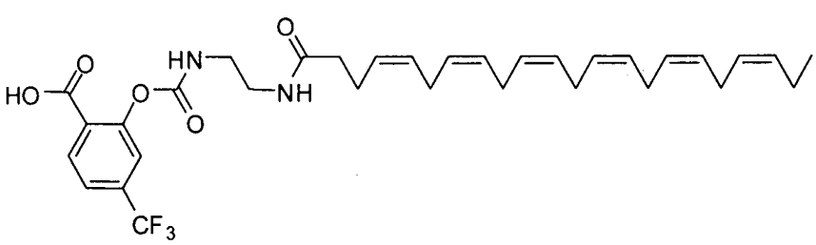


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

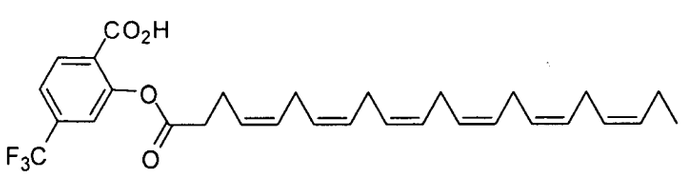


[0320] y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos un Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

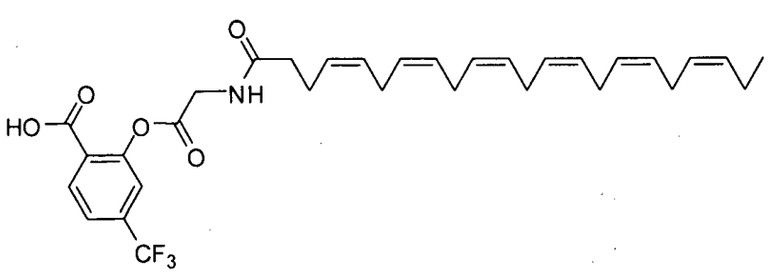
[0321] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula VIg** incluyen:



VIg-1

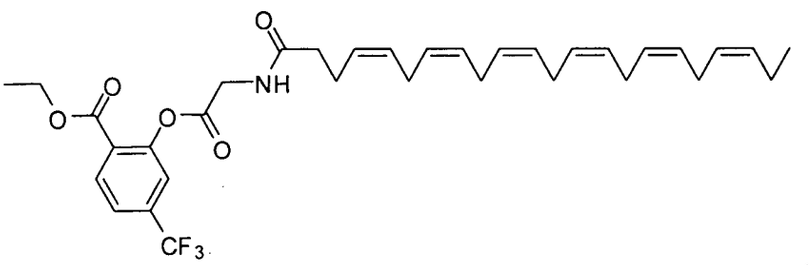


VIg-2



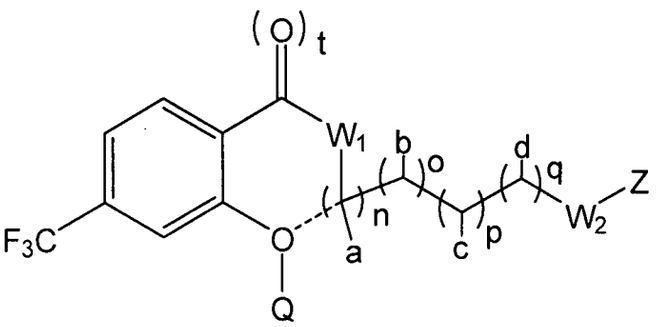
VIg-3

y



VIg-4

[0322] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VII**:



Fórmula VII

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

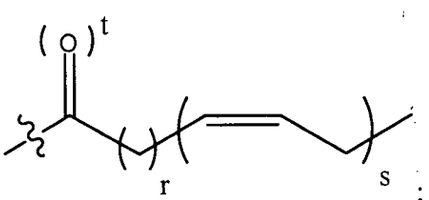
en donde W_1, W_2, - - - - - , Q, a, b, c, d, e, W_3, n, o, p, q, Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VII**.

[0323] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, W_2 es NH.

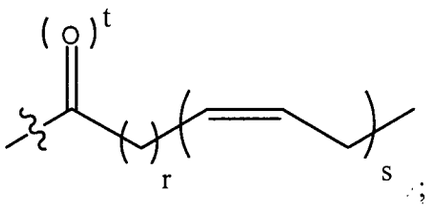
[0324] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0325] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

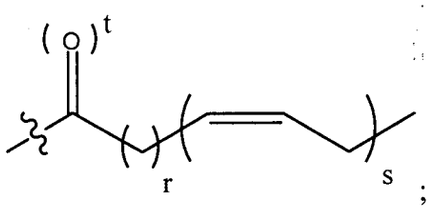
[0326] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una, de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



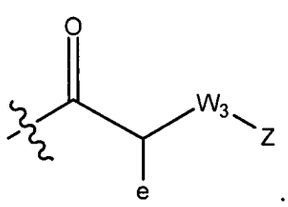
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En algunas realizaciones, Z es

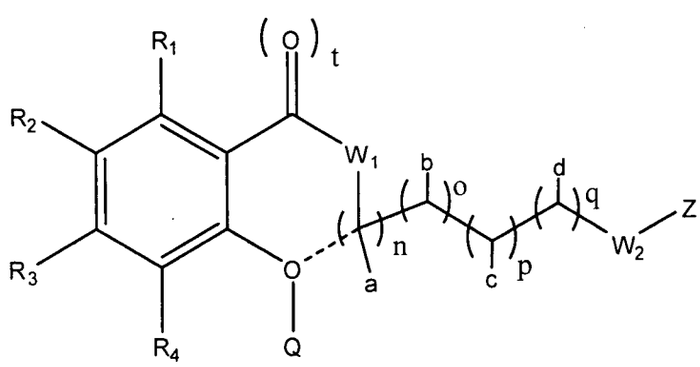


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0327] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0328] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula I'**:



Fórmula I'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son seleccionados, cada uno de manera independiente, del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-N(C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1\text{-}C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-O\text{-}C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-S(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1\text{-}C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son, cada una de manera independientes nulo, O o NH, o cuando ambosW_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción de piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

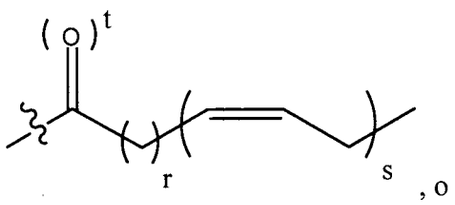
a y c son cada una, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

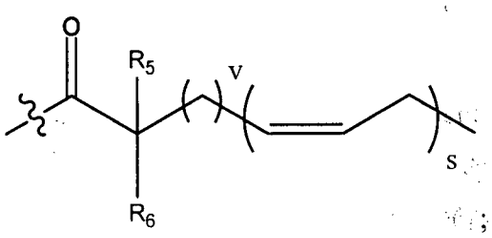
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente 0 o 1;

cada Z es H,

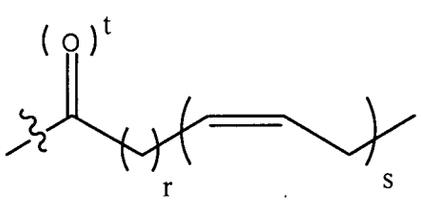


, o

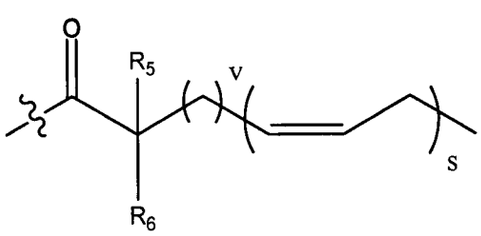


;

con la condición que hay el menos un



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

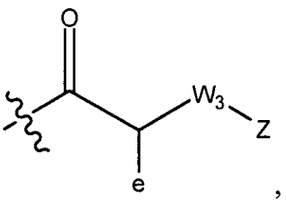
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

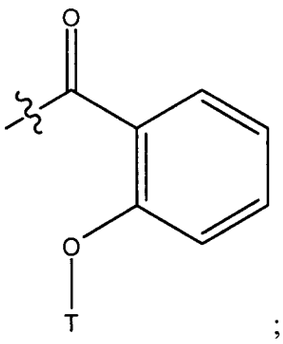
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

Q es nulo, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o–N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

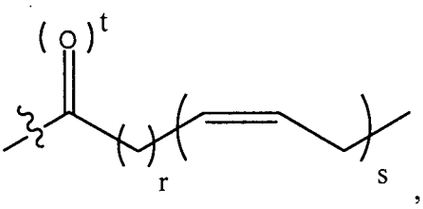
T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0329] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0330] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

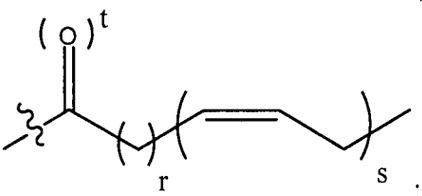
[0331] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0332] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



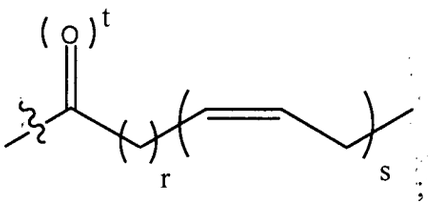
,

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es

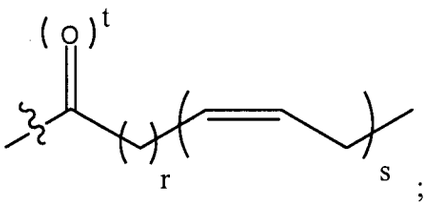


;

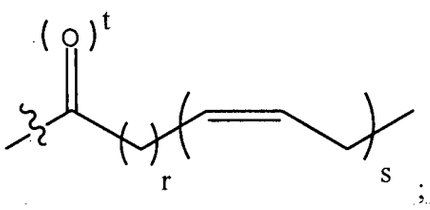
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

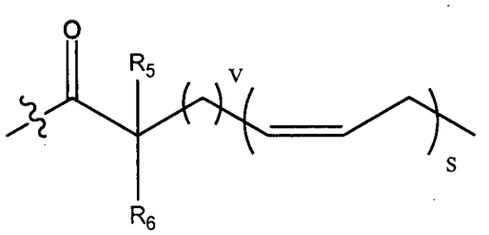


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

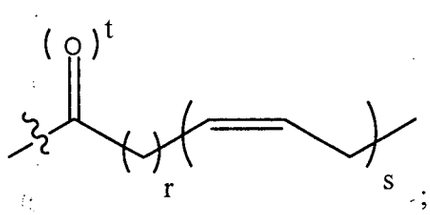


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

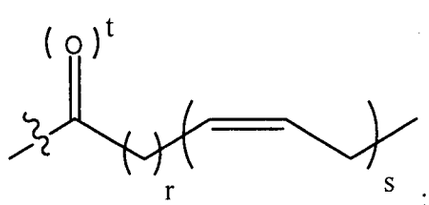
En algunas realizaciones, Z es



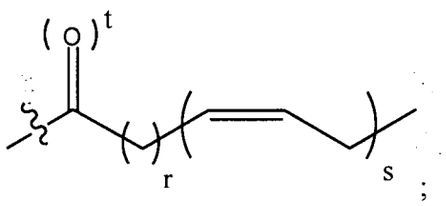
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

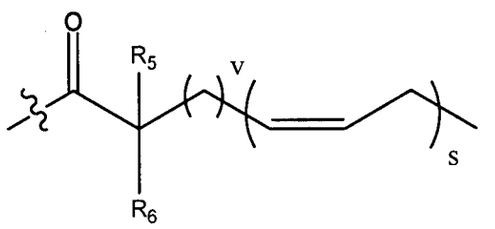


y s es 5. In algunas realizaciones, Z es

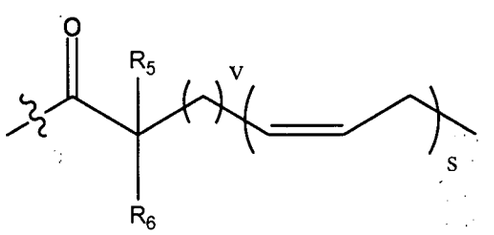


y s es 6. In algunas realizaciones, t es 1.

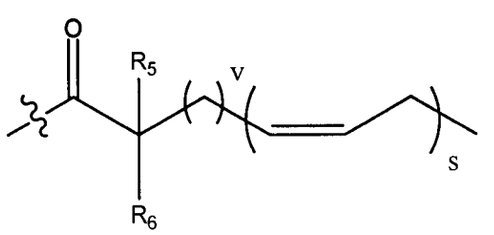
En algunas realizaciones, Z es



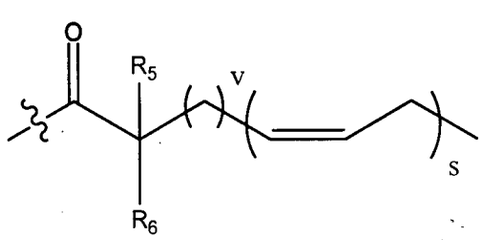
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



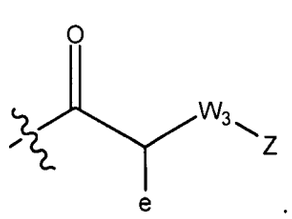
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



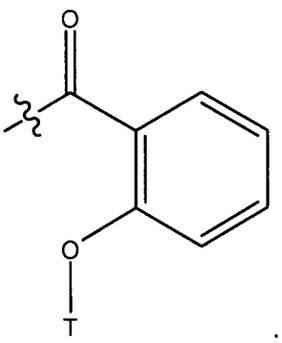
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

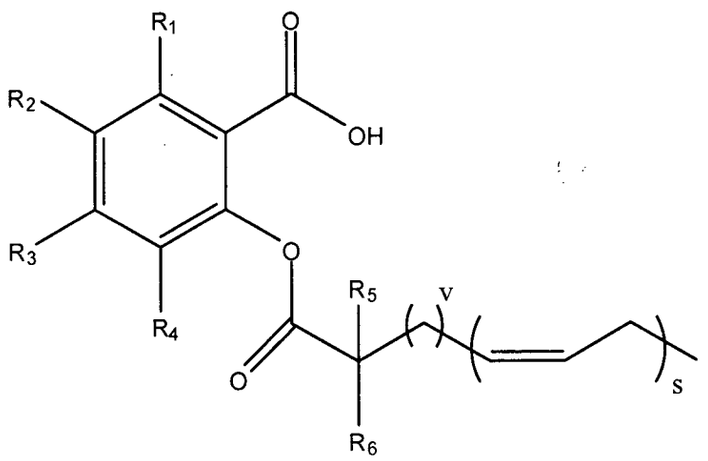


[0333] En algunas realizaciones, Q es



[0334] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. In algunas realizaciones, e es H.

[0335] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ia'**:



Fórmula Ia'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1-C_3$ alquilo), $-N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1-C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1-C_3$ alquilo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-S(O)C_1-C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1-C_3$ alquilo;

r es 2 o 3;

s es 5 o 6;

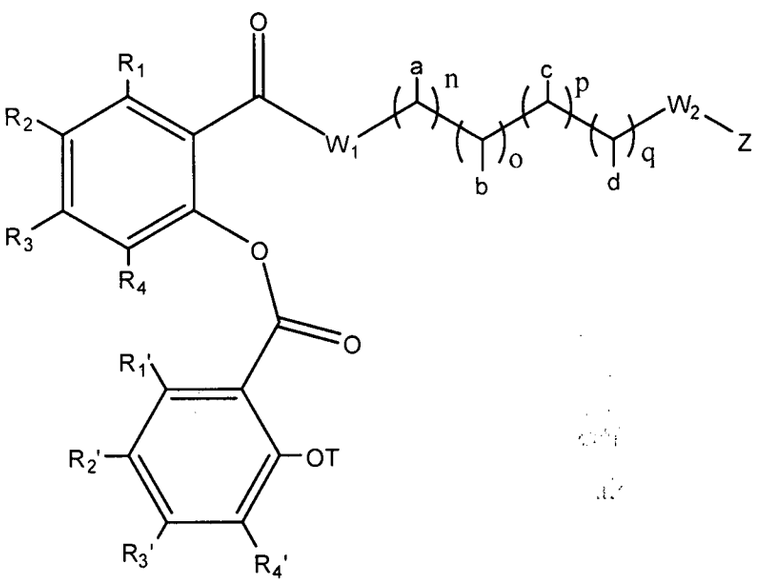
cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1-C_4$ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1-C_4$ alquilo, $-C_1-C_3$ alqueno, $-C_1-C_3$ alquino, $-C(O)C_1-C_4$ alquilo, NH_2, $-NH(C_1-C_3$ alquilo), $-N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3$ alquilo$)_2$, -SH, $-S(C_1-C_3$ alquilo), $-S(O)C_1-C_3$ alquilo, $-S(O)_2C_1-C_3$ alquilo.

147

[0336] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones v es 2.

[0337] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ib'**:



Fórmula Ib'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, R_1', R_2', R_3' y R_4' son, cada uno de manera independiente, seleccionado del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción de piperidina;

a y c son, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

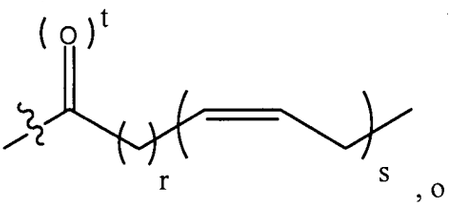
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

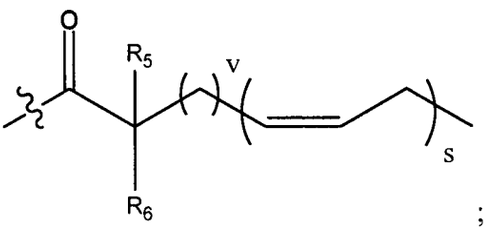
cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

148

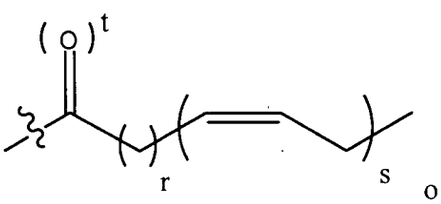


, o

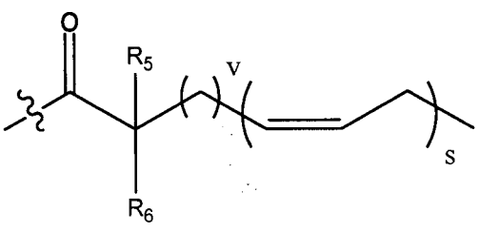


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente 5 o 6;

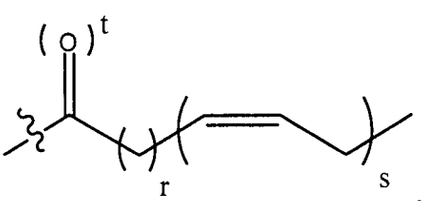
cada t es de manera independiente 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo; y

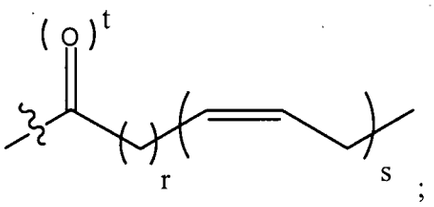
T es H, C(O)CH_3 o Z.

[0338] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; en algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

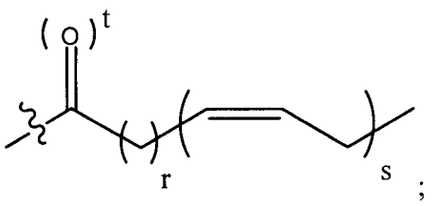


,

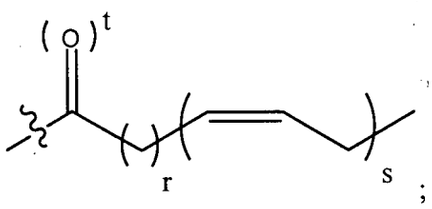
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



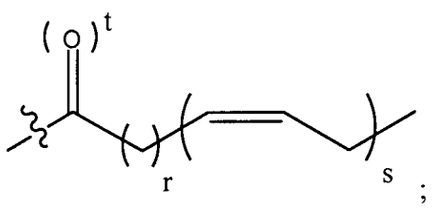
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



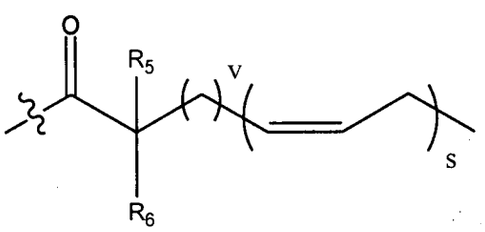
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



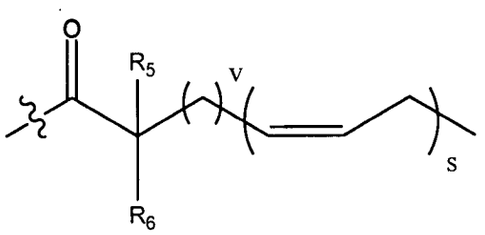
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



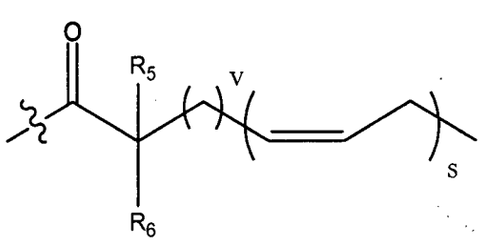
y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Z es



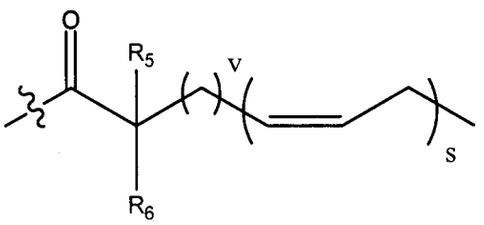
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

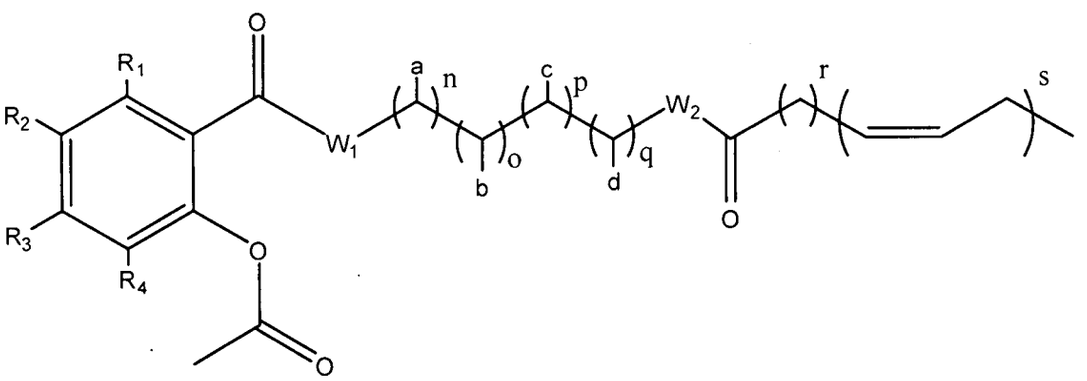


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z.

[0339] En otro aspecto se describen unos compuestos de la **Fórmula Ic'**:



Fórmula Ic'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1-C_3$ alquilo), $-N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1-C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1-C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1-C_3$ alquilo, $-O-C_1-C_3$ alquilo, $-S(O)C_1-C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1-C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina;

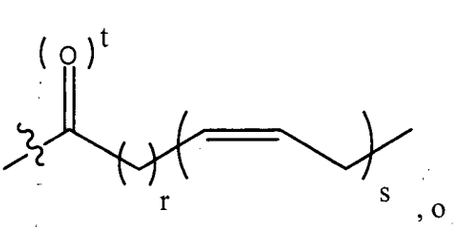
a y c son cada una, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

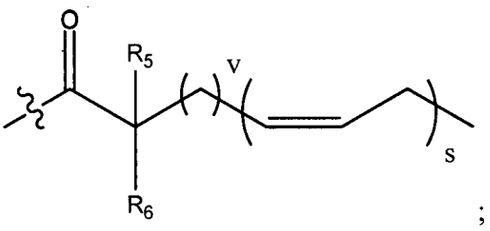
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

n, o, p y q son, cada una de manera independiente, 0 o 1;

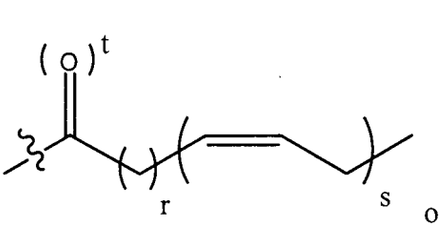
cada Z es H,



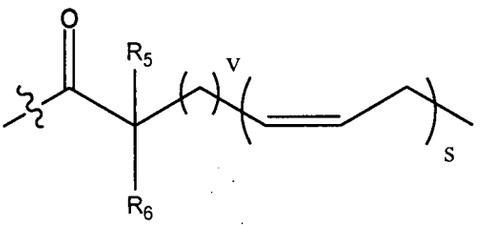


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

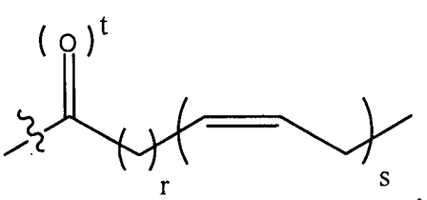
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

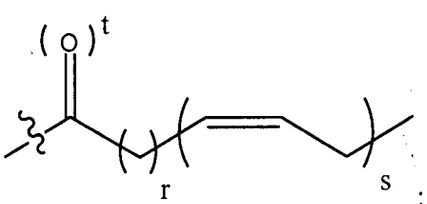
[0340] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0341] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; en algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



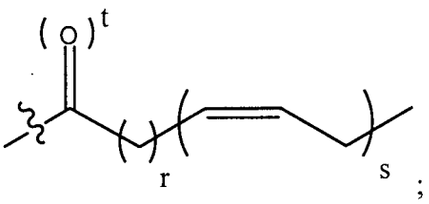
,

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es

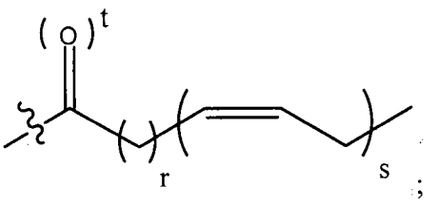


;

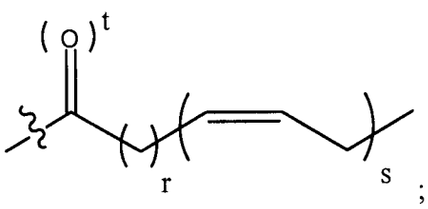
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

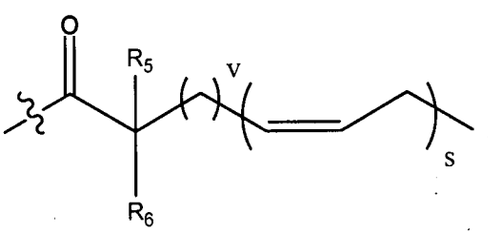


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

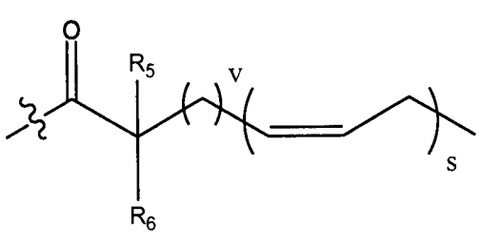


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

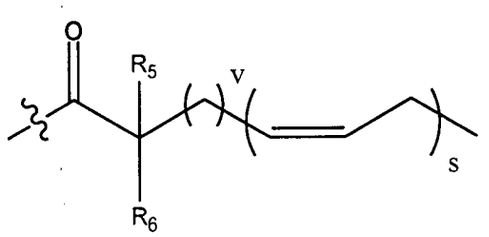
En algunas realizaciones, Z es



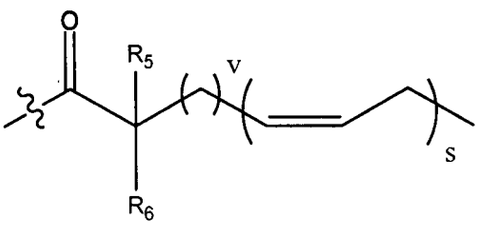
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

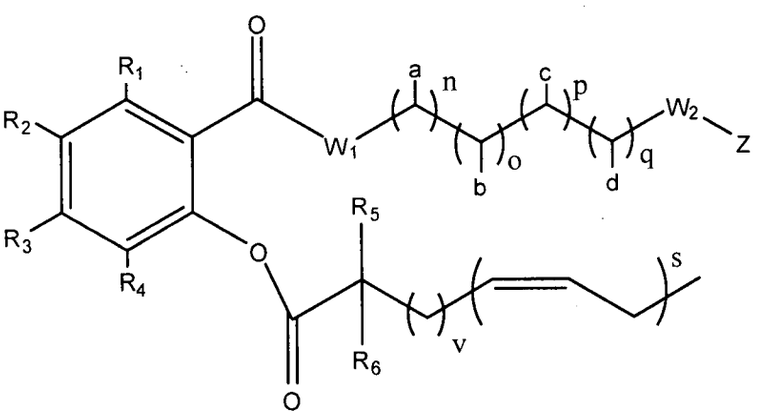


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6.

[0342] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Id'**:



Fórmula Id'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -C(O)C_1-C_3 alquilo, -C(O)OC_1-C_3 alquilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_3 alquilo), -C(O)N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -S(O)C_1-C_3 alquilo y -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina;

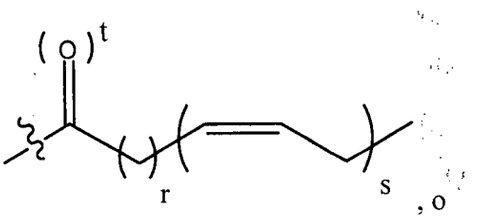
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

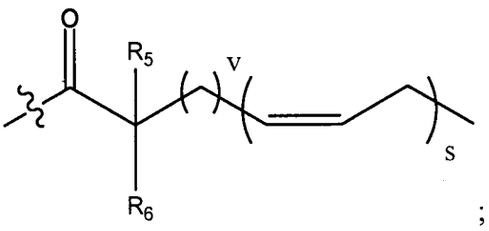
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

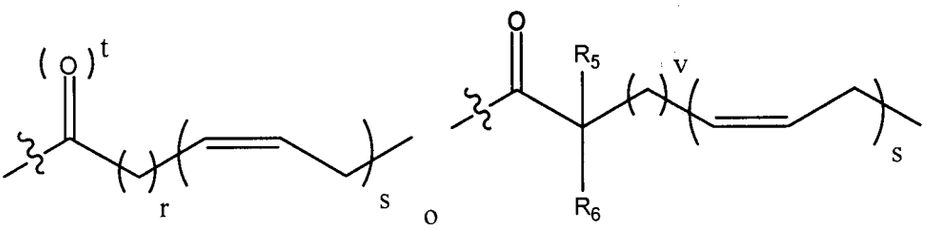
n, o, p y q son cada uno, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,





con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

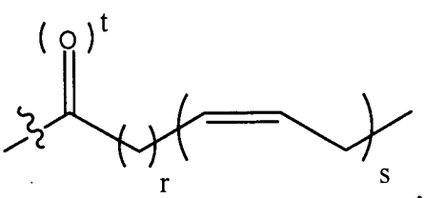
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es. de manera independiente, 0 o 1;

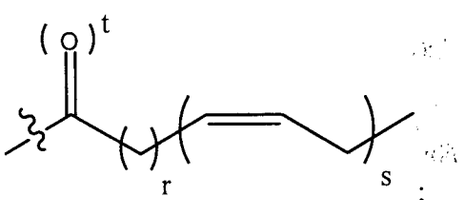
cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

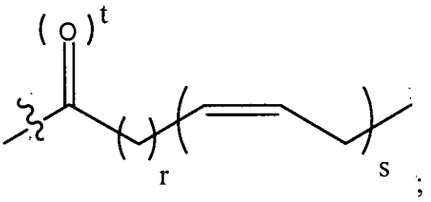
[0343] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; en algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



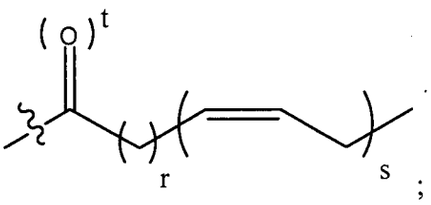
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



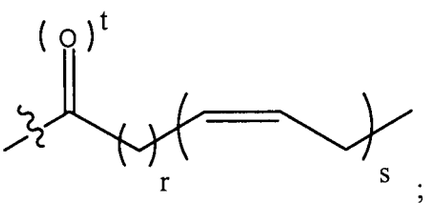
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



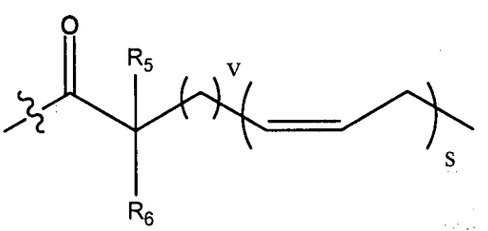
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



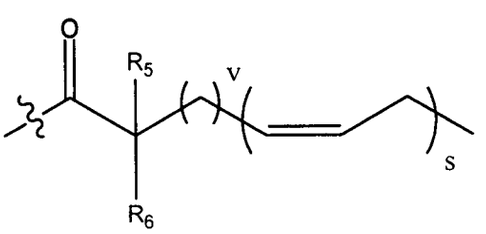
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



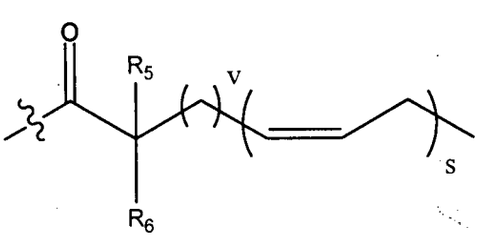
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



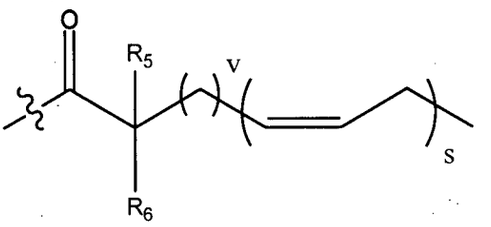
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

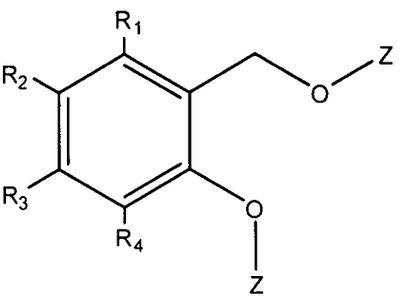


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z.

[0344] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ie'**:



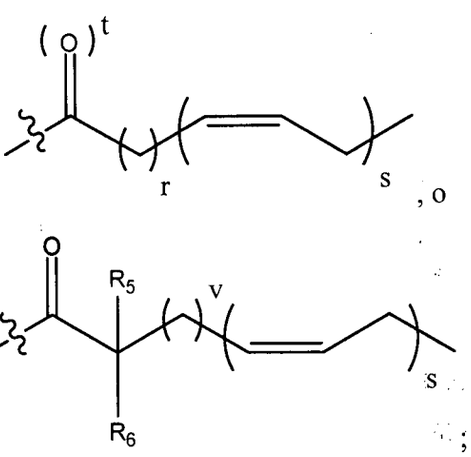
Fórmula Ie'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

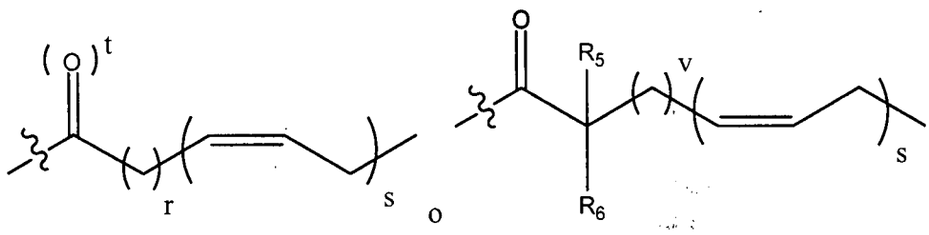
en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son cada uno de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, $-NH(C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-N(C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-N(C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$,$-C(O)H$, $-C(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-C(O)OC_1\text{-}C_3$ alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1\text{-}C_3$ alquilo), $-C(O)N(C_1\text{-}C_3$ alquilo$)_2$, $-C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-O\text{-}C_1\text{-}C_3$ alquilo, $-S(O)C_1\text{-}C_3$ alquilo y $-S(O)_2C_1\text{-}C_3$ alquilo;

cada Z es, de manera independiente, H, $-C(O)CH_3$,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

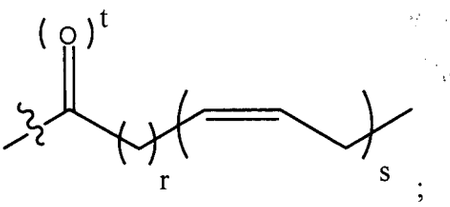
cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1

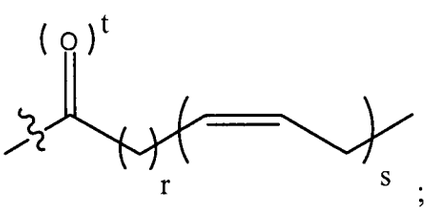
cada v es 1 o 2; y

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

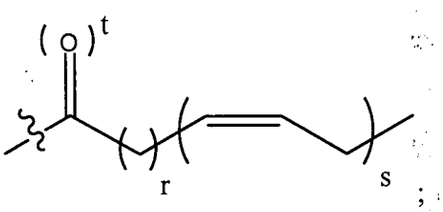
[0345] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, Z es



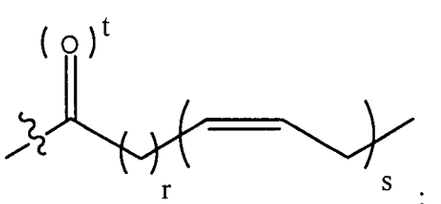
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



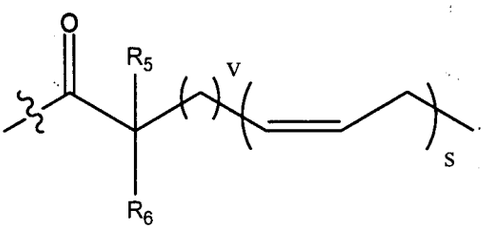
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



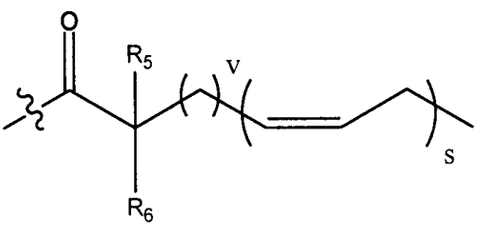
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



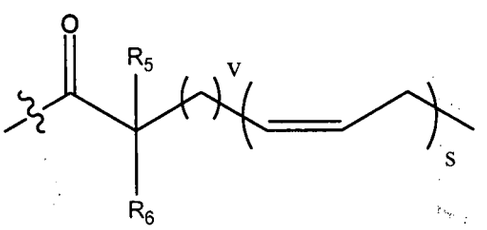
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



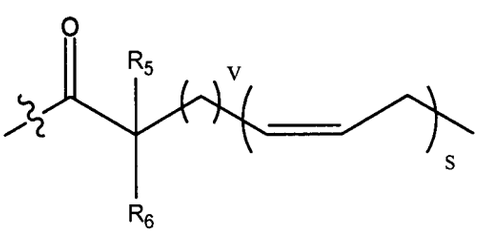
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

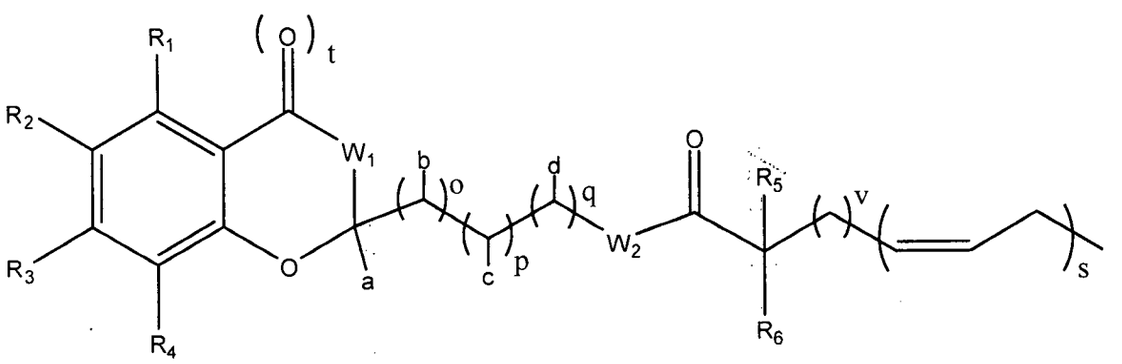


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0346] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula If'**:



Fórmula If'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son, cada uno de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -$C(O)C_1$-C_3 alquilo, -$C(O)OC_1$-C_3 alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_3 alquilo), -$C(O)N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -$S(O)C_1$-C_3 alquilo y -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

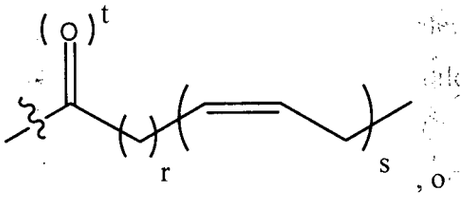
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

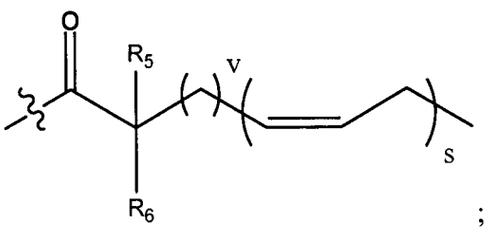
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

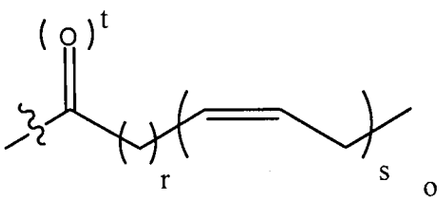


, o

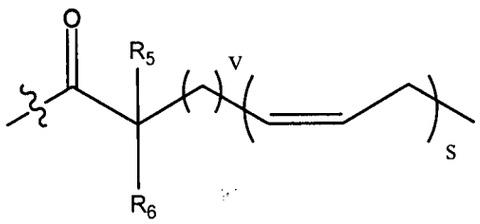


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

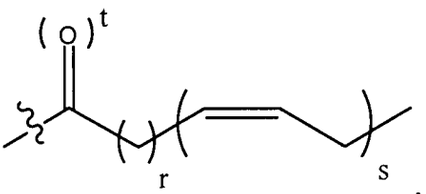
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

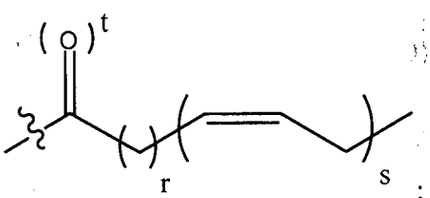
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -$OC(O)C_1$-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-

C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo.

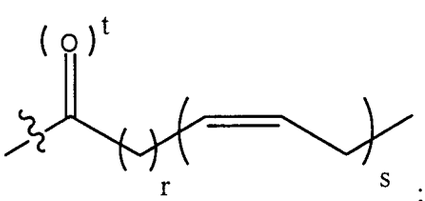
[0347] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



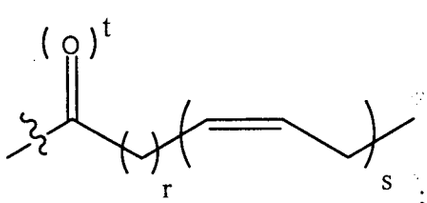
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



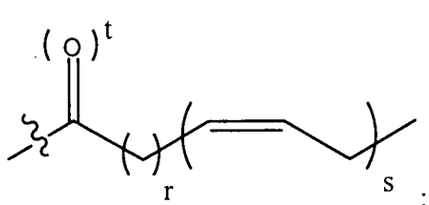
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



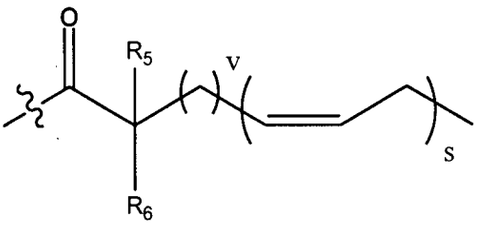
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



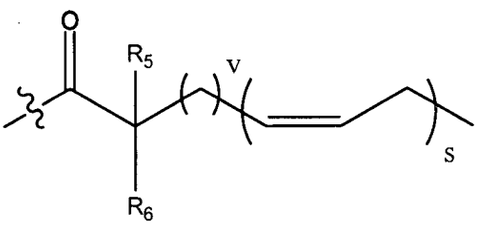
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



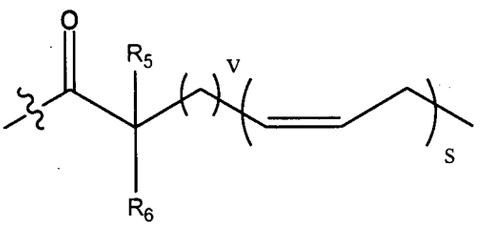
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



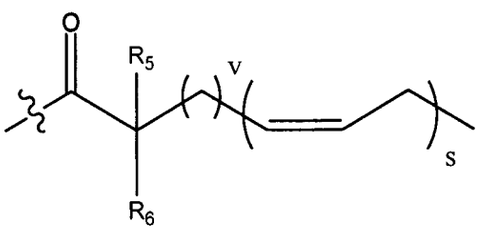
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

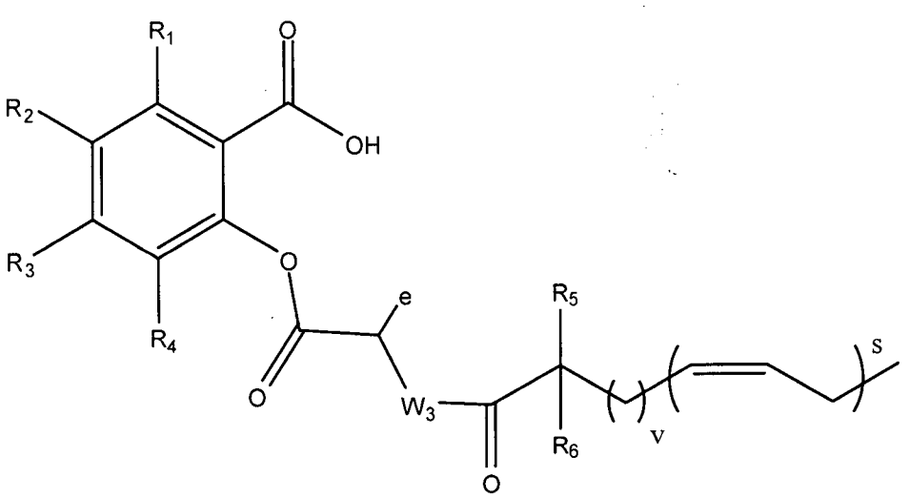


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0348] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ig'**:



Fórmula Ig'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

162

R_1, R_2, R_3 y R_4 son, cada una de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -$C(O)C_1$-C_3 alquilo, -$C(O)OC_1$-C_3 alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_3 alquilo), -$C(O)N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -$S(O)C_1$-C_3 alquilo y -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

W_3 es nulo, O o NH;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

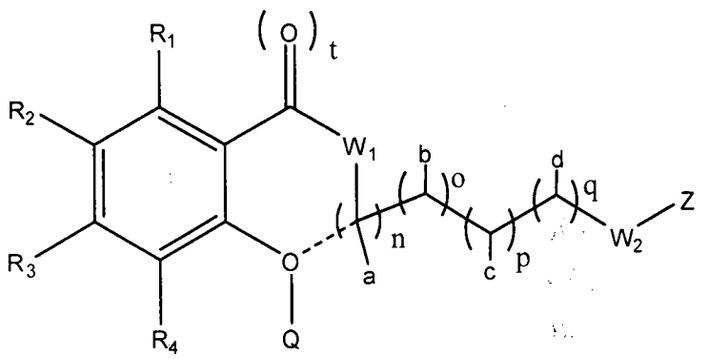
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -$OC(O)C_1$-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -$S(C_1$-C_3 alquilo), -$S(O)C_1$-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo; y

s es 5 o 6.

[0349] En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0350] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula II'**:



Fórmula II'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 son, cada una de manera independiente, seleccionadas del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$,-C(O)H, -$C(O)C_1$-C_3 alquilo, -$C(O)OC_1$-C_3 alquilo, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(C_1$-C_3 alquilo), -$C(O)N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -C_1-C_3 alquilo, -O-C_1-C_3 alquilo, -$S(O)C_1$-C_3 alquilo y -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son, cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

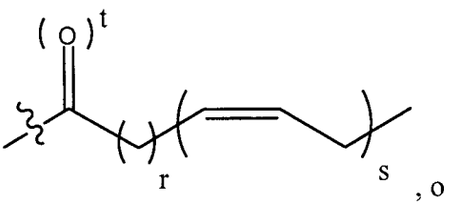
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

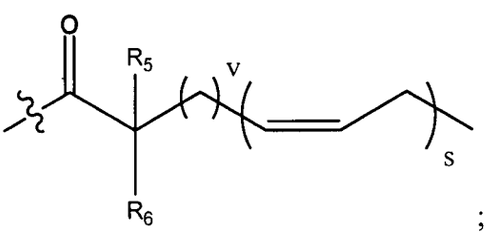
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

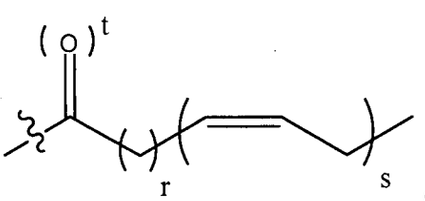


, o

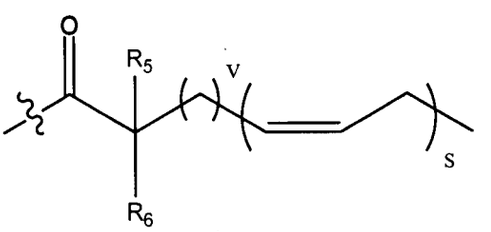


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es 7;

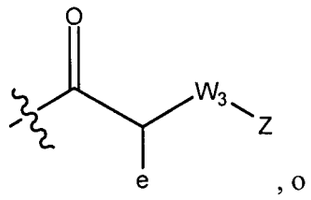
cada s es 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

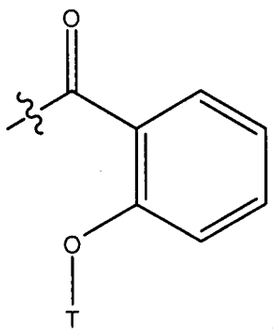
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C_1$-C_3 alqueno, $-C_1$-C_3 alquino, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, $-NH(C_1$-C_3 alquilo), $-N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, $-NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), $-N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -SH, $-S(C_1$-C_3 alquilo), $-S(O)C_1$-C_3 alquilo, $-S(O)_2C_1$-C_3 alquilo;

Q es nulo, H, $C(O)CH_3$, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o–N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

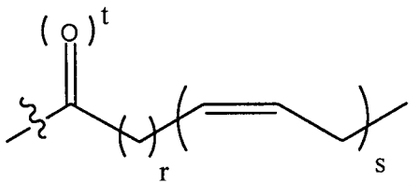
T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0351] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

[0352] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

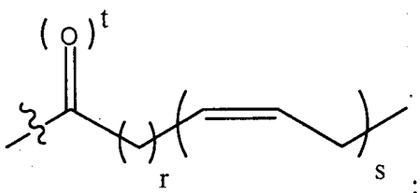
[0353] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0354] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



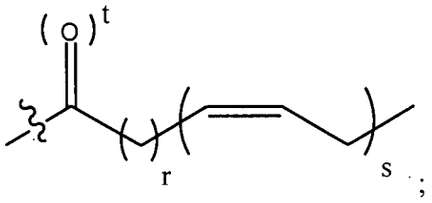
,

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es

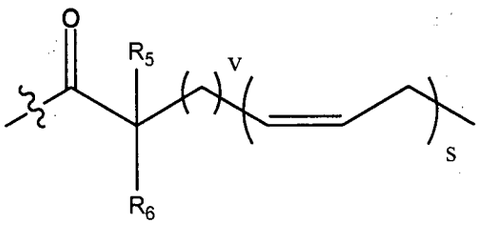


;

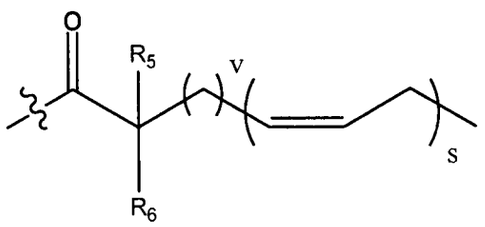
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



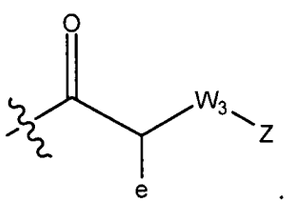
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



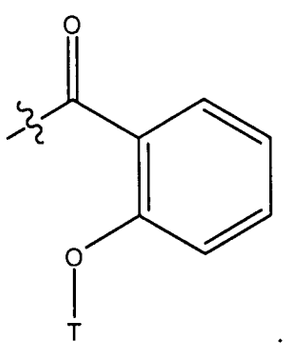
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

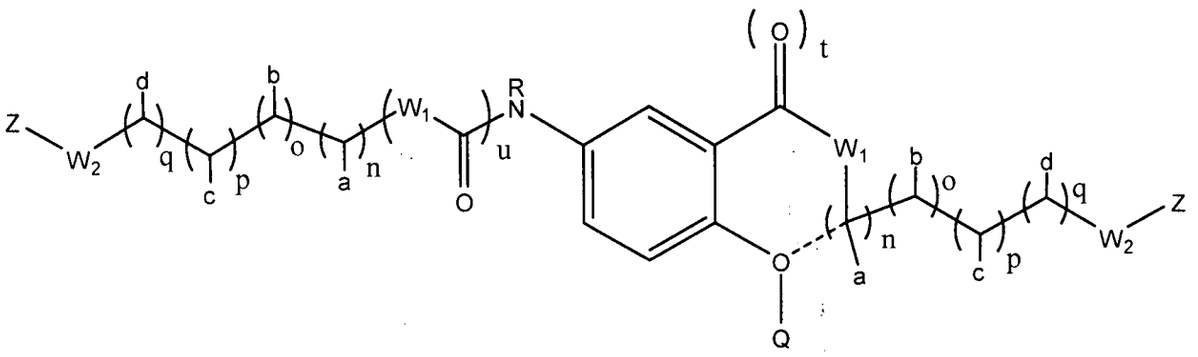


[0355] En algunas realizaciones, Q es



[0356] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0357] En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula III'**:



Fórmula III'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina y;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

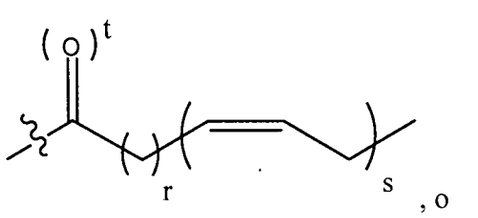
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

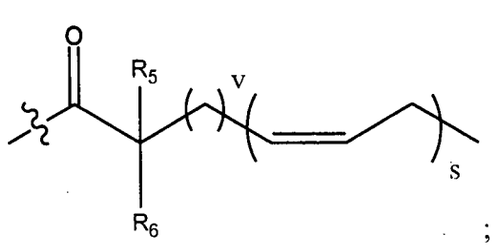
cada d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

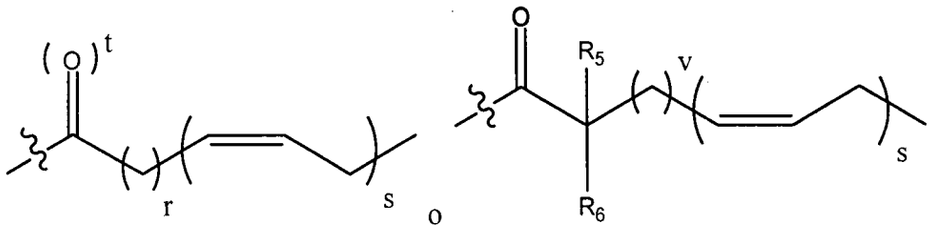


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

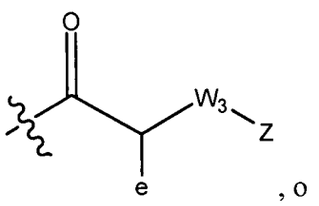
cada v es 1 o 2;

cada R_5 y R_6 son, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

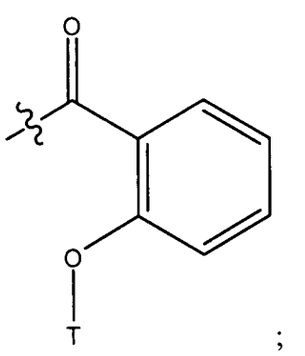
u es 0 o 1;

con la condición que cuando r es 7, s es 3;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z,



, o



;

e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o–N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

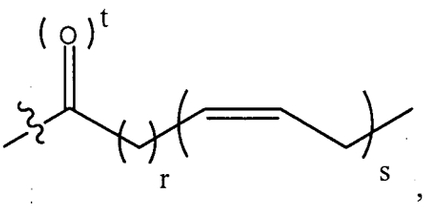
T es H, C(O)CH_3 o Z.

[0358] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

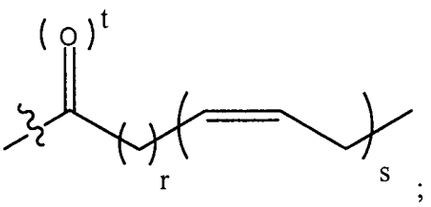
[0359] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0360] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

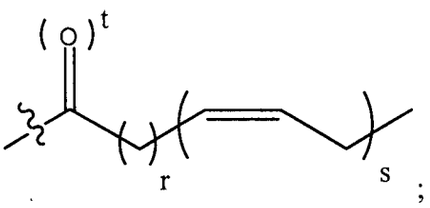
[0361] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



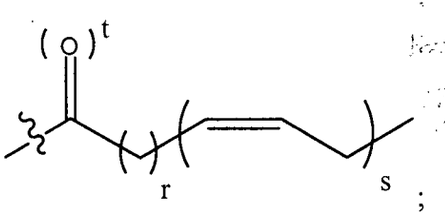
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



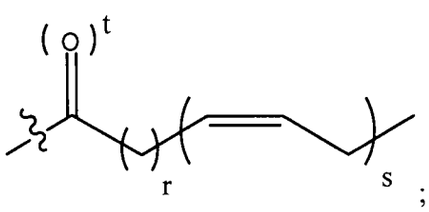
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



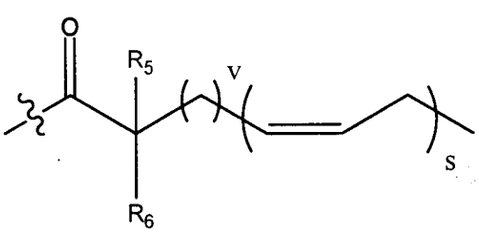
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



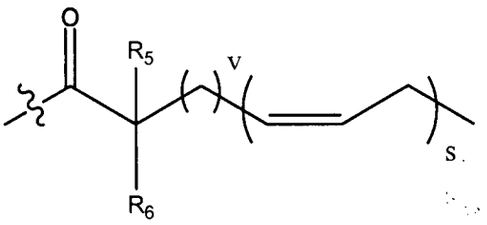
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



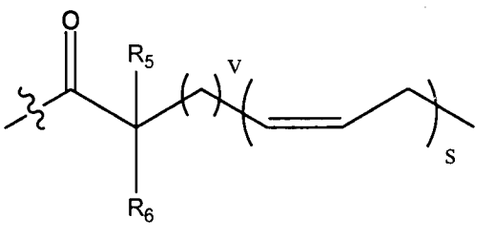
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



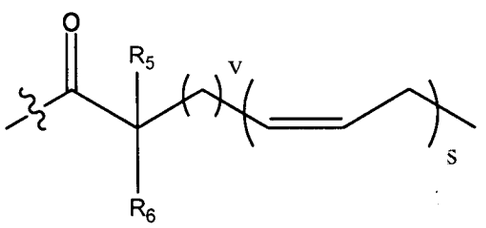
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



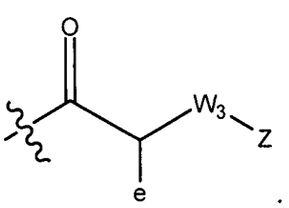
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



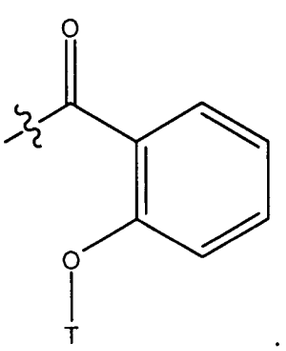
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

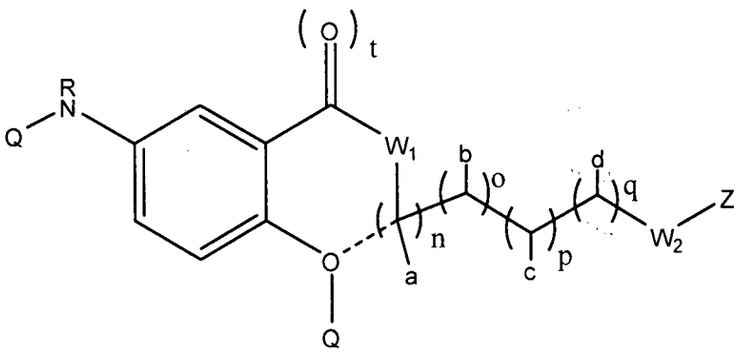


[0362] En algunas realizaciones, Q es



[0363] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0364] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IIIa'** :



Fórmula IIIa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada W_1 y W_2 son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W_1 y W_2 son NH, entonces ambos W_1 y W_2 pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

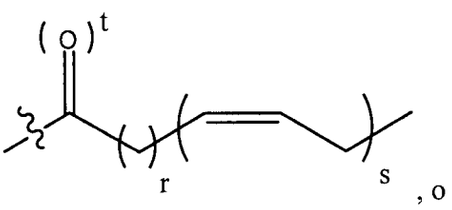
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

cada b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

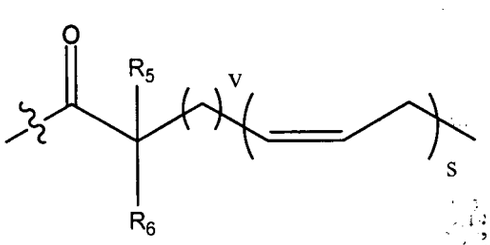
cada d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

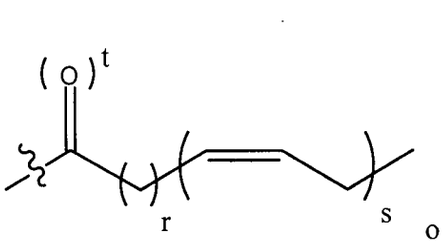
cada Z es H,



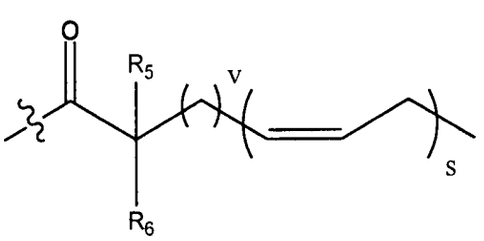
, o



con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

cada s es, de manera independiente 3, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

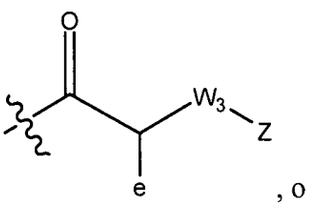
cada v es 1 o 2;

cada R_5 y R_6 son, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo;

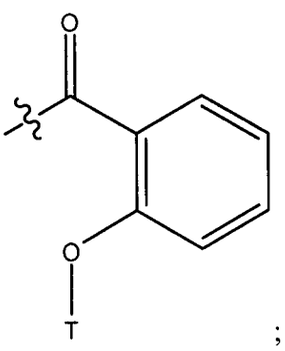
u es 0 o 1;

con la condición que, cuando r es 7, s es 3;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z,



, o



;

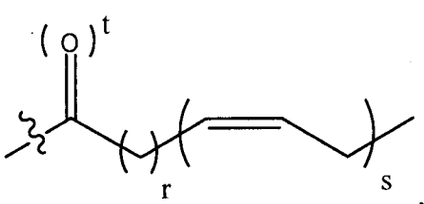
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O- o –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

T es H, C(O)CH_3 o Z.

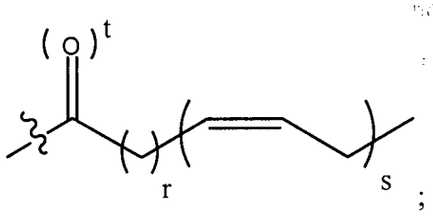
[0365] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



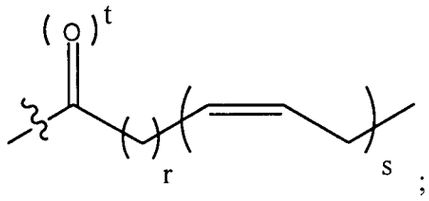
,

172

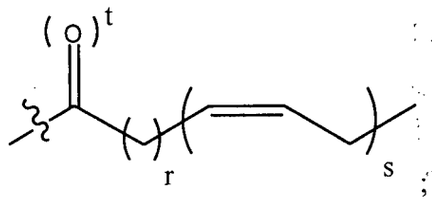
y t es 1. In algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



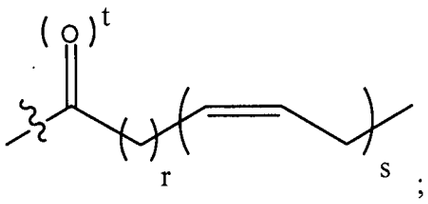
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



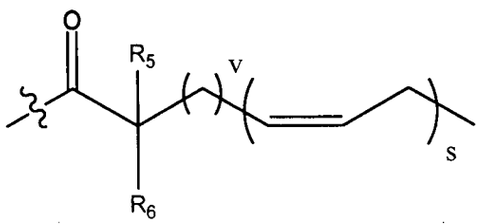
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



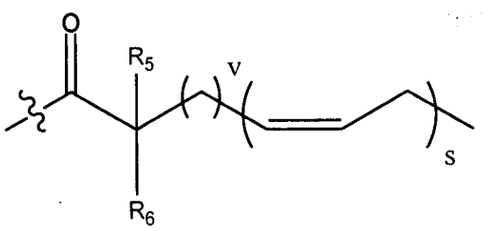
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



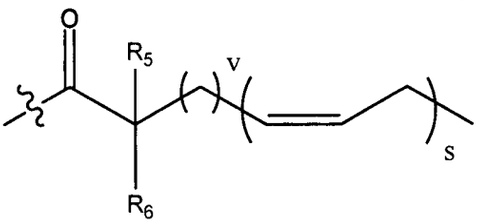
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



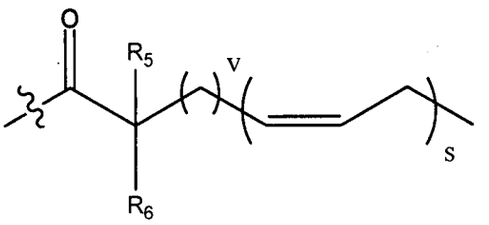
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



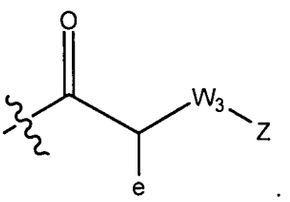
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

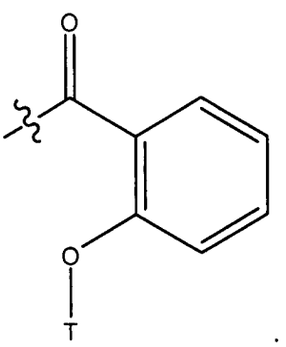


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



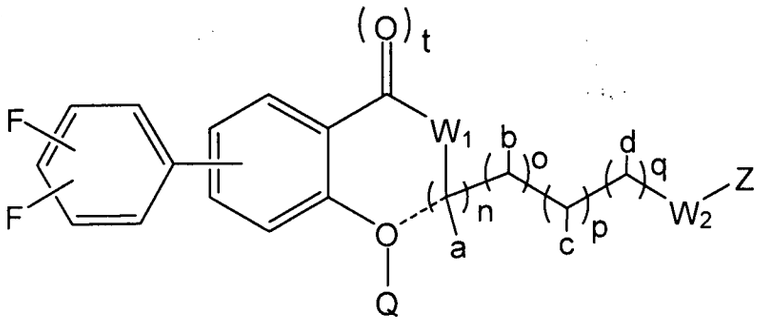
[0366] En algunas realizaciones, W_3 es O. En otras realizaciones, W_3 es N(R). En realizaciones adicionales, W_3 es NH. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0367] En algunas realizaciones, Q es



[0368] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, T es Z. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[0369] En otro aspecto, se describen aquí compuestos de **Fórmula IV'**:



Fórmula IV'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

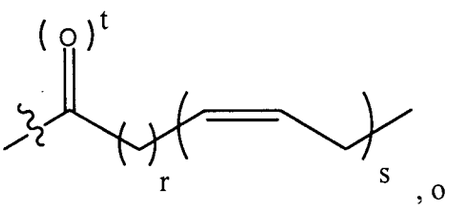
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

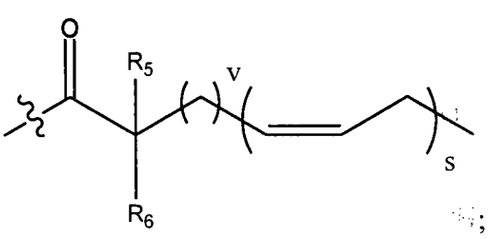
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

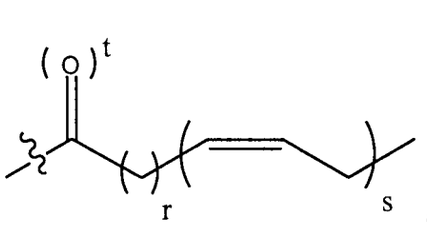


, o

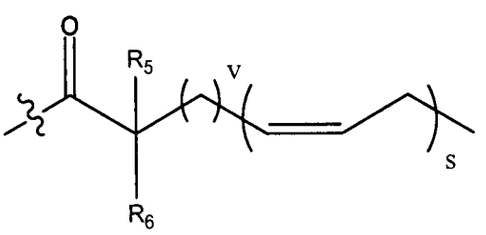


;

con la condición que se encuentre, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

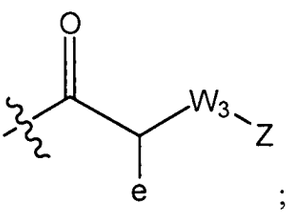
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z, o



;

e es H, -C(O)OH, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

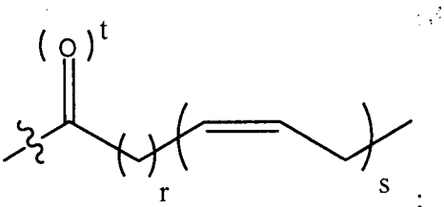
R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0370] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH.

[0371] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

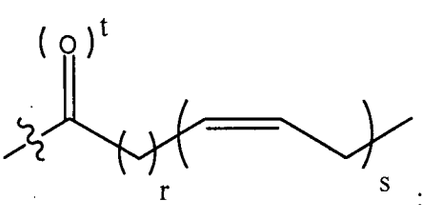
[0372] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0373] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



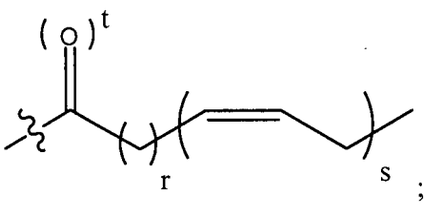
;

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es

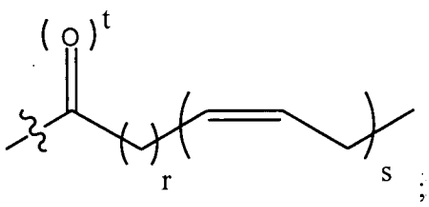


;

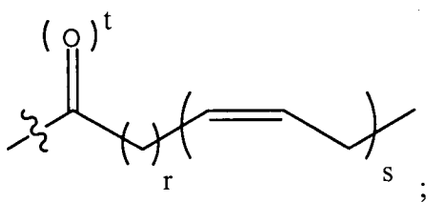
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



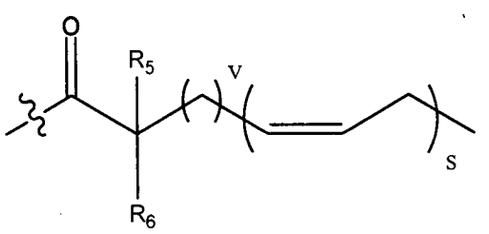
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



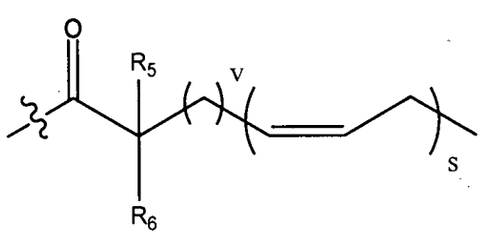
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



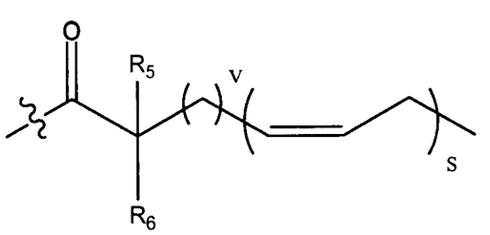
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



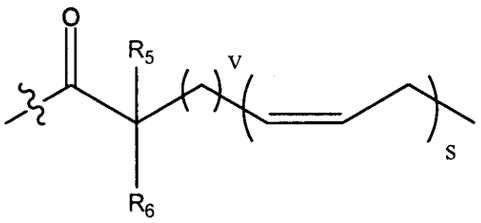
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



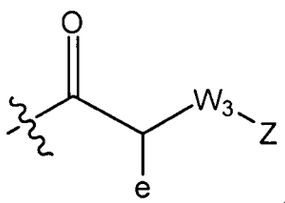
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

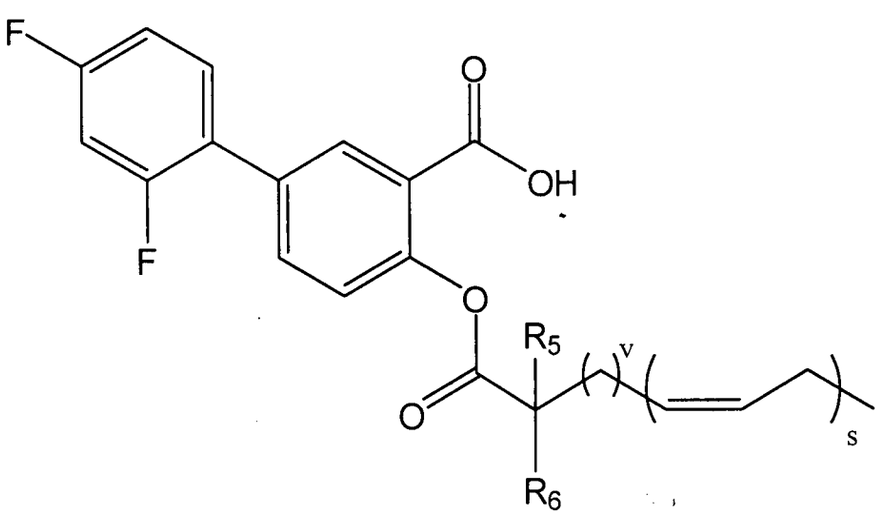


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0374] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 -NH-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0375] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVa'**:



Fórmula IVa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

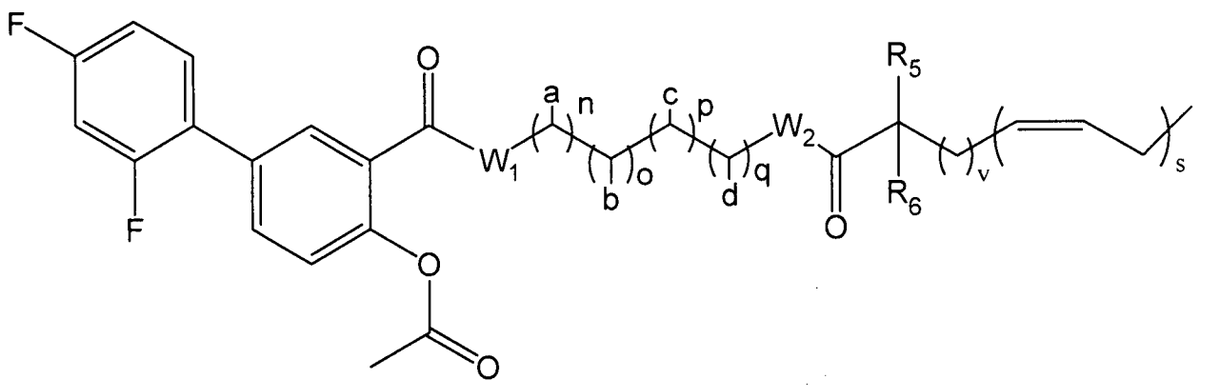
v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -$OC(O)C_1$-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -$C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, -$NH(C_1$-C_3 alquilo), -$N(C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -$NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), -$N(C(O)C_1$-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -$S(C_1$-C_3 alquilo), -$S(O)C_1$-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo; y

s es 5 o 6.

[0376] En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6.

[0377] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVb'**:



Fórmula IVb'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

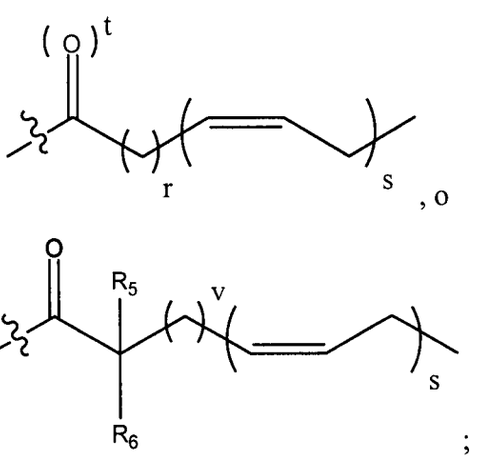
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

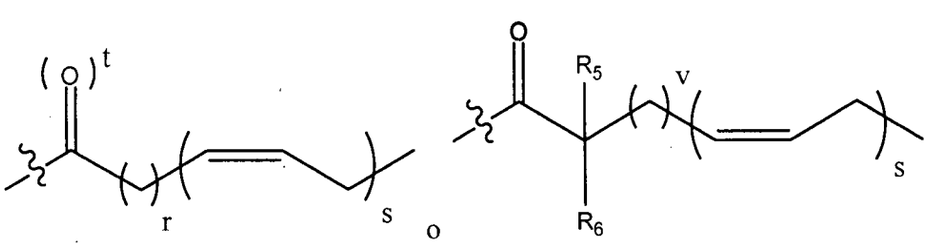
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

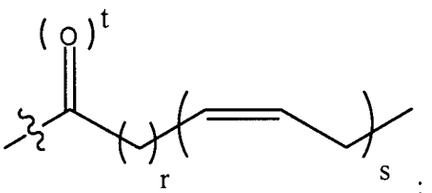
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

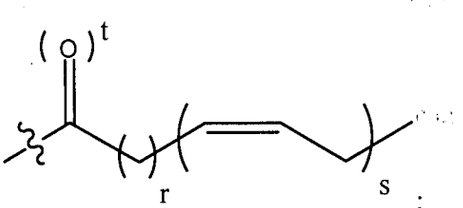
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo.

[0378] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

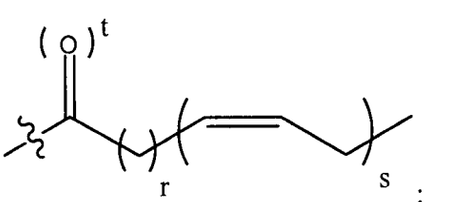


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

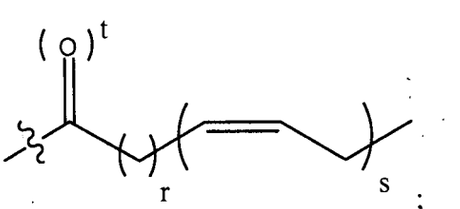
[0379] En algunas realizaciones, Z es



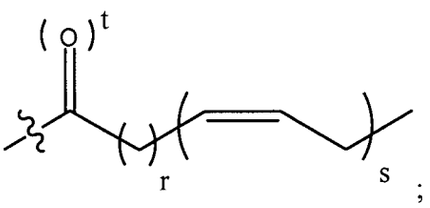
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



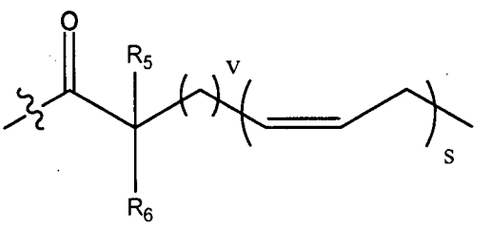
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



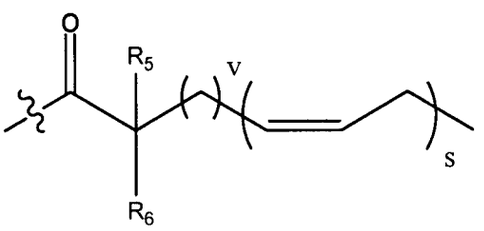
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



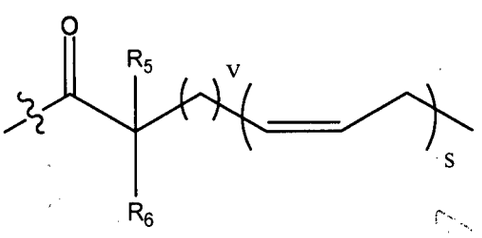
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



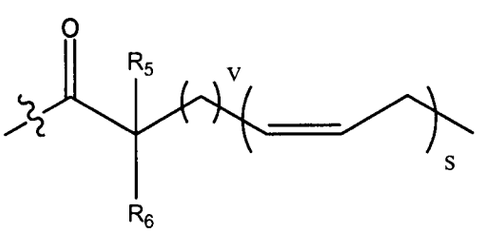
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

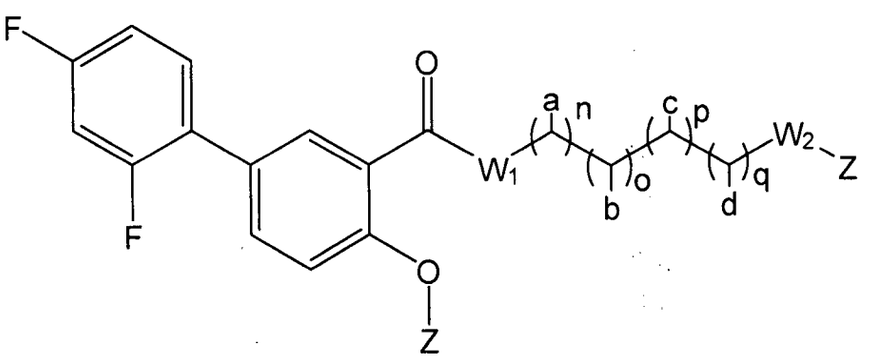


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, Z no es H. En algunas realizaciones, t es 1.

[0380] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVc'**:



Fórmula IVc'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

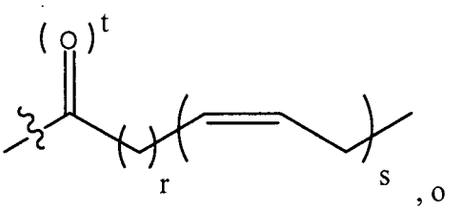
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

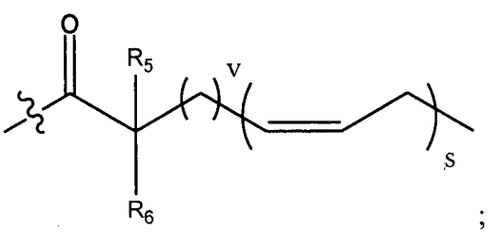
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es nulo, H,

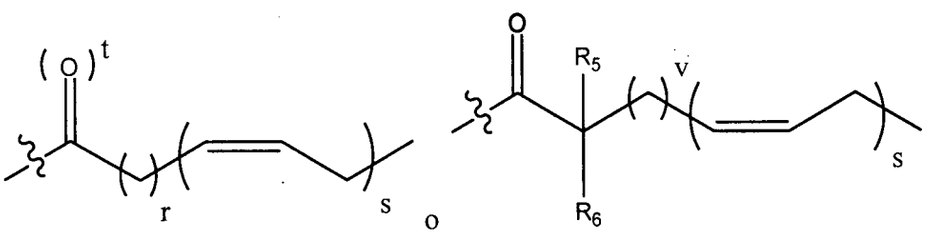


, o



;

con la condición que hay, por lo menos uno, de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

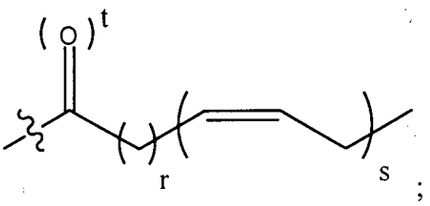
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

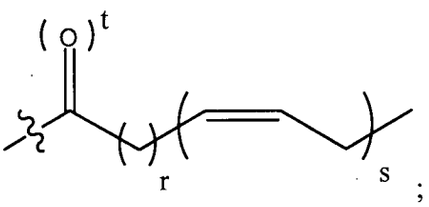
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$-C_4 alquilo, $-C_1$-C_3 alqueno, $-C_1$-C_3 alquino, $-C(O)C_1$-C_4 alquilo, NH_2, $-NH(C_1$-C_3 alquilo), $-N(C_1$-C_3 alquilo$)_2$, $-NH(C(O)C_1$-C_3 alquilo), $-N(C(O)C_1$-C_3 alquilo$)_2$, -SH, $-S(C_1$-C_3 alquilo), $-S(O)C_1$-C_3 alquilo, $-S(O)_2C_1$-C_3 alquilo.

[0381] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son,

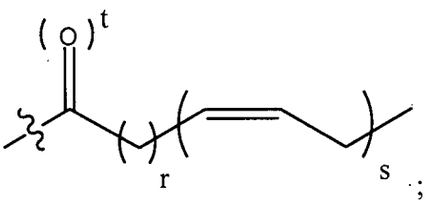
cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



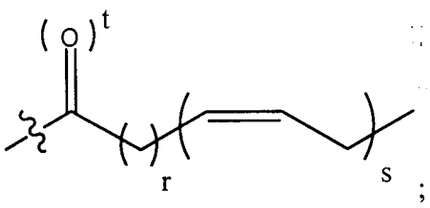
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



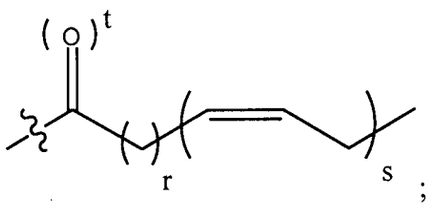
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



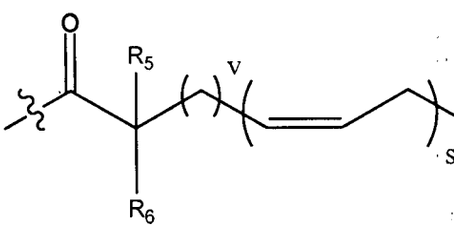
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



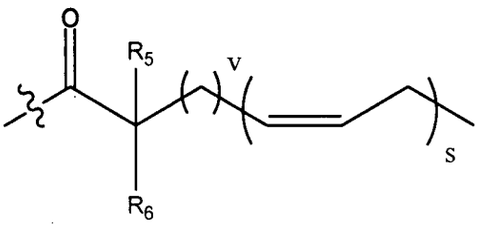
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



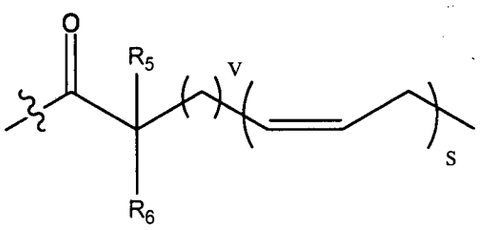
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



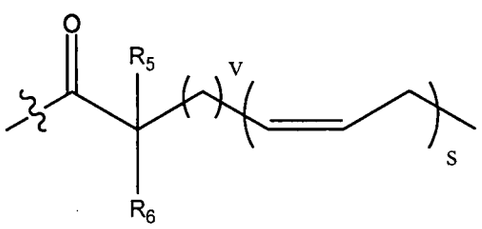
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

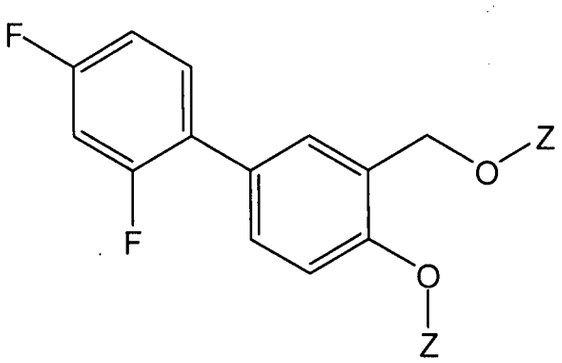


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, al menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0382] En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IVd'**:

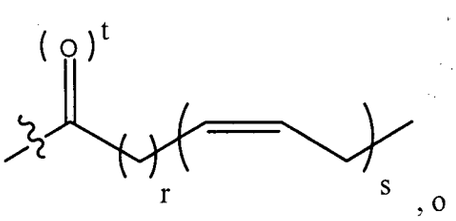


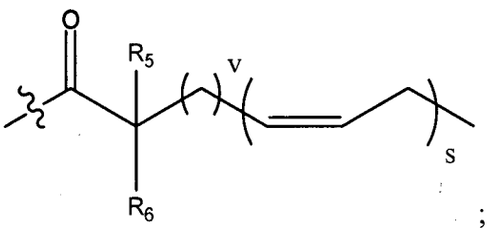
Fórmula IVd'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

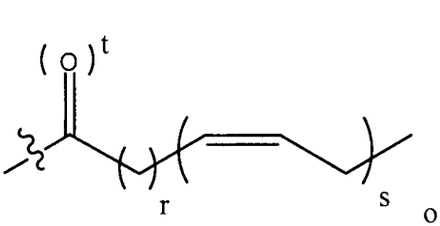
cada Z es nulo, H,



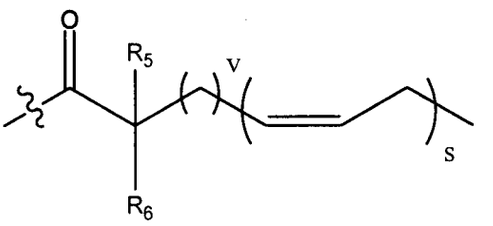


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

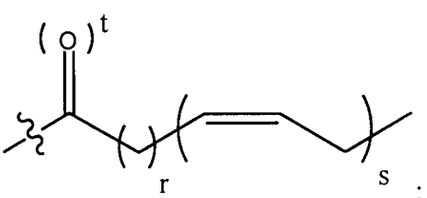
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

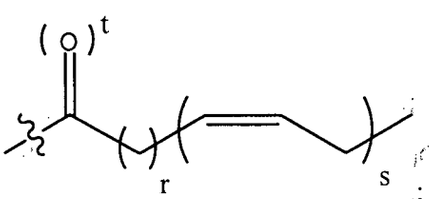
R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0383] En algunas realizaciones, Z es



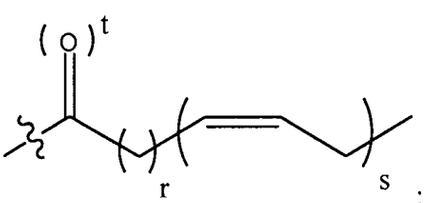
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



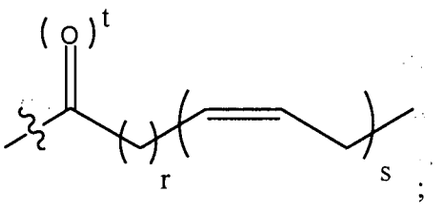
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

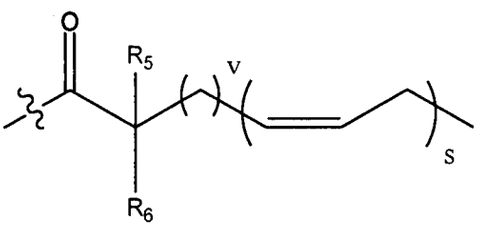


;

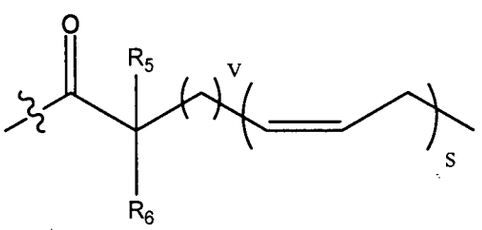
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



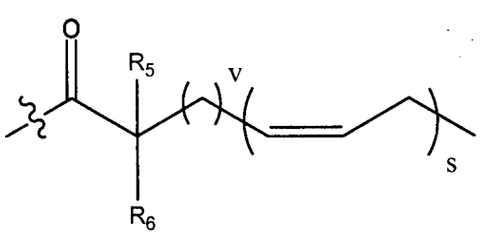
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



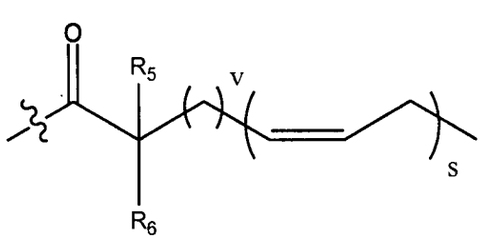
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

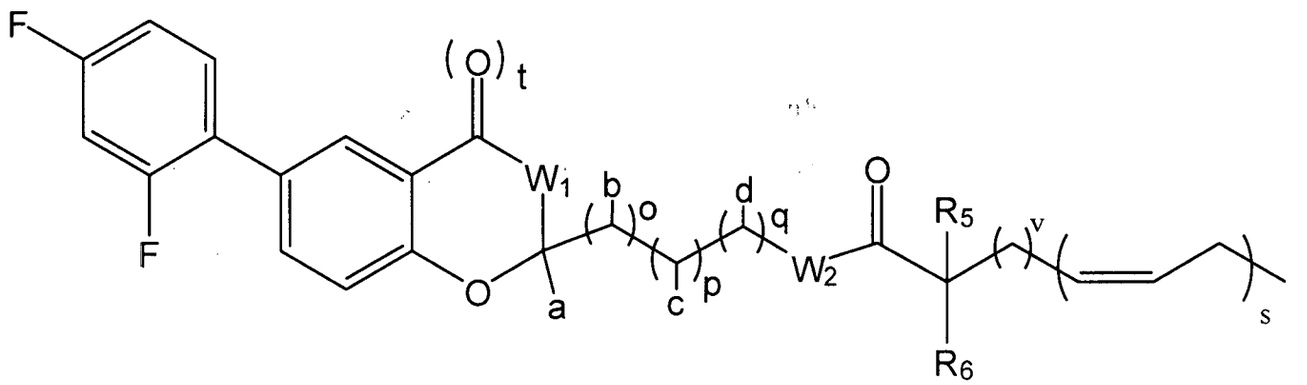


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0384] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVe'**:



Fórmula IVe'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

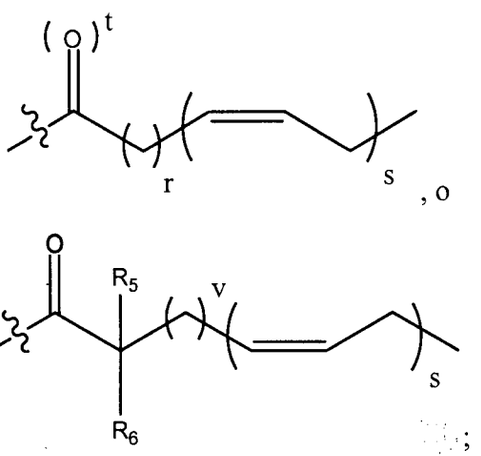
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

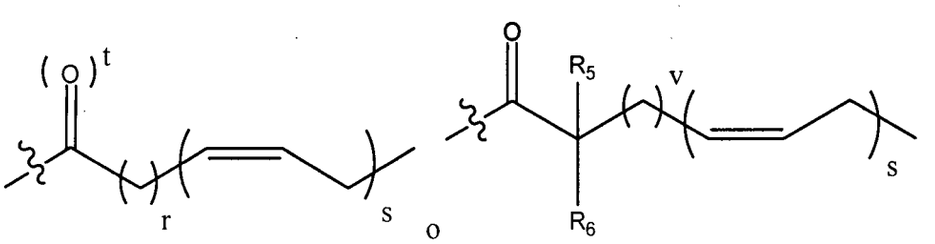
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

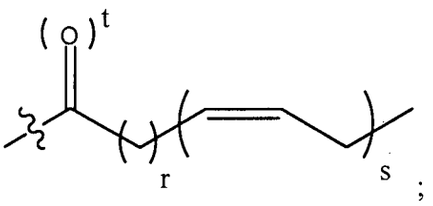
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

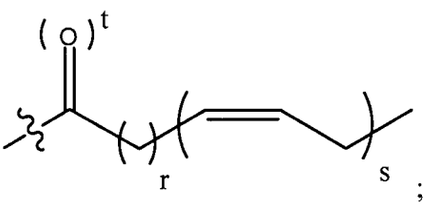
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2C_1$-C_3 alquilo.

[0385] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



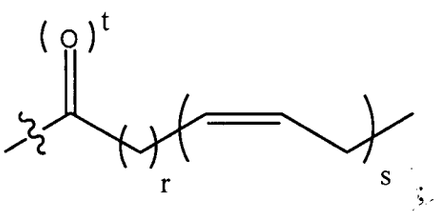
;

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



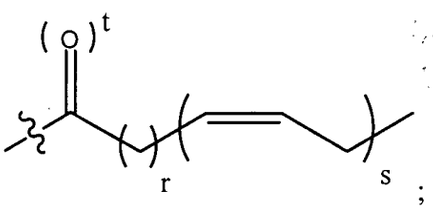
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



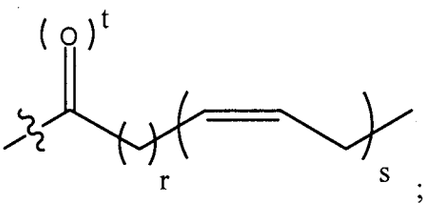
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

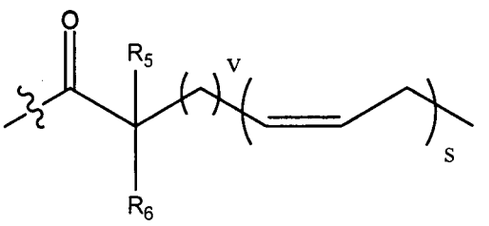


;

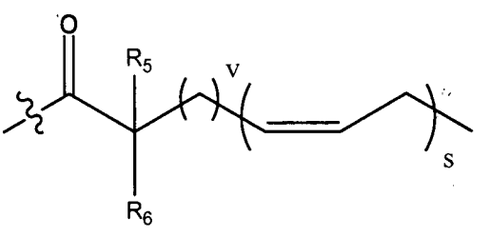
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



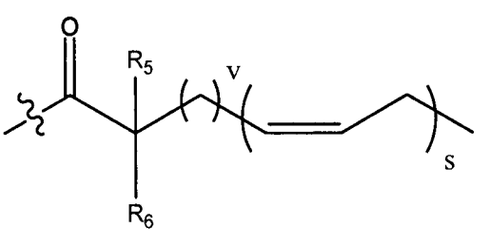
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



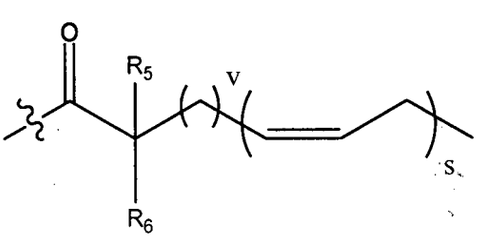
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

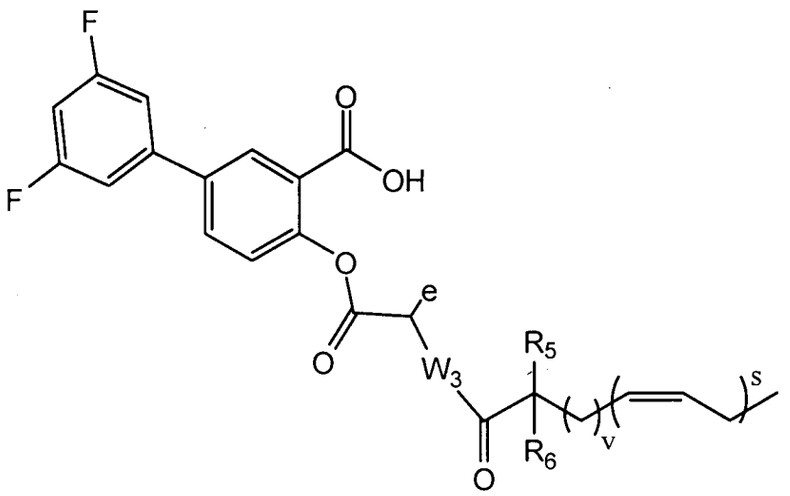


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0386] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVf'**:



Fórmula IVf'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo,

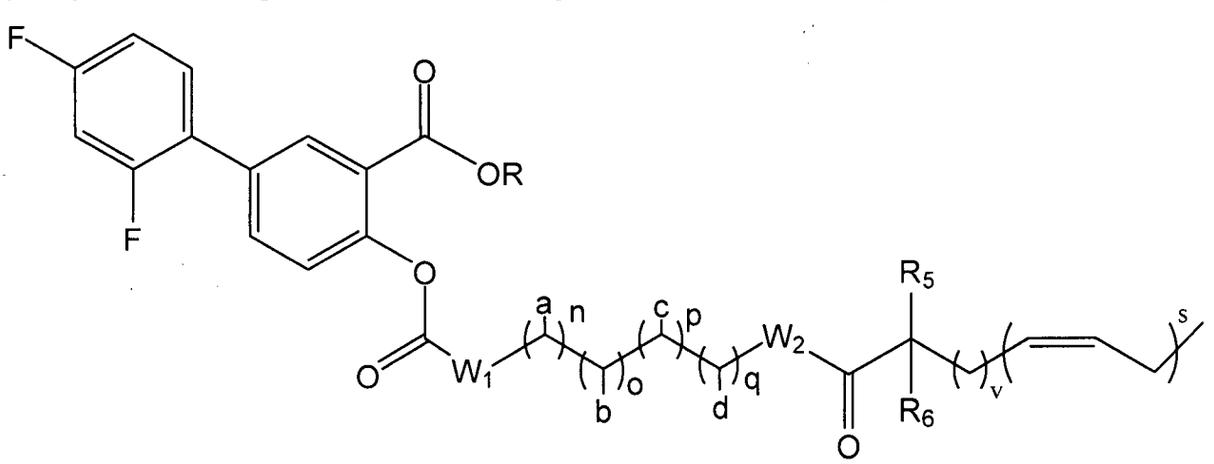
v es 1 o 2;

s es 5 o 6; y

t es 0 o 1.

[0387] En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En todavía otras realizaciones, e es H. En algunas realizaciones, W_3 es -NR-. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6. En algunas realizaciones, v es 1. En otras realizaciones, v es 2. En algunas realizaciones, t es 1.

[0388] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVg'**:



Fórmula IVg'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

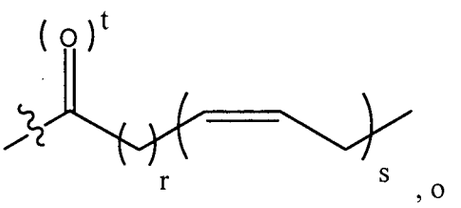
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

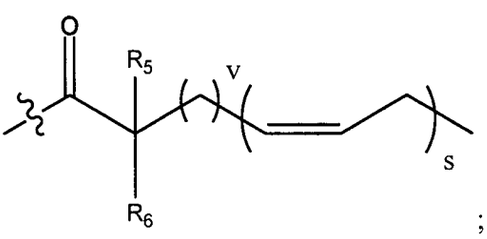
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

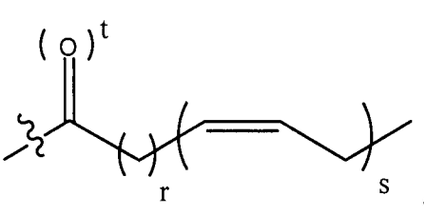


, o

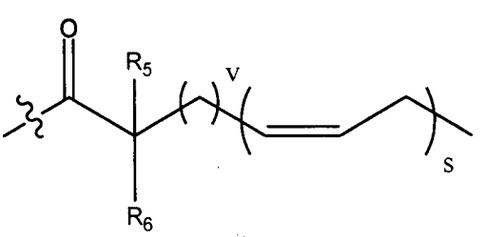


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

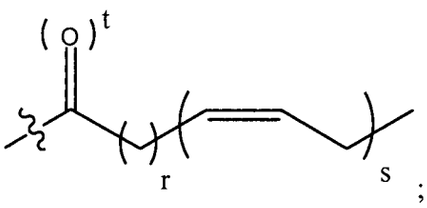
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

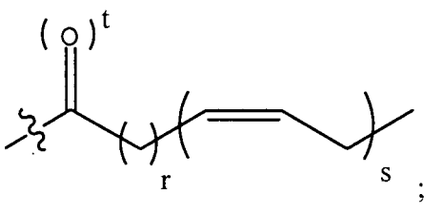
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -$S(O)_2C_1$-C_3 alquilo.

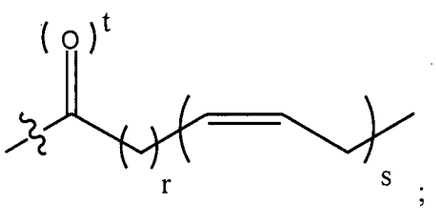
[0389] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



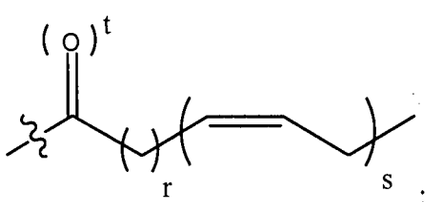
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



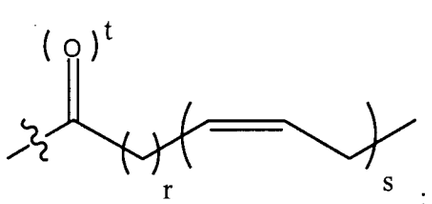
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



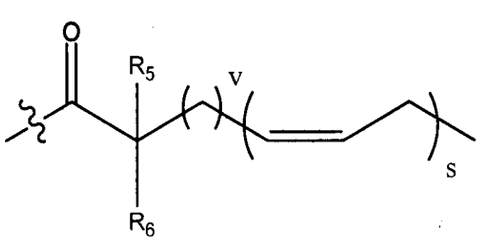
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



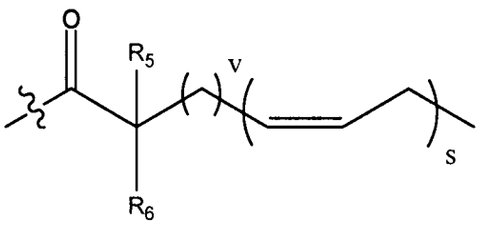
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



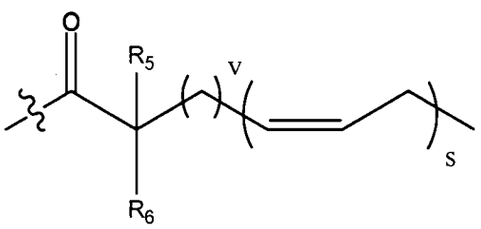
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



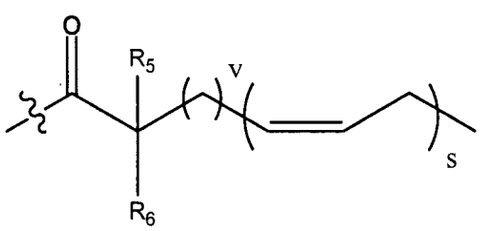
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

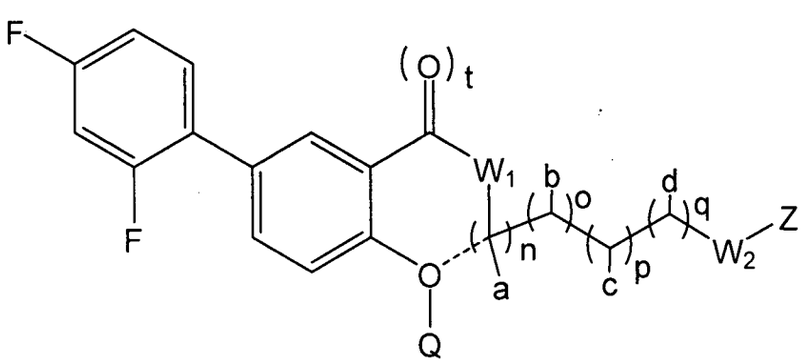


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0390] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula V'**:



Fórmula V'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son cada una, de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea entonces nulo;

a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

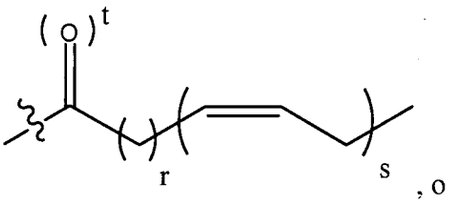
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

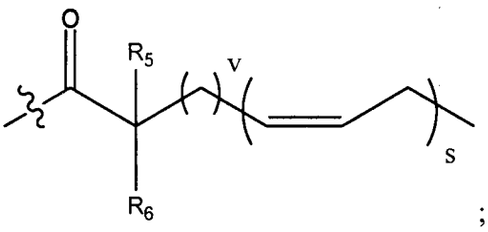
193

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H,

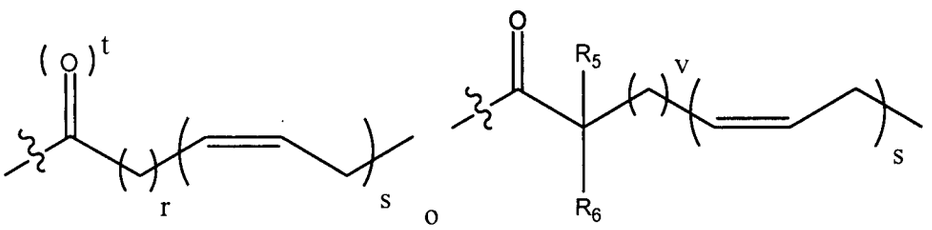


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

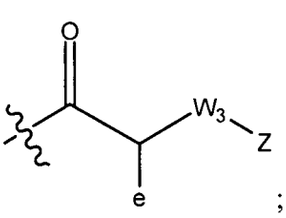
cada s es, de manera independiente, 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z, o



; y

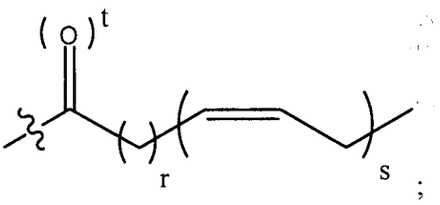
e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0391] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, W_2 es NH.

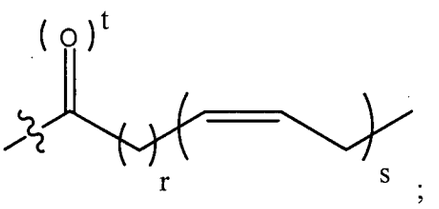
[0392] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0393] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

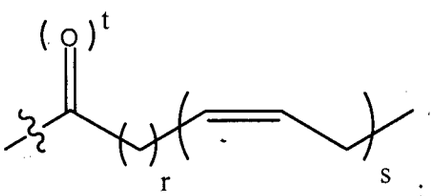
[0394] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



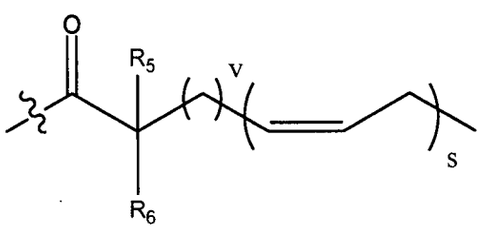
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



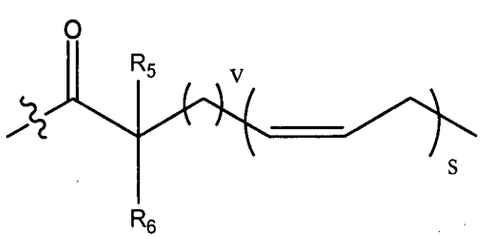
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



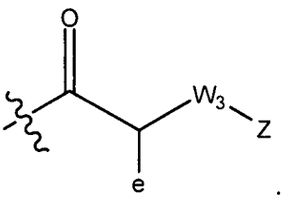
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En otras realizaciones, Z es

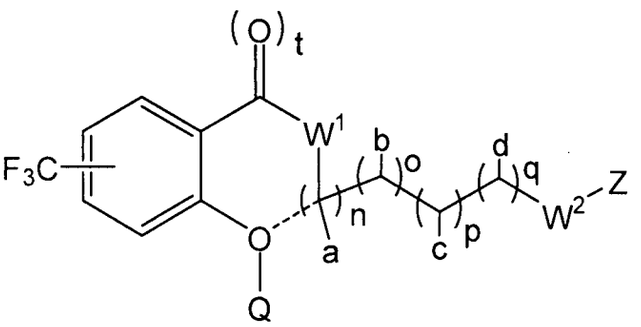


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0395] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0396] En todavía otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI'**:



Fórmula VI'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiere que Q sea nulo;

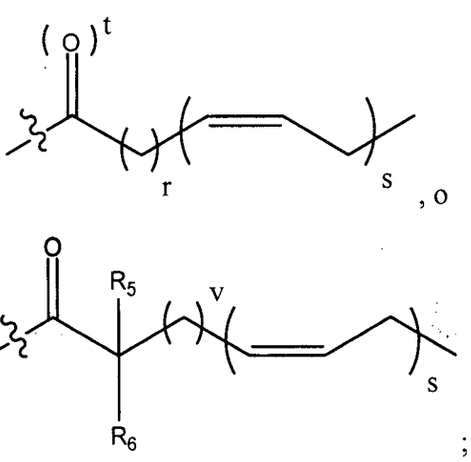
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

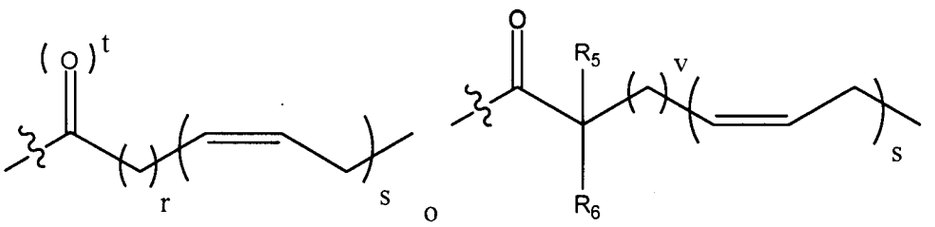
d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 0, 1, 2 o 3;

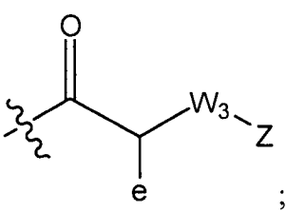
cada s es, de manera independiente, un entero desde 1 hasta 10;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z, o



e es H, -C(O)OH, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

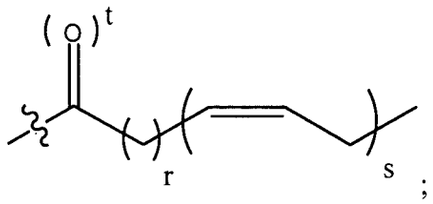
R es H o C_1-C_3 alquilo.

[0397] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH.

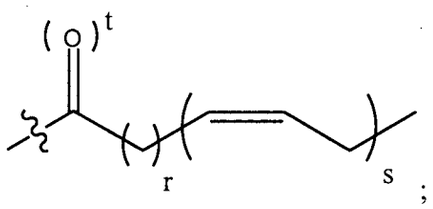
[0398] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0399] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

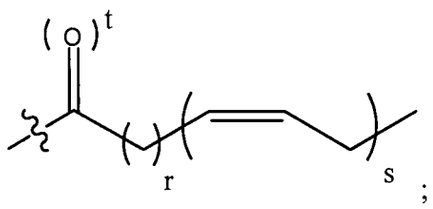
[0400] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada una, de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



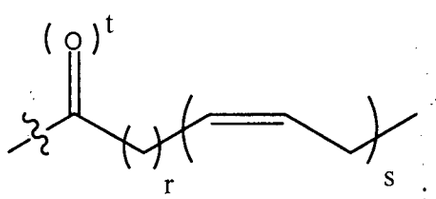
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son cada una 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



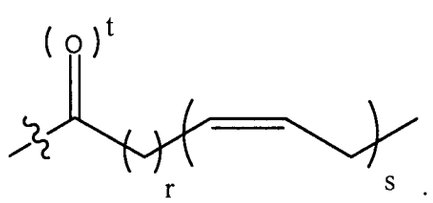
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



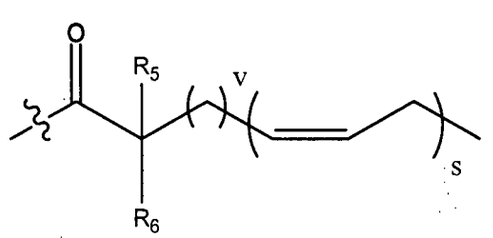
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



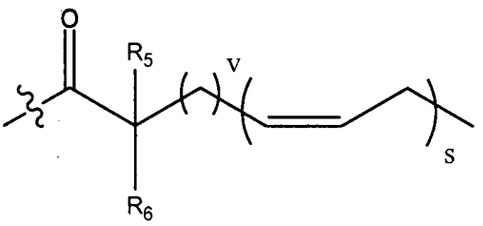
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



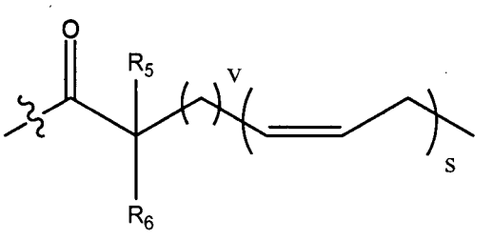
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



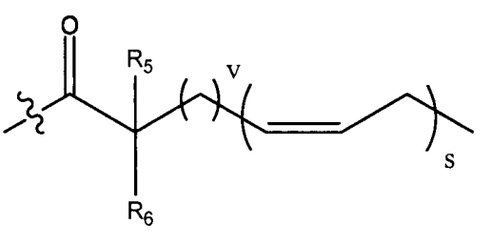
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



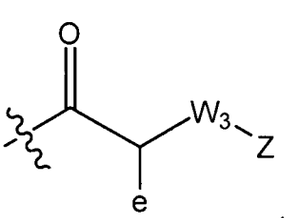
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

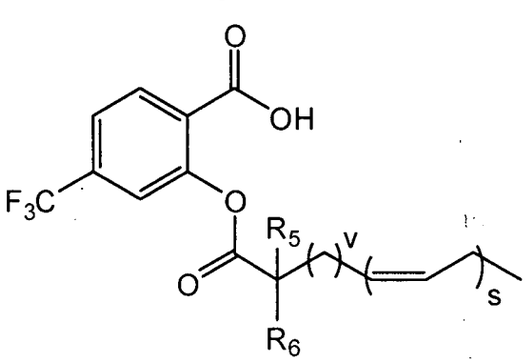


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0401] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[0402] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIa'**:



Fórmula VIa'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

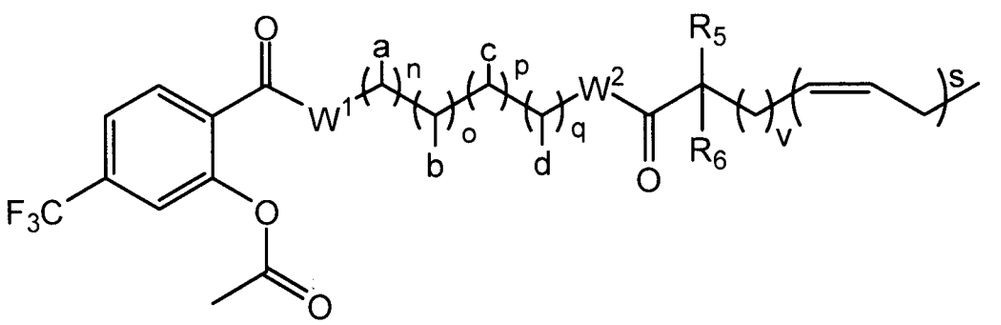
v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo; y

s es, de manera independiente, 5 o 6.

[0403] En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6.

[0404] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIb'**:



Fórmula VIb'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

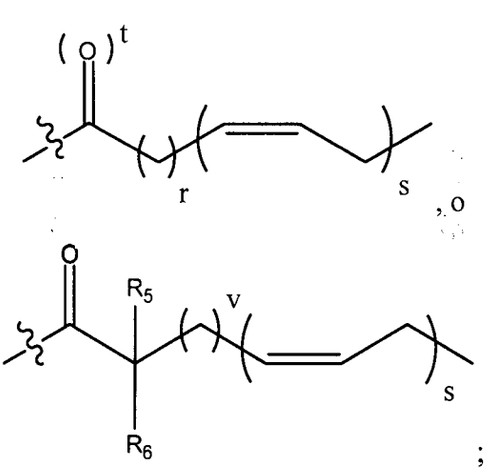
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

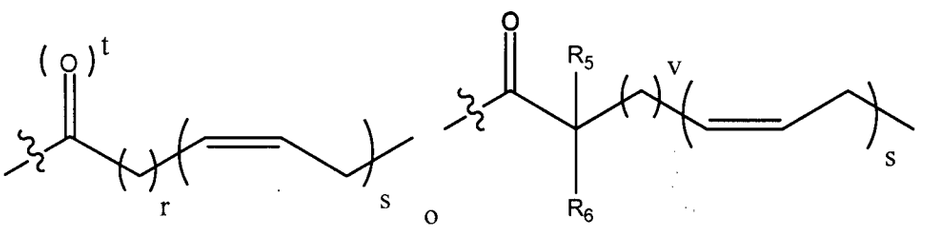
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,



;

con la condición que hay, por lo menos, una de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

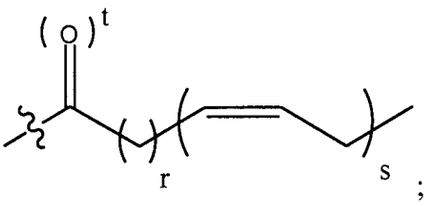
cada s es, de manera independiente 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

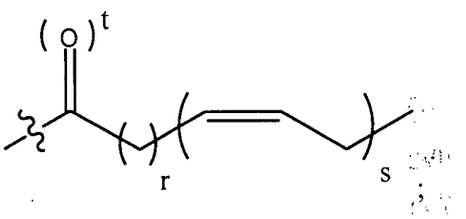
R_5 y R_6 son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

[0405] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 u C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

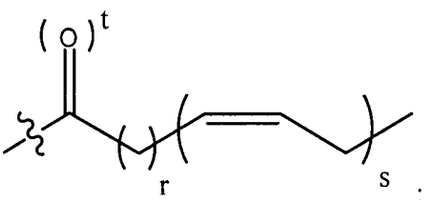


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

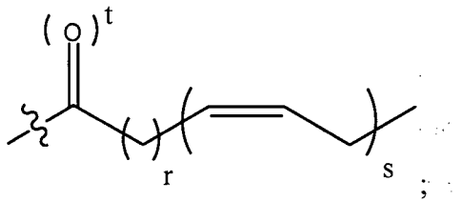
[0406] En algunas realizaciones, Z es



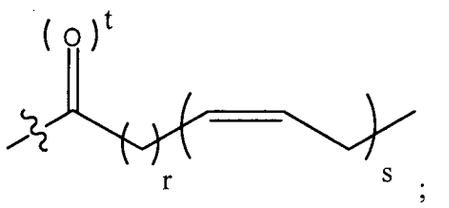
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



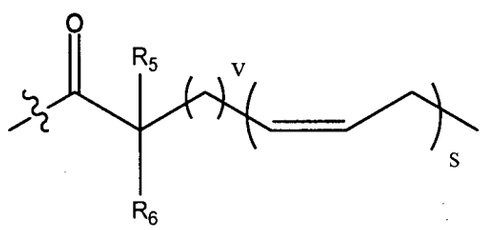
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



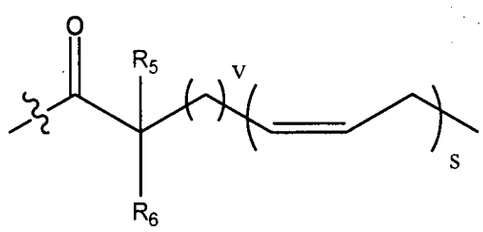
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



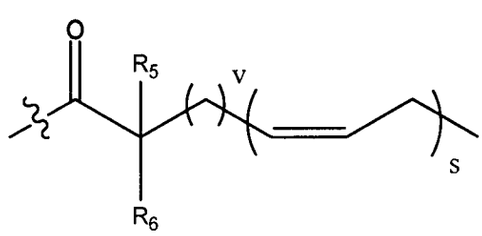
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



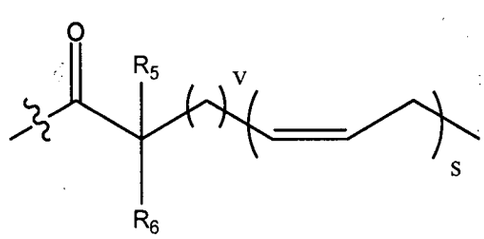
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

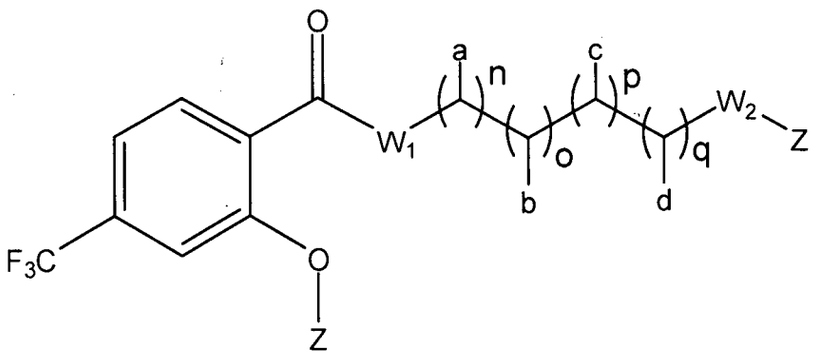


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, Z no es H. En algunas realizaciones, t es 1.

[0407] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIc'**:



Fórmula VIc'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada una de manera independiente nulo, O o NH;

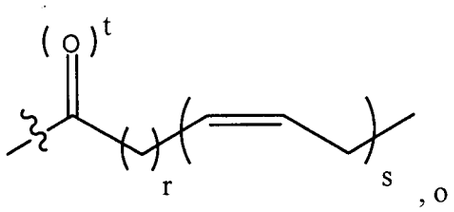
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

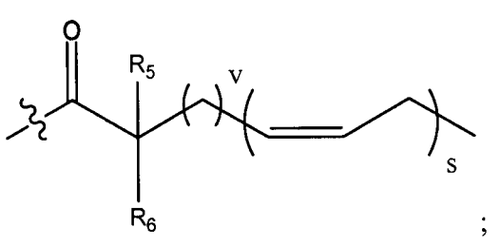
d es H o C(O)OH;

cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es, de manera independiente, nulo, H,

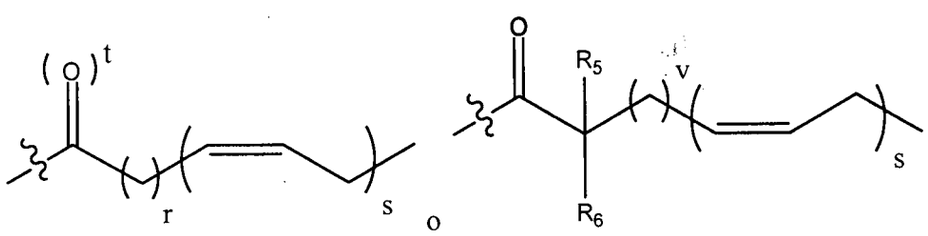


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

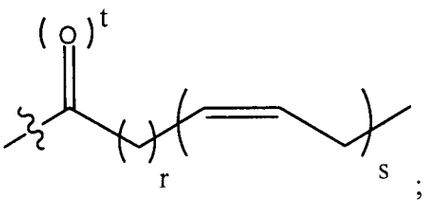
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

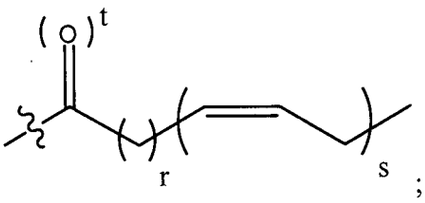
[0408] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



;

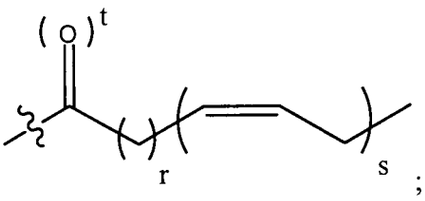
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

[0409] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



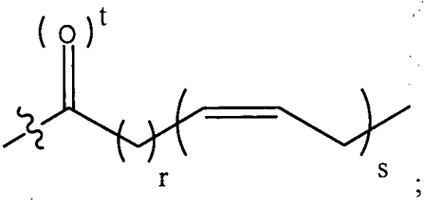
;

y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



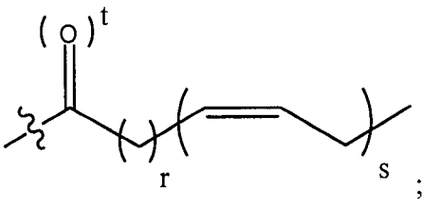
;

y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



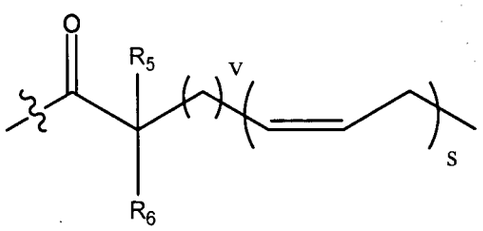
;

y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

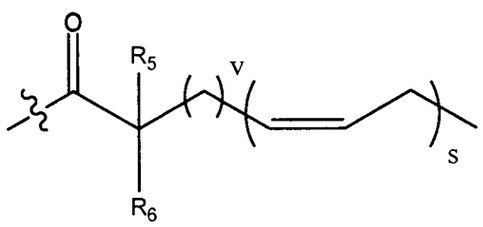


;

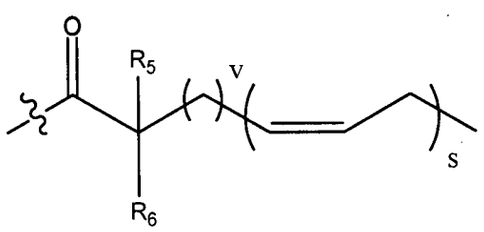
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



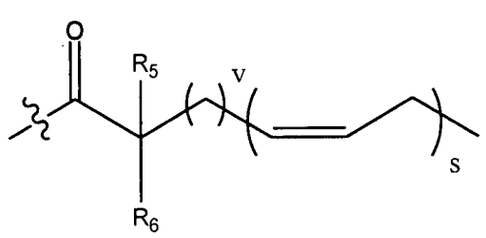
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



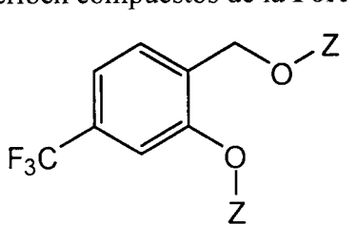
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, al menos un Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H.

[0410] En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0411] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VId'**:

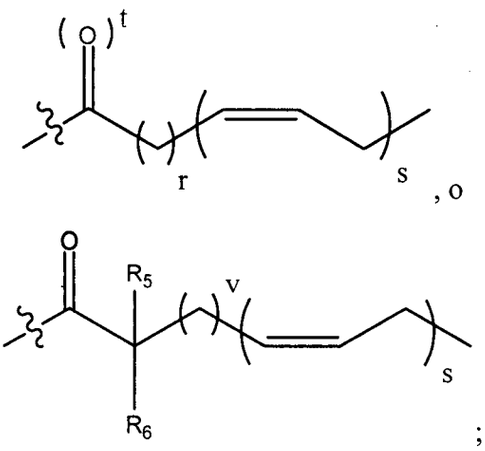


Fórmula VId'

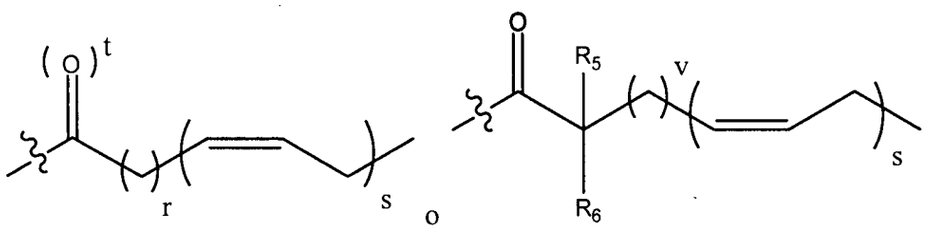
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es, de manera independiente, H,



con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

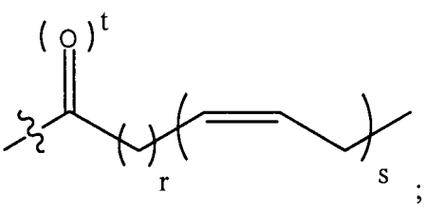
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o1;

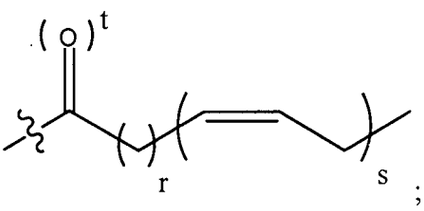
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

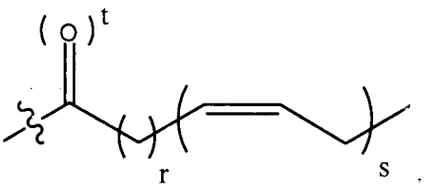
[0412] En algunas realizaciones, Z es



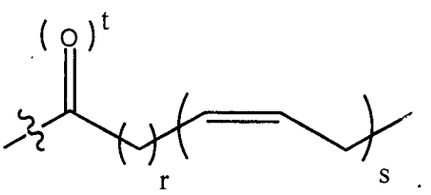
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



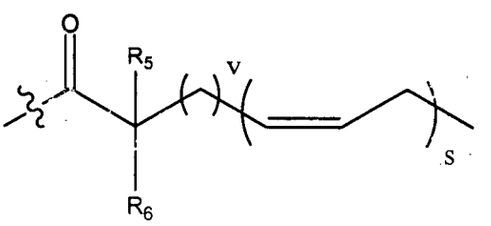
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



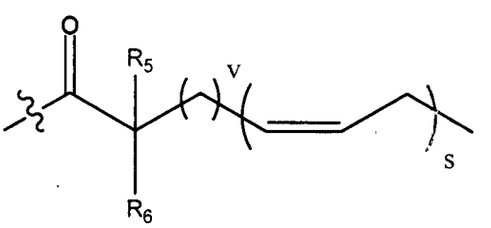
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



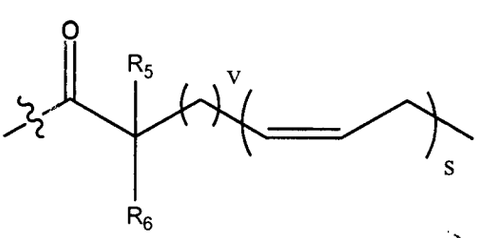
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



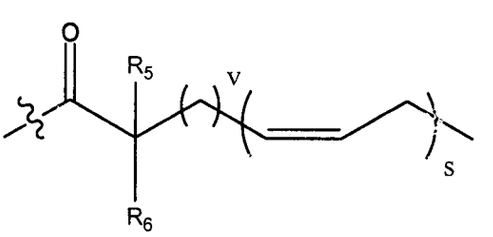
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0413] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe'**:

Hoja en blanco

Hoja en blanco

Hoja en blanco

Hoja en blanco

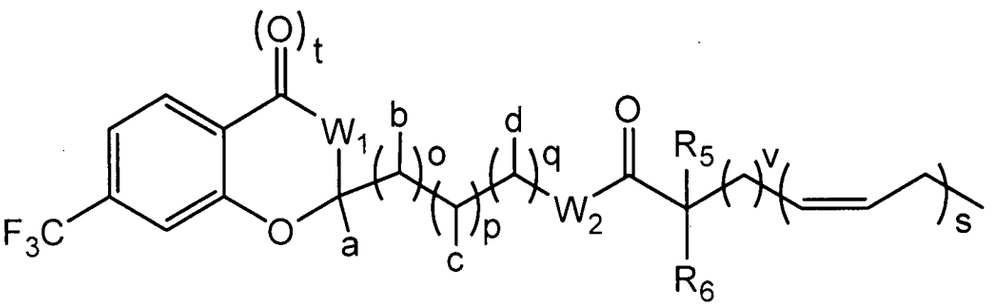
Hoja en blanco

Hoja en blanco

Hoja en blanco

Hoja en blanco

Hoja en blanco



Fórmula VIe'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

W_1 es O o NH;

W_2 es nulo, O o NH;

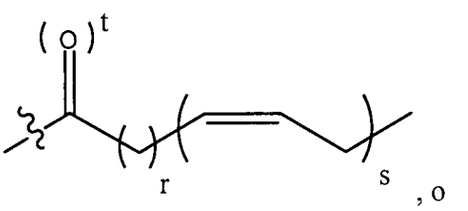
a y c son, son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

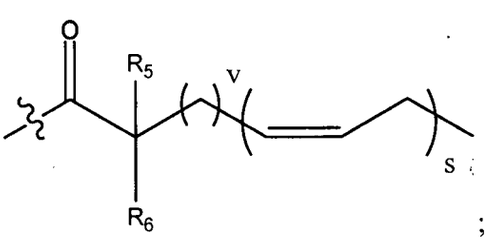
d es H o C(O)OH;

cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,

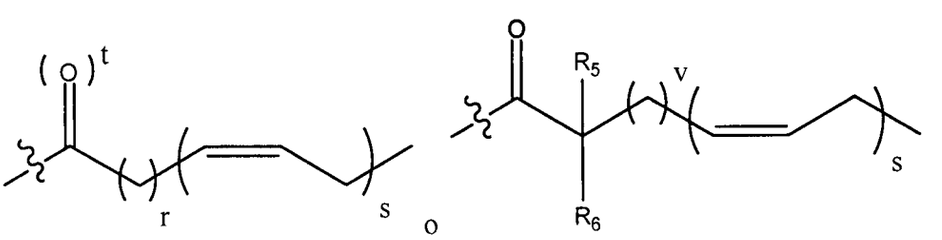


, o



;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

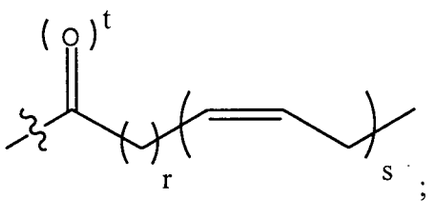
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

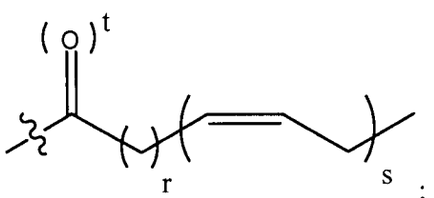
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

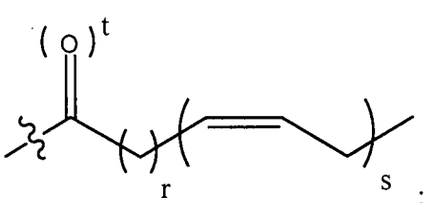
[0414] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



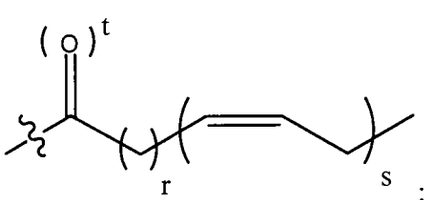
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



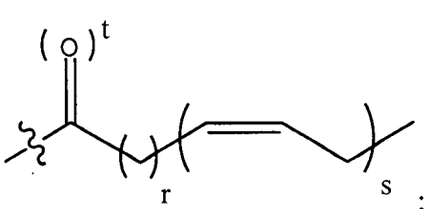
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



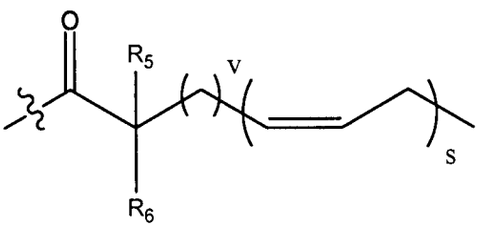
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



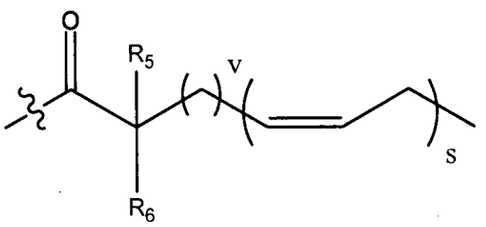
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



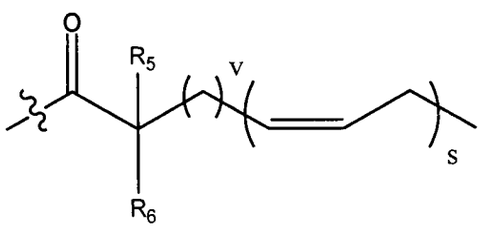
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



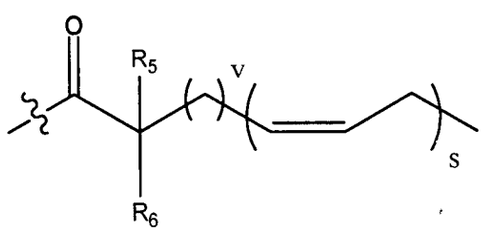
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

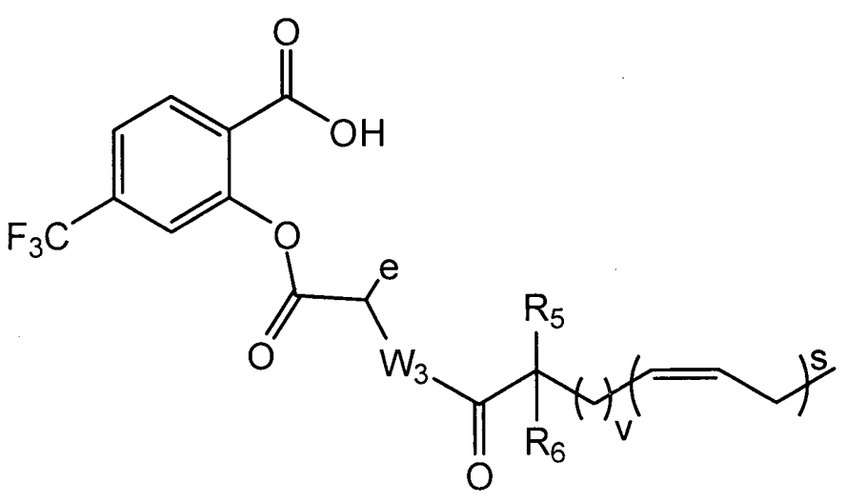


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0415] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIf'**:



Fórmula VIf'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-; y

R es H o C_1-C_3 alquilo,

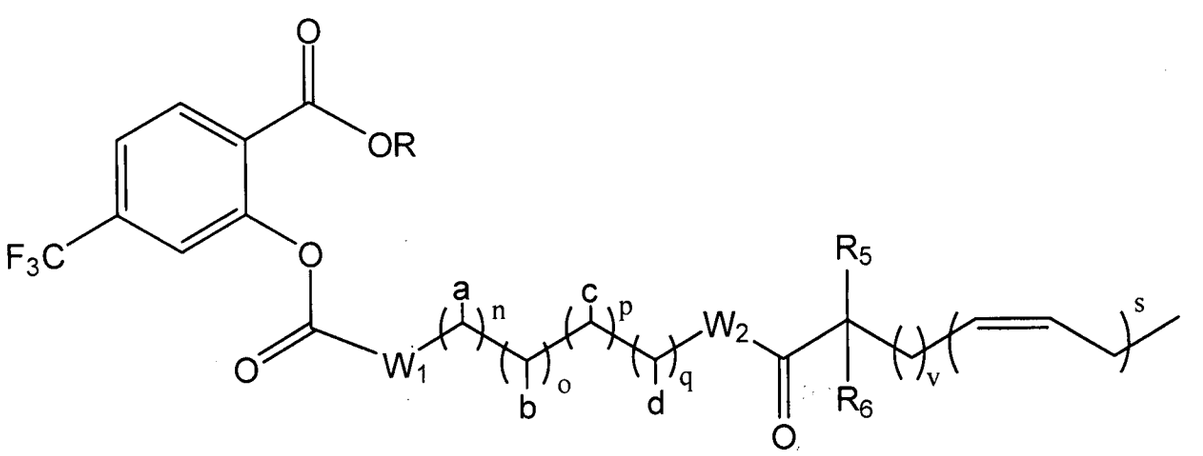
cada v es 1 o 2;

cada R_5 y R_6 son, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo; y

s es 5 o 6.

[0416] En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En otras realizaciones, e es –C(O)OH. En todavía otras realizaciones, e es H. En algunas realizaciones, W_3 es -NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0417] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIg'**:



Fórmula VIg'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R es H o C_1-C_3 alquilo;

W_1 y W_2 son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o C(O)OH;

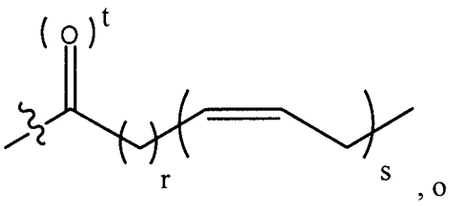
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

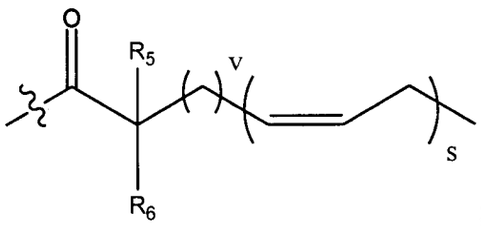
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

220

cada Z es H,

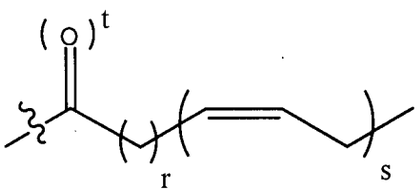


, o

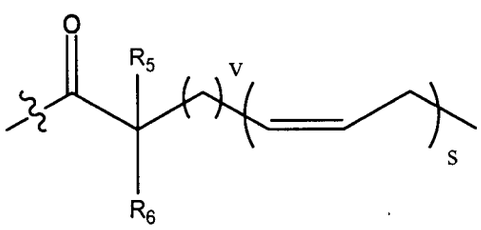


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

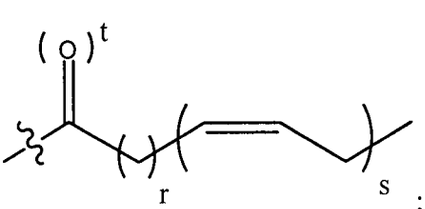
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo.

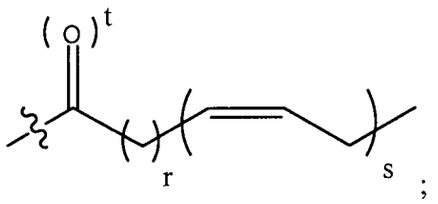
[0418] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, -OCH_3, -O CH_2CH_3 o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



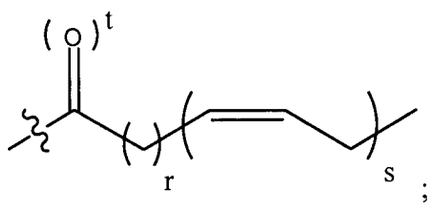
;

y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

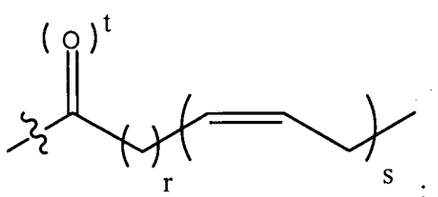
[0419] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



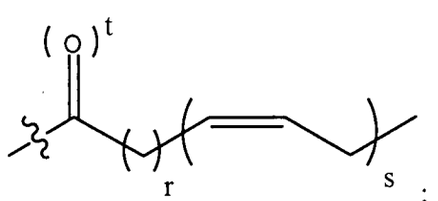
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



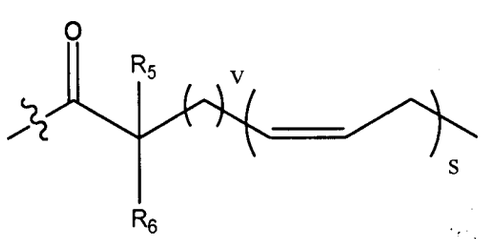
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



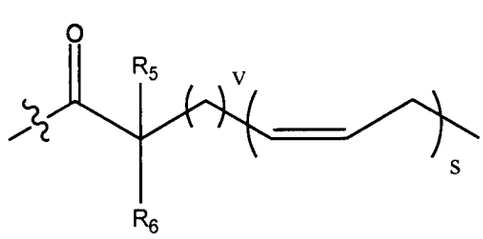
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, Z es

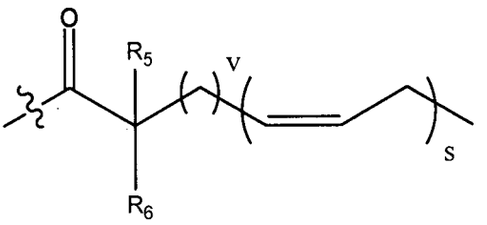


y r es 2. En otras realizaciones, Z es

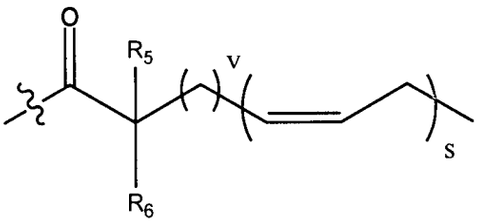


y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

222

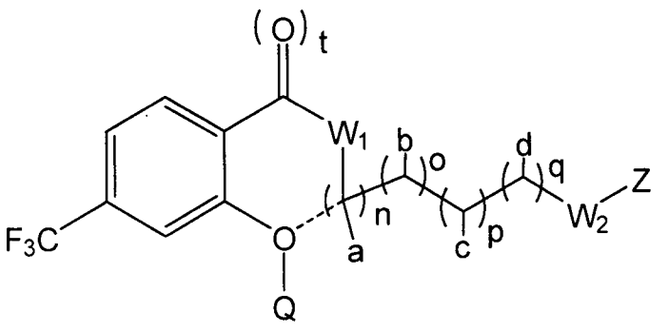


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos un Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0420] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VII'**:



Fórmula VII'

y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

W_1 y W_2 son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

- - - - - representa un enlace opcional que, cuando se encuentra presente, requiera que Q sea entonces nulo;

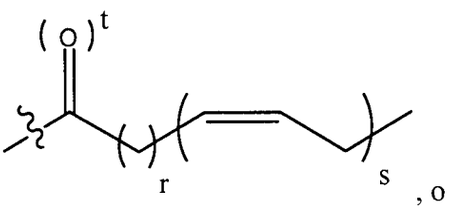
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH;

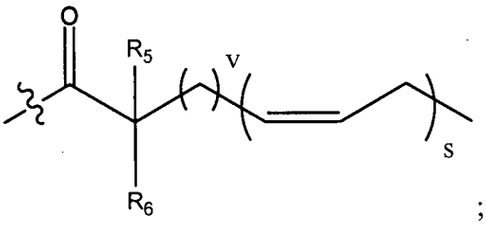
b es H, CH_3, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

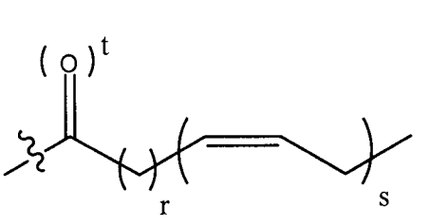
cada Z es H,



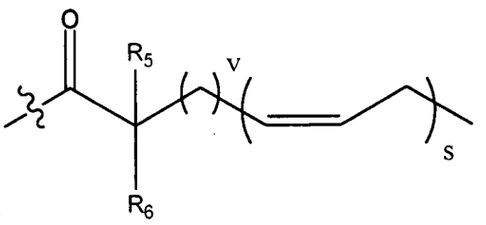


;

con la condición que hay, por lo menos, uno de



o



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

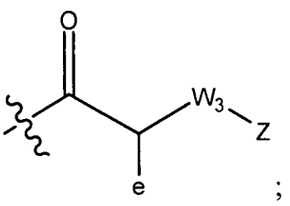
cada s es, de manera independiente, 3;

cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1-C_4 alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C_1-C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -C_1-C_3 alqueno, -C_1-C_3 alquino, -C(O)C_1-C_4 alquilo, NH_2, -NH(C_1-C_3 alquilo), -N(C_1-C_3 alquilo)$_2$, -NH(C(O)C_1-C_3 alquilo), -N(C(O)C_1-C_3 alquilo)$_2$, -SH, -S(C_1-C_3 alquilo), -S(O)C_1-C_3 alquilo, -S(O)$_2$$C_1$-$C_3$ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH_3, Z, o



;

W_3 es nulo, –O-, –N(R)-;

R es H o C_1-C_3 alquilo; y

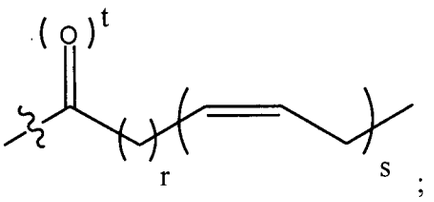
e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0421] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, W_2 es NH.

[0422] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

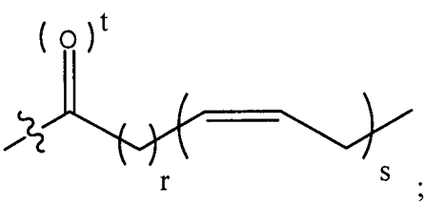
[0423] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[0424] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

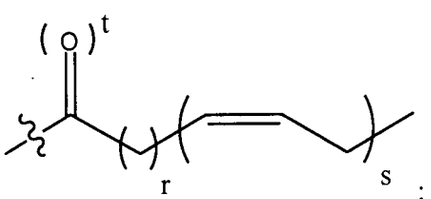


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

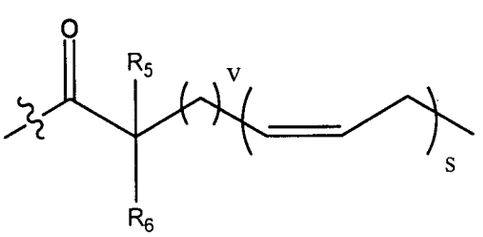
[0425] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



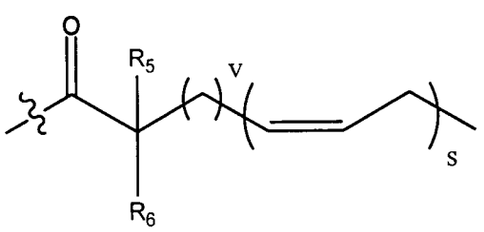
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



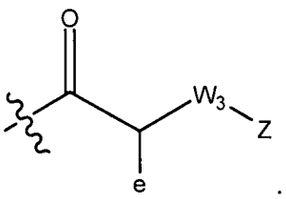
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es $C(O)CH_3$, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[00426] En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En algunas realizaciones, W_3 es –NR-. En algunas realizaciones, W_3 es O.

[00427] En cualquiera de las Fórmulas anteriores, uno o más H pueden estar sustituidos con un deuterio. Además, se entiende que en cualquiera de las Fórmulas anteriores, un sustituyente metilo puede estar sustituido con un C_1-C_6 alquilo.

Métodos para utilizar los compuestos de la invención

[00428] La invención incluye además los métodos para regular por incremento una vía antiinflamatoria y para regular por disminución una vía proinflamatoria en una célula.

[00429] En una realización, el método comprende poner en contacto una célula con un Compuesto de la Invención, en una cantidad suficiente como para regular por incremento una vía antiinflamatoria y para regular por disminución una vía proinflamatoria en la célula. En general, se puede utilizar cualquier célula que tenga, o sea capaz de tener, actividad inflamatoria o que sea capaz de expresar NFκB. La célula puede ser provista en cualquier forma. Por ejemplo, la célula puede ser provista *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. La actividad inflamatoria se puede medir utilizando cualquier método conocido en la técnica, *por ej.*, los métodos que se describen en Tran P. O., *et al.*, *Diabetes*, 51; 1772-8, 2002. Los ejemplos ilustrativos de células con capacidad de actividad inflamatoria incluyen, pero no están limitados por, las células inmunes, incluyendo los monocitos, los macrófagos, las células T, las células Th-1, las células Th-2, las células Th-17, las células Treg, los linfocitos, las células del bazo, las células musculares, las células adiposas o grasas, las células vasculares tales como endotelial o pericitos, las células óseas, las células de las encías, las células nerviosas, las células cerebrales, las células gliales, los astrocitos, las células del hígado, las células del riñón, las células del páncreas, incluyendo las células de los islotes tales como las células beta, las células del pulmón, las células del corazón, las células mamarias, las células de la vejiga, del estómago, del colon, del recto, del intestino delgado, de la piel, del esófago, de los ojos, de la laringe, del útero, de los ovarios, de la próstata, de los tendones, de la médula ósea, de la sangre, linfáticas, testiculares, vaginales y células neoplásicas.

[00430] Además, se provee en la invención un método para inhibir, prevenir o tratar la inflamación o una enfermedad inflamatoria en un sujeto. La inflamación puede estar asociada con una enfermedad inflamatoria o con una enfermedad donde la inflamación contribuye a la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias pueden surgir donde hay una inflamación del tejido corporal. Estas incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Entre los ejemplos de estas enfermedades se incluyen, pero no están limitadas por: el rechazo del transplante de órgano; la lesión de reoxigenación resultante del transplante de órganos (véase Grupp *et al.*, J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297–303 (1999)) incluyendo, pero sin estar limitada por, el transplante de los siguientes órganos: corazón, pulmón, hígado y riñón; las enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis y las enfermedades óseas asociadas con la reabsorción ósea aumentada; las enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la ileítis, la colitis ulcerativa, el síndrome de Barrett y la enfermedad de Crohn, las enfermedades inflamatorias pulmonares tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria, la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas y la fibrosis quística; las enfermedades inflamatorias de los ojos incluyendo la distrofia de la córnea, tracomas, oncocerciasis, uveítis, oftalmitis simpática y endoftalmitis; las enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo la gingivitis y la periodontitis; la enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo las complicaciones urémicas, la glomerulonefritis y la nefrosis; las enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la esclerodermatitis, la soriasis y el eczema; las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo las enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, la esclerosis múltiple, la neurodegeneración relacionada con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la encefalitis viral o autoinmune; las enfermedades metabólicas, tales como la diabetes mellitus tipo II; la prevención de la diabetes tipo I; la dislipidemia; la hipertrigliceridemia; las complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin estar limitadas por, el glaucoma, la retinopatía, el edema macular, la nefropatía, tales como la microalbuminuria y la nefropatía diabética progresiva, la polineuropatía, la neuropatía diabética, la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, la enfermedad arterial periférica, el coma hiperosmolar no cetónico, mononeuropatías, neuropatía autónoma, los problemas de articulaciones, las complicaciones de la piel o de las membranas mucosas, tales como una infección, una mácula pretibial, una infección por cándida o necrobiosis lipoidica diabeticorum; vasculitis por complejo inmune, lupus eritematoso sistémico; enfermedades inflamatorias del corazón tales como la cardiomiopatía, la enfermedad isquémica del corazón, la hipercolesterolemia, y la aterosclerosis; como también otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la columna

vertebral, y cáncer. La enfermedad inflamatoria además puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por la conmoción gram positiva o gram negativa, la conmoción hemorrágica o anafiláctica, o la conmoción inducida por la quimioterapia por cáncer en respuesta a las citoquinas proinflamatorias *por ej.*, la conmoción asociada con las citoquinas proinflamatorias. Dicha conmoción puede ser inducida, *por ej.*, por un agente quimioterapéutico que se administra como tratamiento para el cáncer. Otros trastornos incluyen la depresión, la obesidad, las enfermedades alérgicas, los eventos cardiovasculares agudos, la prevención de la muerte súbita, las enfermedades que desgastan los músculos tales como la distrofia muscular de Duchenne, las miopatías inflamatorias tales como la dermatomiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y polimiositis, y la caquexia por cáncer. Asimismo, la inflamación que resulte de la cirugía y de los traumatismos puede ser tratada con el Compuesto de la Invención.

[00431] En algunas realizaciones, se le administra al sujeto una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención.

[00432] La invención incluye además a las composiciones farmacéuticas útiles para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, o para inhibir la actividad inflamatoria, o más de una de estas actividades. Las composiciones pueden ser adecuadas para su uso interno y comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de la Invención y un vehículo aceptable para su uso farmacéutico. Los Compuestos de la Invención son especialmente útiles, en el sentido que muestran muy baja o ninguna toxicidad periférica.

[00433] Los Compuestos de la Invención se pueden administrar, cada uno de ellos, en cantidades que son suficientes para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad por reperfusión y/o prevenir el desarrollo de la misma en los sujetos.

[00434] La administración de los Compuestos de la Invención se puede realizar mediante cualquier modo de administración de agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, tales como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmico, subcutáneo, vaginal, bucal, rectal o tópico.

[00435] Dependiendo del modo destinado de administración, las composiciones pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tales como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación en el tiempo, elixires, tintes, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, algunas veces en dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. De igual modo, también pueden ser administradas en forma intravenosa (tanto por bolo como por infusión), forma en forma intraperitoneal, en forma subcutánea o en forma intramuscular, todas utilizando formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

[00436] Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un Compuesto de la Invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un a) diluyente *por ej.*, agua purificada, aceites triglicéridos, tales como el aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega–3 o sus derivados, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante *por ej.*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un ligando de unión o fijación, *por ej.*, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta–lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, *por ej.*, almidones, ágar, metil celulosa, bentonita, goma xantano, ácido álgico, o sus sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y endulzante; f) un emulsionante o agente de dispersión, tales como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG–12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como la ciclodextrina, la hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

[00437] Las composiciones líquidas, en particular las inyectables, se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, *etc.* Por ejemplo, el Compuesto de la Invención se disuelve en o se mezcla con, un solvente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para así formar una solución o suspensión isotónica inyectable. Las proteínas, tales como la albúmina, las partículas de quilomicrones o las proteínas séricas, se pueden utilizar para solubilizar los Compuestos de la Invención.

[00438] Los Compuestos de la Invención se pueden formular, además, en forma de supositorios, los cuales pueden ser preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas, utilizando como vehículo polialquilen glicoles tales como el propilenglicol,.

[00439] Los Compuestos de la Invención además se pueden administrar en forma de sistemas de administración liposomales, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, conteniendo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa

del fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, según se describe en la Patente Estadounidense No. 5.262.564.

[00440] Los Compuestos de la Invención además se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales en forma de vehículos individuales a los cuales los compuestos de la invención se acoplan. Los Compuestos de la Invención además se pueden acoplar con polímeros solubles, como vehículos del fármaco focalizables. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero del pirano, polihidroxipropilmetacrilamida–fenol, polihidroxietilaspanamidafenol o polietilenóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Más aún, los Compuestos de la Invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para obtener la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los Compuestos de la Invención no están covaléntemente unidos a un polímero, *por ej.*, un polímero del ácido policarboxílico o un poliacrilato.

[00441] La administración inyectable parenteral se utiliza, en general, para inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas y para infusiones. Los inyectables pueden ser preparados en las formas convencionales, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas, o en formas sólidas, adecuadas como para disolverlas en líquido antes de la inyección.

[00442] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 99 %, desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 90 %, o desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20% del Compuesto de la Invención en peso o en volumen.

[00443] El régimen de dosificación que utiliza el Compuesto de la Invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la severidad de la afección a ser tratada; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el Compuesto de la Invención particular empleado. Un profesional médico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la droga necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección.

[00444] Las cantidades de dosificación efectivas de la presente invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilan desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 5.000 mg del Compuesto de la Invención por día. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del Compuesto de la Invención. En una realización, las composiciones están en la forma de un comprimido, el cual puede estar marcado. Los niveles

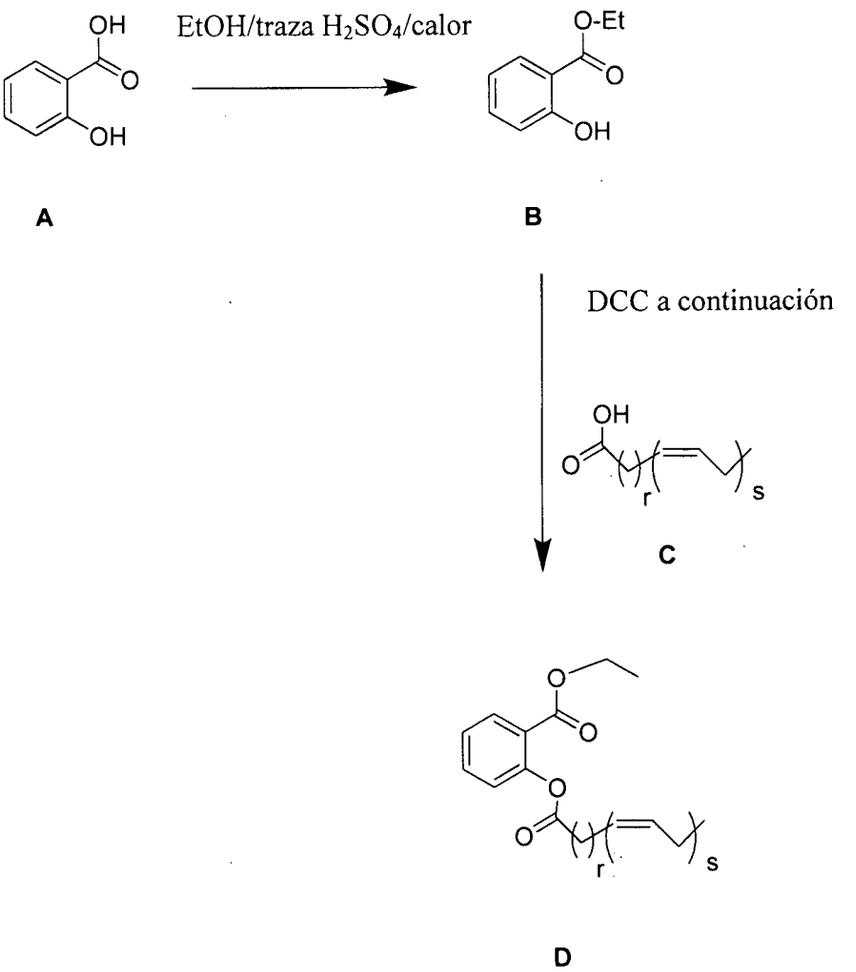
efectivos en plasma del Compuesto de la Invención pueden oscilar desde alrededor de 0,002 mg hasta alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día. Las dosificaciones apropiadas de los compuestos de la invención se pueden determinar como se establece en L.S. Goodman, *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 201–26 (5° ed.1975).

[00445] Los Compuestos de la Invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación total diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Más aún, los Compuestos de la Invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas por los expertos en la técnica. Para ser administrado en la forma de un sistema de administración transdérmico, a través del régimen de dosificación, la administración de la dosificación puede ser continua en lugar de intermitente. Otras preparaciones tópicas ilustrativas incluyen cremas, ungüentos, lociones, pulverizaciones en aerosol y geles, en los que la concentración del Compuesto de la Invención oscila desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 15 %, p/p o p/v.

Métodos para producir Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos grasos

[00446] Ejemplos de vías de síntesis útiles para producir Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos grasos de Fórmula **I**, Fórmula **Ia**, Fórmula **Ib**, Fórmula **Ic**, Fórmula **Id**, Fórmula **Ie**, Fórmula **If**, Fórmula **Ig**, y Fórmula **II**, se establecen en los ejemplos a continuación y se generalizan en los **Esquemas 1–4.**

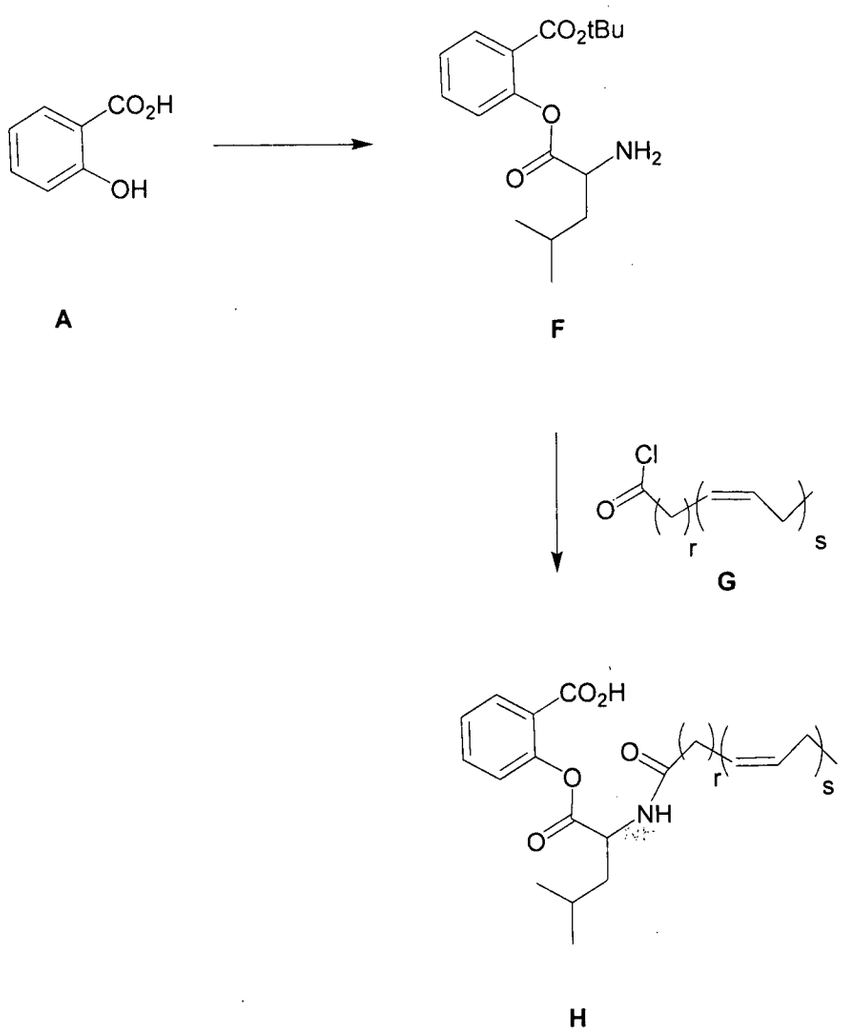
Esquema 1



donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **I**, Fórmula **Ia**, Fórmula **Ib**, Fórmula **Ic**, Fórmula **Id**, Fórmula **Ie**, Fórmula **If**, Fórmula **Ig** y la Fórmula **II**.

[00447] El compuesto **A** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol adecuado, *por ej.*, etanol, para dar el éster **B**. La activación del compuesto **B** con un reactivo de acoplamiento tal como por ejemplo DCC, CDI o EDC, opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, *por ej.*, DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C** proporciona los compuestos de Fórmula **D**. De manera alternativa, el compuesto **A** se puede esterificar con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.*, $CsCO_3$, para luego someterlo a los pasos restantes del esquema 1. La hidrogenólisis del éster de bencilo que deriva de **A**, por ejemplo utilizando Pd/C y H2, puede proporcionar los ácidos libres de los compuestos de Fórmula **D**.

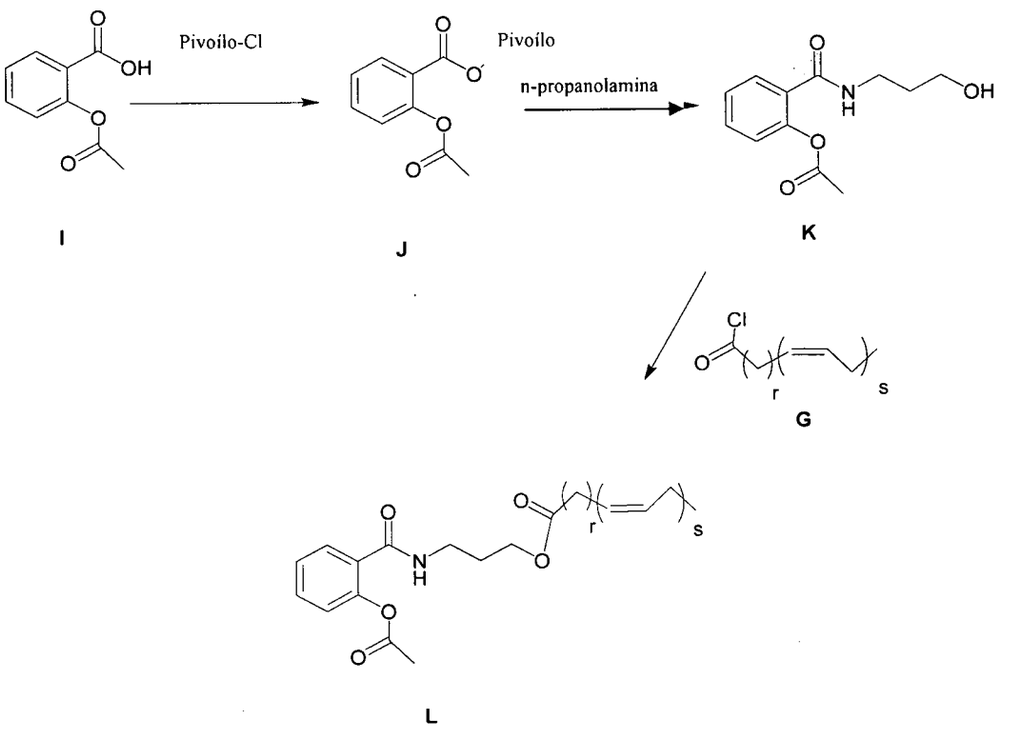
Esquema 2



donde r y s son como se definieron anteriormente para los compuestos de Fórmula **I**, Fórmula **Ia**, Fórmula **Ib**, Fórmula **Ic**, Fórmula **Id**, Fórmula **Ie**, Fórmula **If**, Fórmula **Ig**, Fórmula **II** y Fórmula **III**.

[00448] El compuesto **A** puede ser esterificado en presencia de un catalizador ácido y un alcohol protector adecuado tal como, *por ej.*, *t*–butanol, seguido del acoplamiento a un aminoácido activado, para obtener el compuesto **F**. La condensación del compuesto amino **F** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **H**. El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry*. 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

Esquema 3

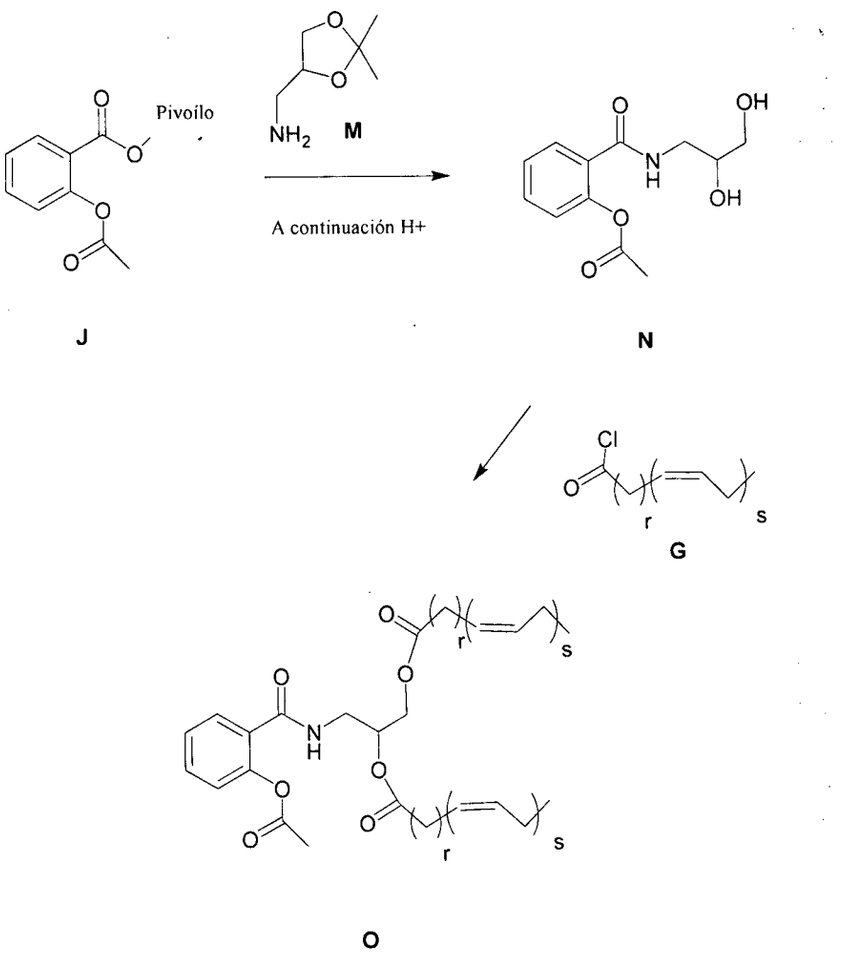


I J K G L

donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **I**, Fórmula **Ia**, Fórmula **Ib**, Fórmula **Ic**, Fórmula **Id**, Fórmula **Ie**, Fórmula **If**, Fórmula **Ig** y la Fórmula **II**.

[00449] El ácido **I** se puede activar mediante la esterificación con un agente de activación adecuado tal como, *por ej.*, cloruro de pivoílo, seguido de la condensación con un amino alcohol tal como, por ejemplo, la *n*-propanolamina, para dar el compuesto **K**. La condensación del compuesto de alcohol **K** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **L**. Los compuestos diacilados de la invención se pueden obtener sometiendo el compuesto **A** al procedimiento anterior.

Esquema 4



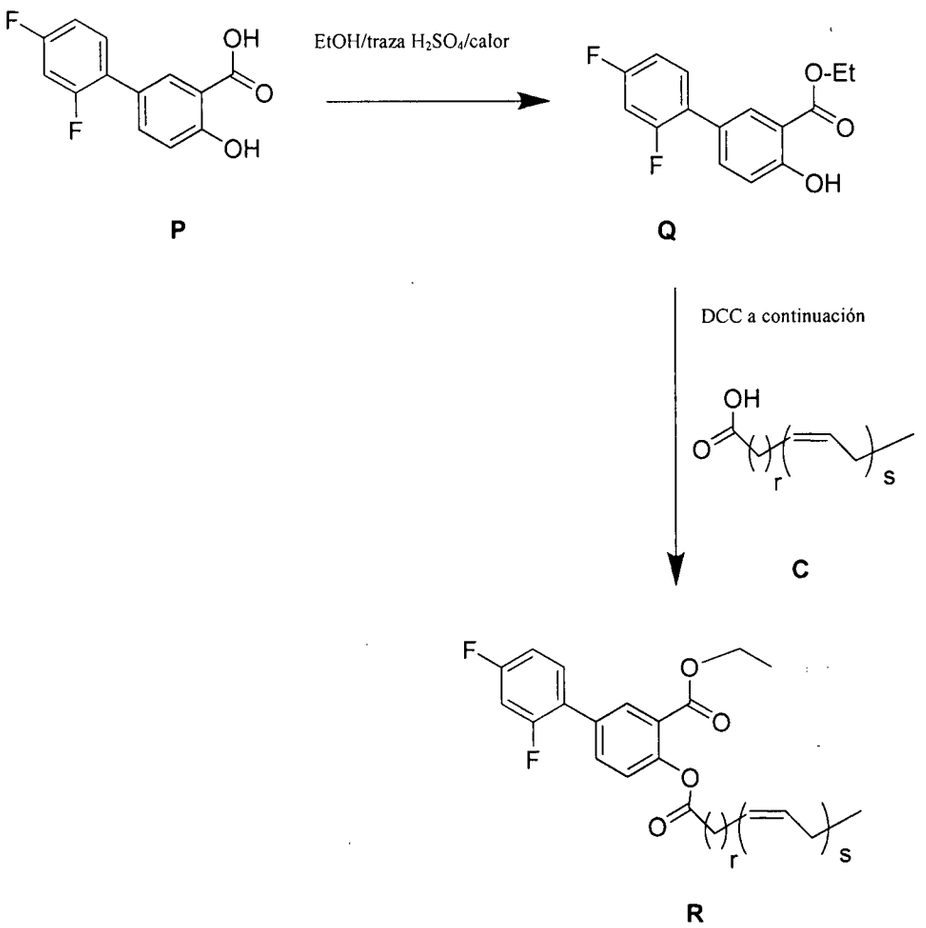
donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **I**, Fórmula **Ia**, Fórmula **Ib**, Fórmula **Ic**, Fórmula **Id**, Fórmula **Ie**, Fórmula **If**, Fórmula **Ig** y la Fórmula **II**.

[00450] El éster activado **J** (véase el esquema 3) se puede condensar con un diol enmascarado con amino **M**, el cual después de la elaboración del ácido proporciona el compuesto diol sin enmascarar **N**. La condensación del compuesto diol **N** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **O**.

Métodos para producir los Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos

[00451] Ejemplos de vías sintéticas útiles para producir Derivados de Diflunisal Acetilado con Ácidos Grasos de Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **IVg** y Fórmula **V** se muestran aquí y se generalizan mediante los **Esquemas 5–9**.

Esquema 5



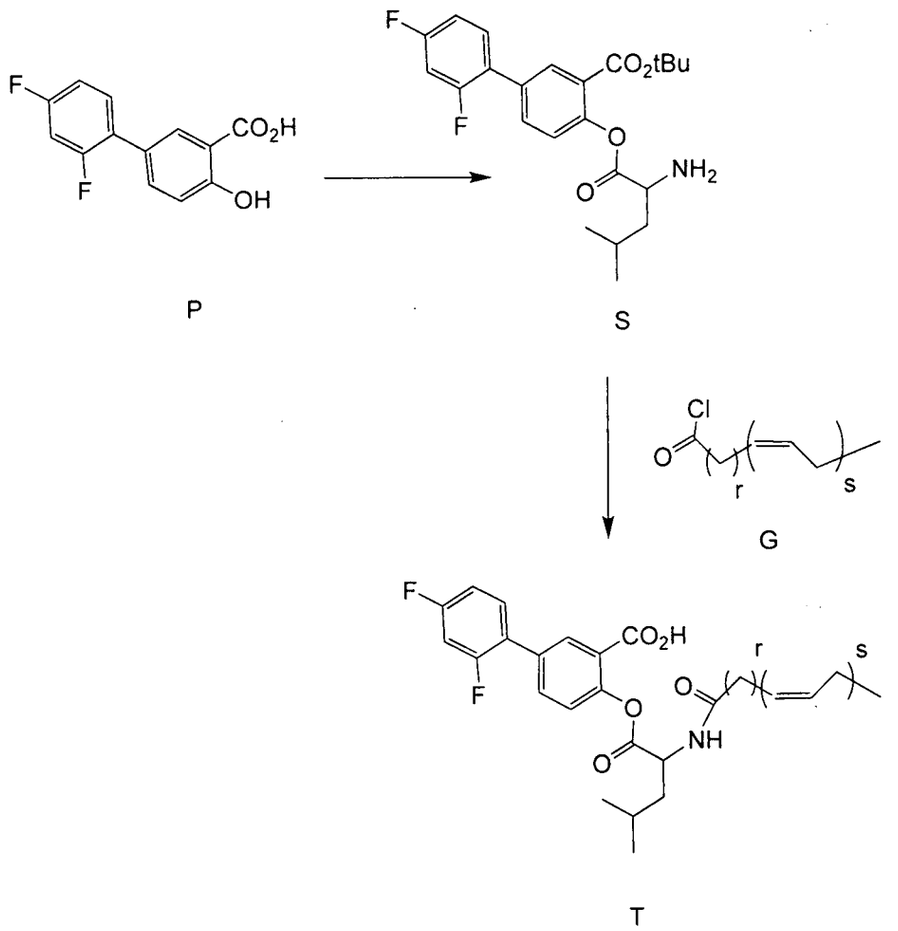
P **Q** **C**

R

donde r y s son como se definieron para la Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **Ivg** y Fórmula **V.**

[00452] El compuesto **P** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol adecuado, *por ej.*, etanol, para dar el éster **Q**. La activación del compuesto **Q** con un reactivo de acoplamiento, tal como, por ejemplo DCC, CDI o EDC, opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, *por ej.*, DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C,** proporciona los compuestos de Fórmula **R**. De manera alternativa, el compuesto **P** puede ser esterificado con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.*, $CsCO_3$, para luego ser sometido a los pasos restantes del Esquema 5. La hidrogenólisis del éster de bencilo derivado de **P**, por ejemplo utilizando Pd/C y H2, puede dar el ácido libre de los compuestos de Fórmula **R**.

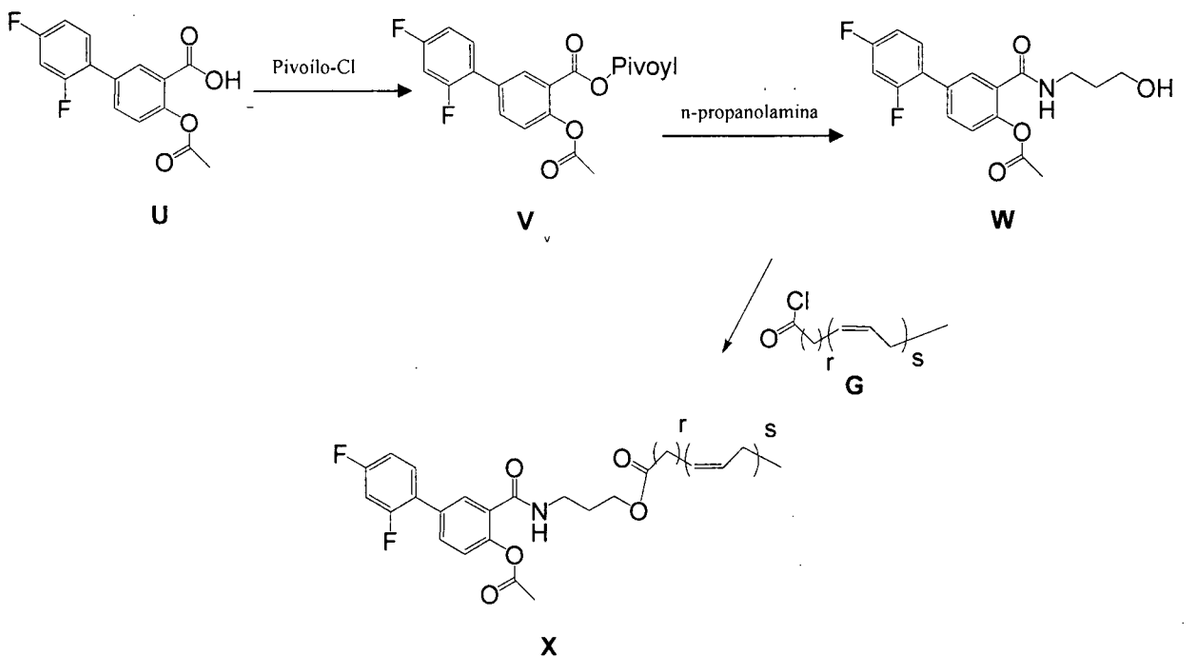
Esquema 6



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **IVg** y Fórmula **V.**

[00453] El compuesto **P** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol protector adecuado tal como, *por ej.*, *t*–butanol, seguido del acoplamiento a un aminoácido activado para dar el compuesto **S**. La condensación del compuesto amino **S** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G,** proporciona los compuestos de Fórmula **T**. El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry*. 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

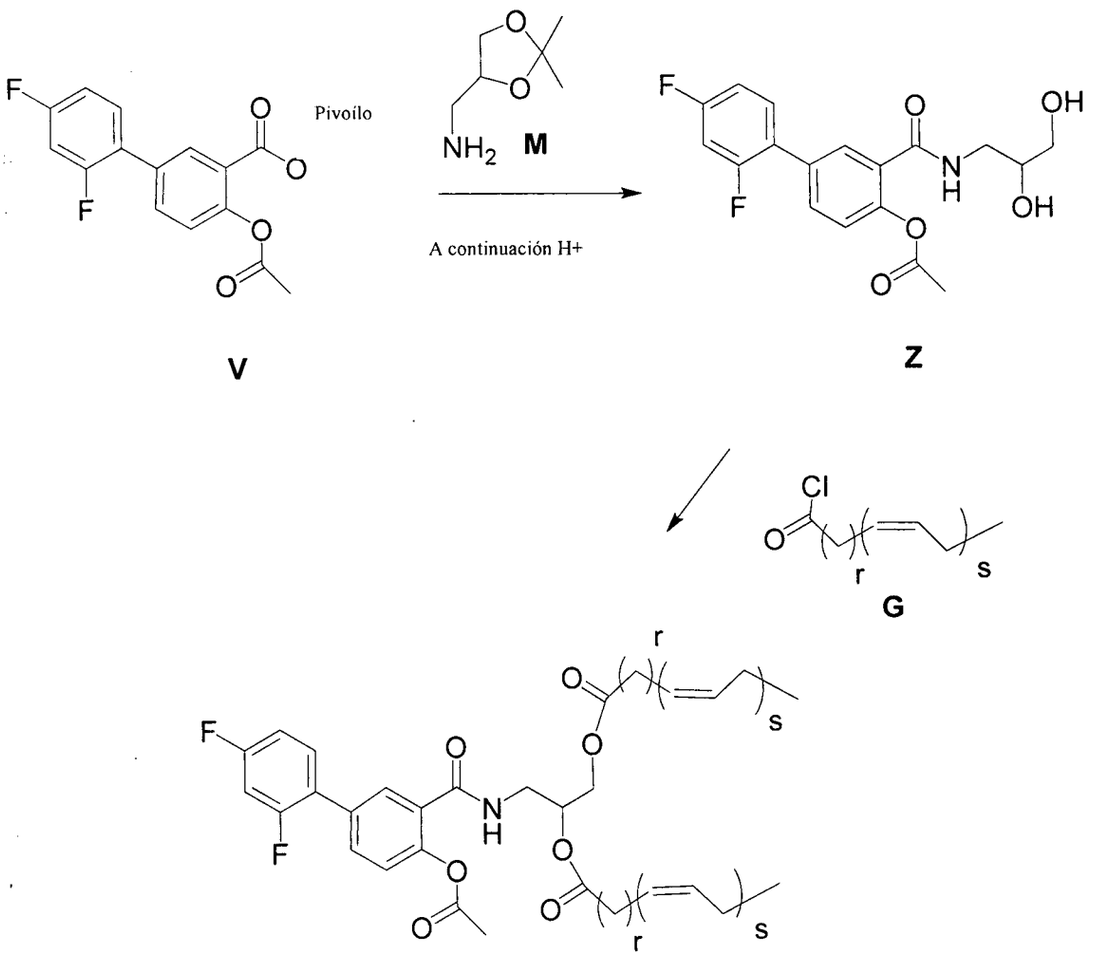
Esquema 7



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **IVg** y Fórmula **V**.

[00454] El ácido **U** se puede activar mediante la esterificación con un agente de activación adecuado tal como, *por ej.*, cloruro de pivoílo, seguido de la condensación con un amino alcohol tal como. por ejemplo, *n*-propanolamina, para dar el compuesto **W**. La condensación del compuesto alcohol **W** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **X**. Los compuestos diacilados de la invención se pueden obtener sometiendo el compuesto **P** al procedimiento anterior.

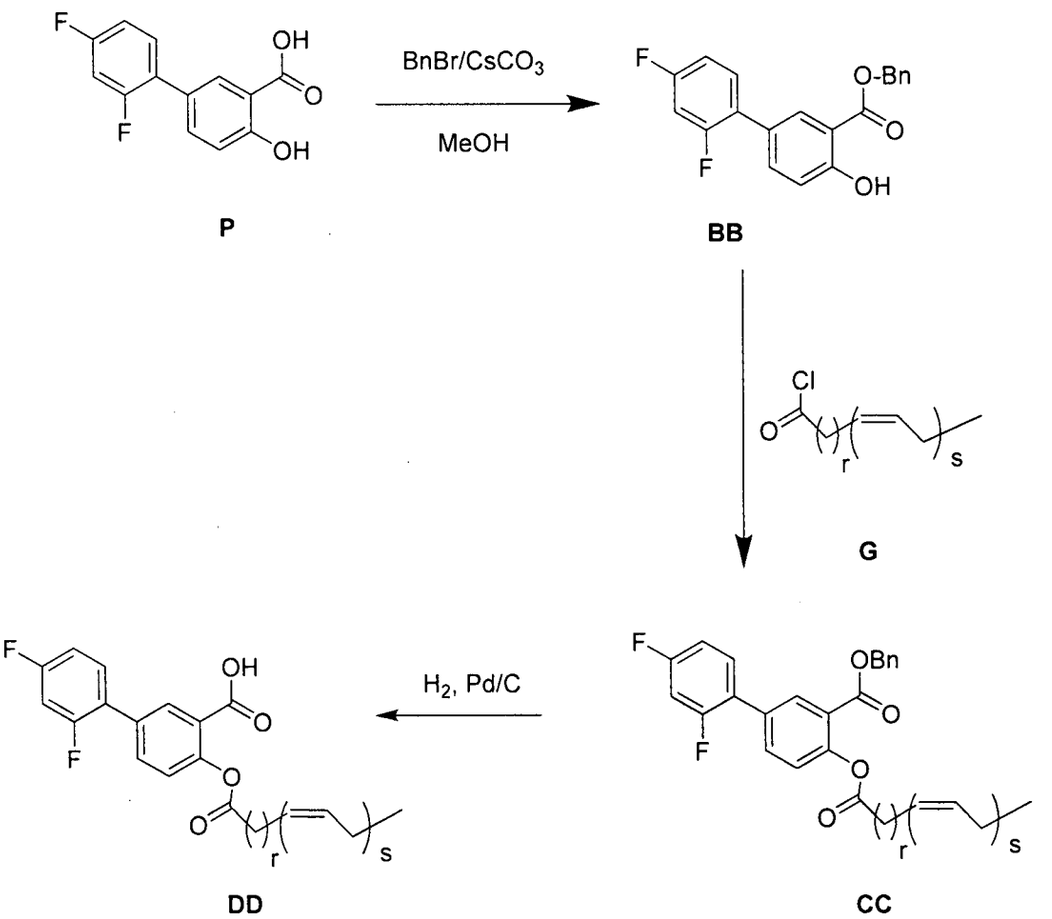
Esquema 8



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **IVg** y Fórmula **V**.

[00455] El éster activado **V** (véase el esquema 7) se puede condensar con un diol enmascarado con amino **M**, el cual después del tratamiento con ácido da el compuesto diol sin enmascarar **Z**. La condensación del compuesto diol **Z** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G**, proporciona los compuestos de Fórmula **AA**.

Esquema 9



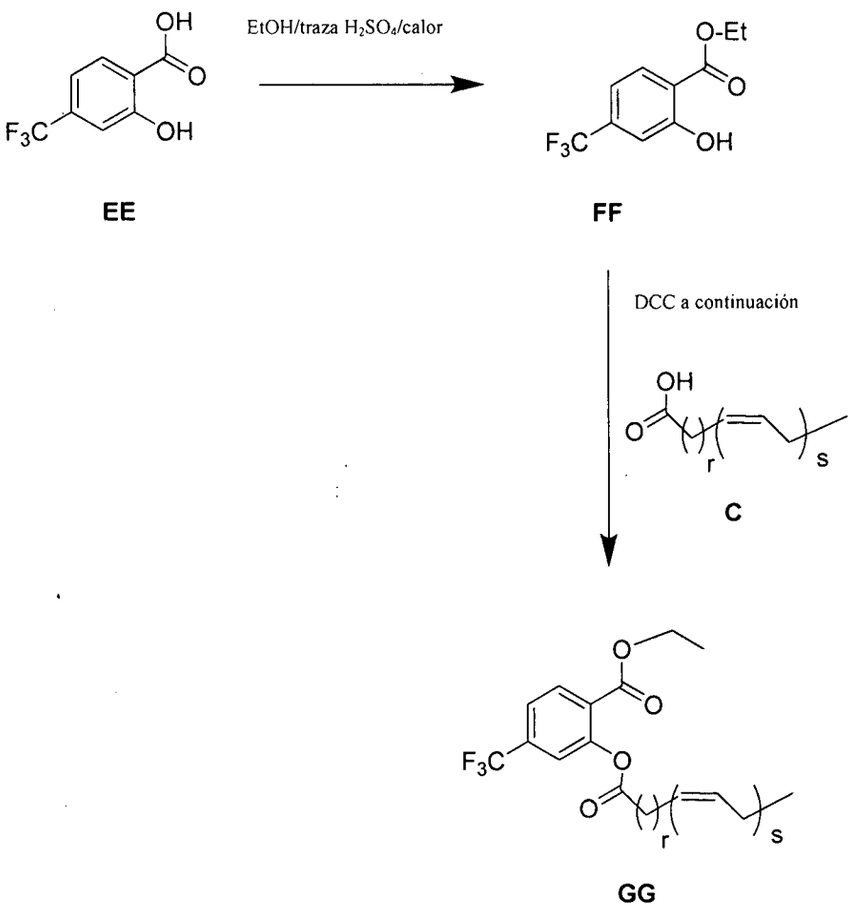
donde r y s son como se definieron para la Fórmula **IV**, Fórmula **IVa**, Fórmula **IVb**, Fórmula **IVc**, Fórmula **IVd**, Fórmula **IVe**, Fórmula **IVf**, Fórmula **IVg** y Fórmula **V.**

[00456] El compuesto **P** se puede esterificar con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.* $CsCO_3$, dando el compuesto **BB**. La condensación del compuesto **BB** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **CC**. La hidrogenólisis del éster de bencilo de los compuestos de Fórmula **CC**, *por ej.* utilizando Pd/C e H_2, da los compuestos de Fórmula **DD**.

Métodos para obtener Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos

[00457] Ejemplos de vías de síntesis útiles para producir Derivados de Triflusal Acetilado con Ácidos Grasos de Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **VIg**, y Fórmula **VII**, se establecen en la presente y se generalizan mediante los **Esquemas 10–14.**

Esquema 10



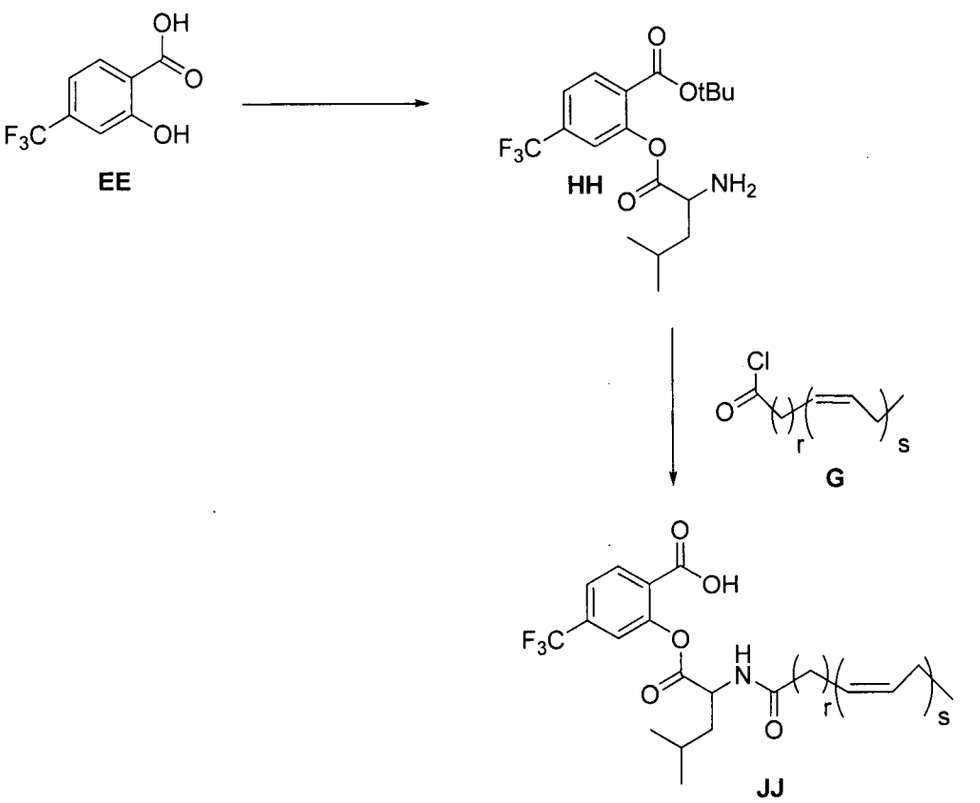
EE FF C GG

donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **Vig** y Fórmula **VII**.

[00458] El compuesto **EE** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol adecuado, *por ej.*, etanol, para dar el éster **FF**. La activación del compuesto **FF** con un reactivo de acoplamiento tal como por ejemplo DCC, CDI o EDC, opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, *por ej.*, DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C** proporciona los compuestos de Fórmula **GG**.

[00459] De manera alternativa, el compuesto **EE** se puede esterificar con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.*, $CsCO_3$, para luego ser sometido a las etapas restantes del Esquema 1. La hidrogenólisis del éster de bencilo que deriva de **EE**, por ejemplo utilizando Pd/C y H_2, puede dar el ácido libre de los compuestos de Fórmula **GG**.

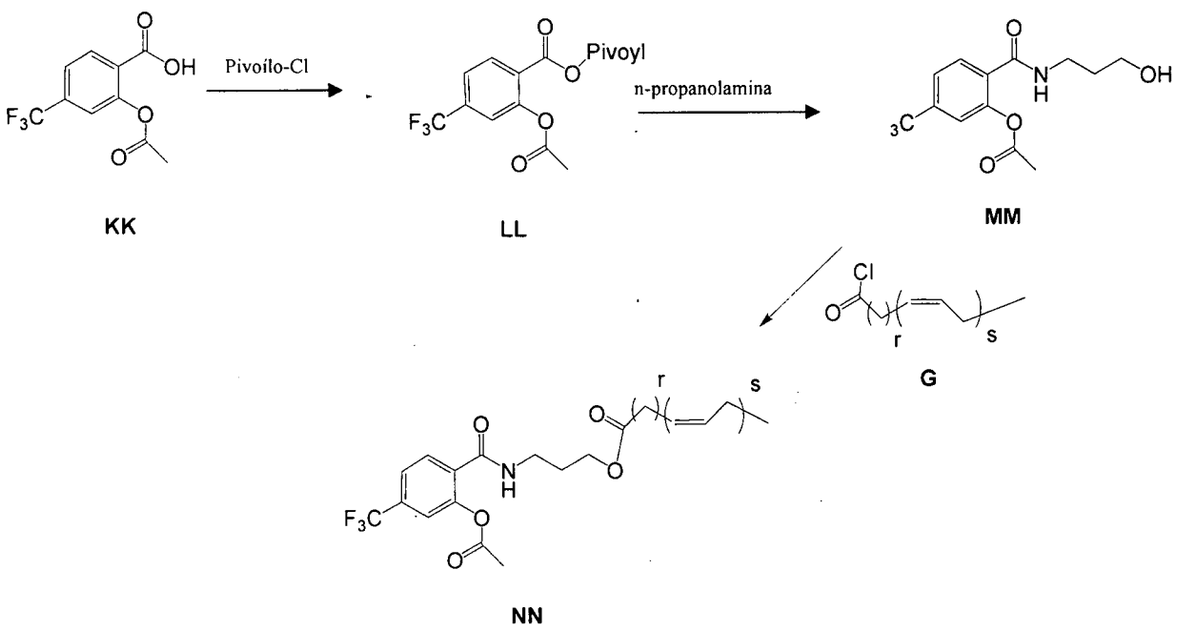
Esquema 11



[00460] donde r , s y u son como se definieron para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **Vig** y Fórmula **VII**.

[00461] El compuesto **EE** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol protector adecuado, tal como, *por ej.*, *t*–butanol, seguido del acoplamiento a un aminoácido activado para dar el compuesto **HH**. La condensación del compuesto amino **HH** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **JJ**. El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry*. 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

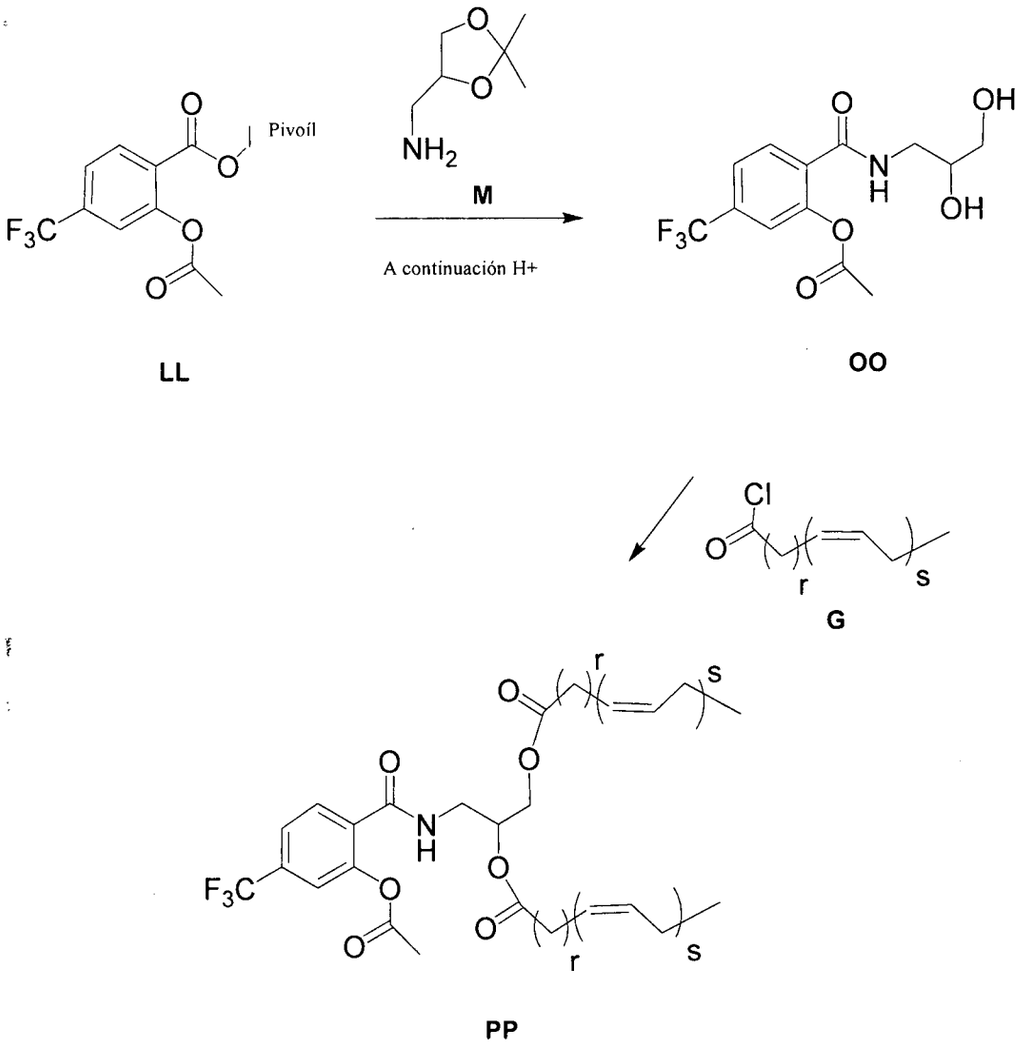
Esquema 12



donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **VIg** y Fórmula **VII**.

[00462] El ácido **KK** se puede activar mediante la esterificación con un agente de activación adecuado tal como, *por ej.*, cloruro de pivoílo, seguido de la condensación con un amino alcohol, tal como por ejemplo la *n*–propanolamina, para dar el compuesto **MM**. La condensación del compuesto de alcohol **MM** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **NN**. Los compuestos diacilados de la invención se pueden producir sometiendo el compuesto **EE** al procedimiento anterior.

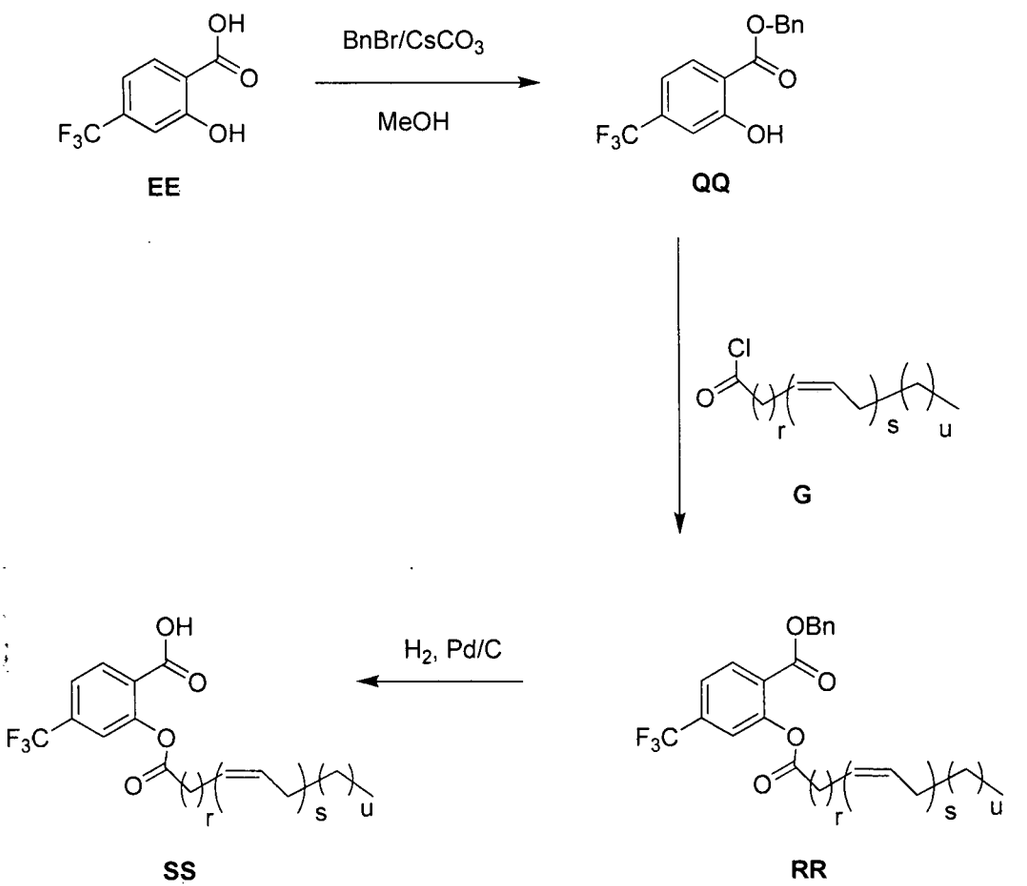
Esquema 13



donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **VIg**, y Fórmula **VII**.

[00463] El éster activado **LL** (véase el Esquema 12) se puede condensar con un diol enmascarado con amino **M**, el cual después del tratamiento con ácido da el compuesto diol sin enmascarar **OO**. La condensación del compuesto diol **OO** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** da los compuestos de Fórmula **PP**.

Esquema 14



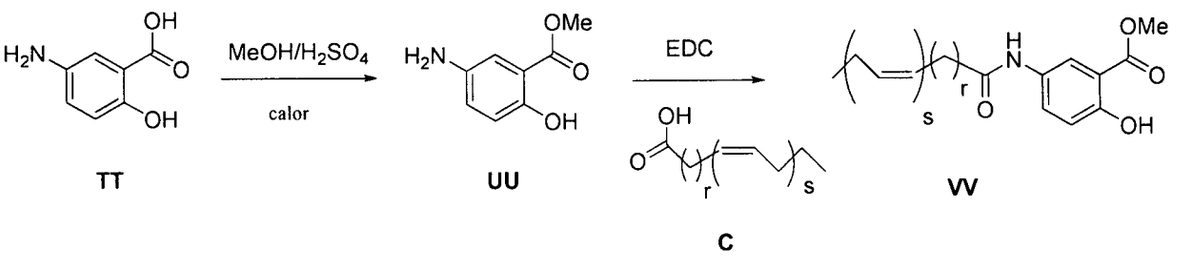
donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIf**, Fórmula **VIg** y Fórmula **VII**.

[00464] El compuesto **EE** se puede esterificar con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.* $CsCO_3$, resultando el compuesto **QQ**. La condensación del compuesto **QQ** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** da los compuestos de Fórmula **RR**. La hidrogenólisis del éster de bencilo de los compuestos de Fórmula **RR**, *por ej.* utilizando Pd/C y H_2, da como resultado los compuestos de Fórmula **SS**.

Métodos para producir Derivados de Amino Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos

[00465] Ejemplos de vías de síntesis útiles para producir Derivados de Amino Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos de Fórmula **III** se establecen en los ejemplos a continuación y se generalizan mediante los **Esquemas 15–18.**

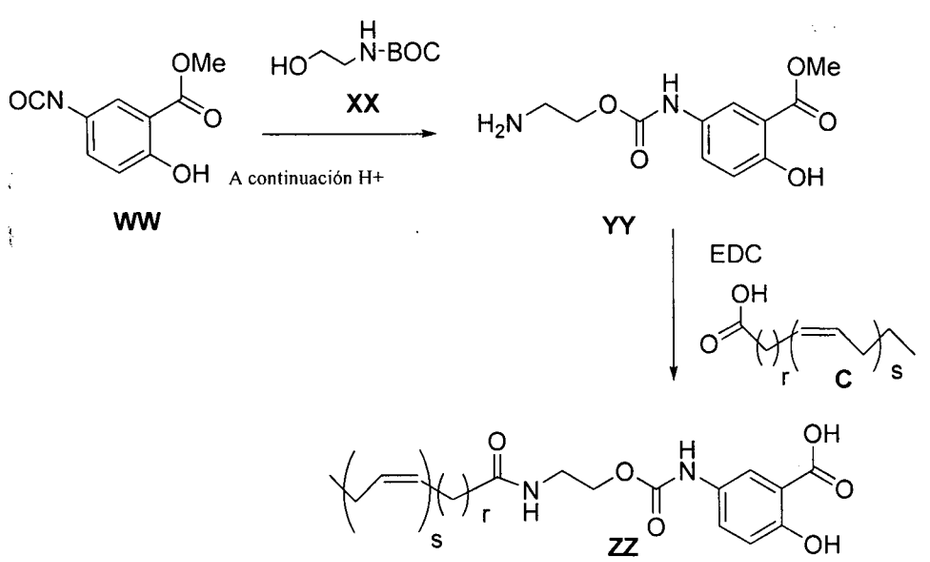
Esquema 15



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **III.**

[00466] El compuesto **TT** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol adecuado, *por ej.*, metanol para dar el éster **UU**. La activación del compuesto **UU** con un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, DCC, CDI o EDC, opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, *por ej.*, DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C** proporciona los compuestos de Fórmula **VV**. La saponificación de los ésteres de Fórmula **VV** con una base adecuada, tal como por ejemplo NaOH, puede dar el ácido libre de los compuestos de Fórmula **VV**. En forma alternativa, el compuesto **TT** se puede esterificar con bromuro de bencilo en presencia de una base, *por ej.*, $CsCO_3$, y a continuación ser sometido a las etapas restantes del Esquema 1. La hidrogenólisis del éster de bencilo que deriva de **TT**, por ejemplo utilizando Pd/C y H_2, puede dar como resultado el ácido libre de los compuestos de Fórmula **VV**. Los compuestos diacilados de la invención se pueden obtener sometiendo el compuesto **TT** al procedimiento anterior.

Esquema 16

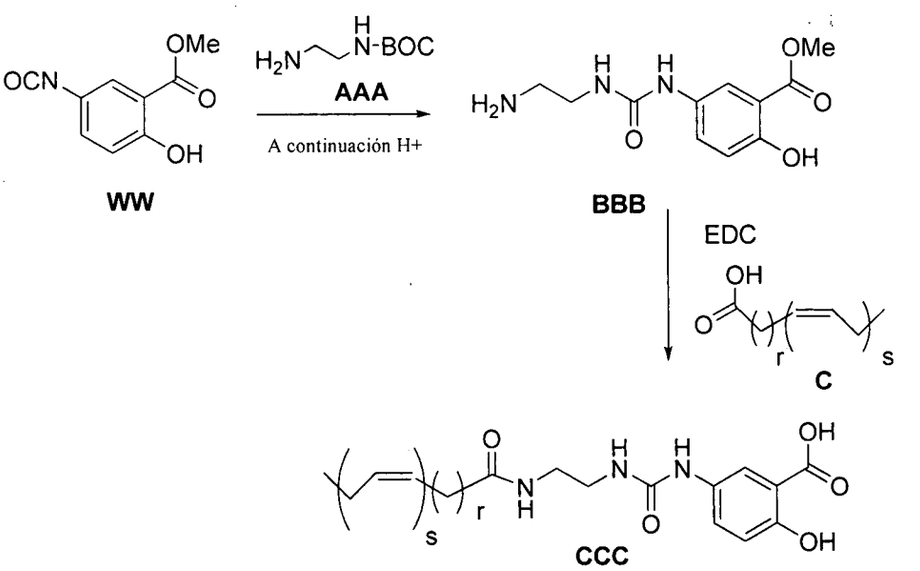


donde r y s son como se definieron para la Fórmula **III.**

[00467] El isocianuro **WW** se puede condensar con una etanolamina enmascarada con amina **XX**, el cual después del tratamiento con ácido da el compuesto aminocarbamato sin enmascarar **YY**. La activación del compuesto **YY** con un reactivo de acoplamiento tal como

DCC, CDI, o EDC y, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, como por ejemplo DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C** proporciona los compuestos de Fórmula **ZZ.** El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry.* 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

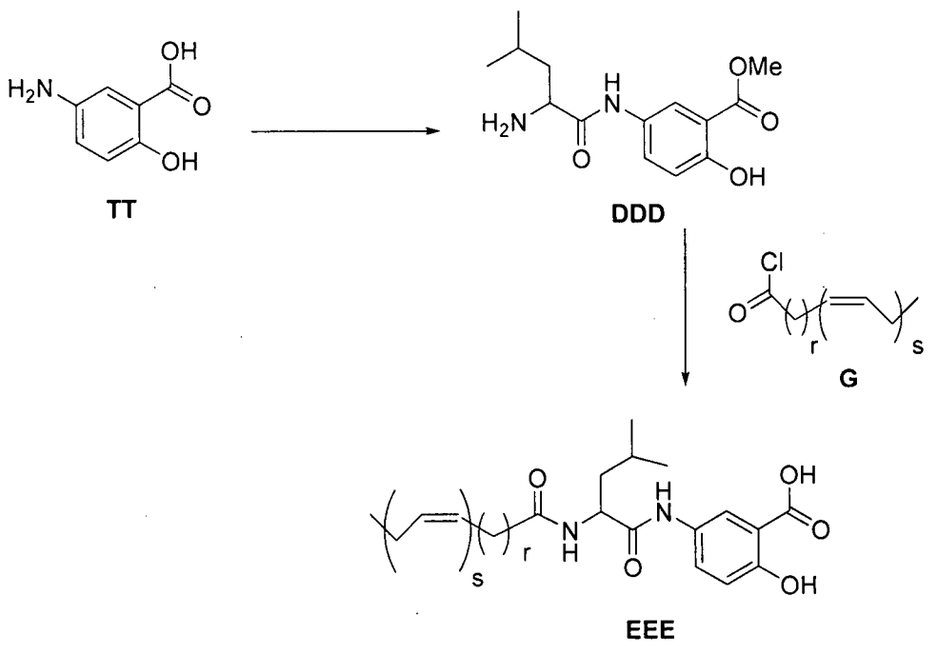
Esquema 17



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **III.**

[00468] El isocianuro **WW** se puede condensar con una etilendiamina enmascarada con monoamina **AAA**, el cual después del tratamiento con ácido, da el compuesto de urea sin enmascarar **BBB**. La activación del compuesto **BBB** con un reactivo de acoplamiento tal como por ejemplo DCC, CDI, o EDC y, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, *por ej.*, DMAP, seguido de la adición de un ácido graso de Fórmula **C** proporciona los compuestos de Fórmula **CCC.** El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry.* 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

Esquema 18



donde r y s son como se definieron para la Fórmula **III.**

[00469] El compuesto **TT** se puede esterificar en presencia de un catalizador ácido y un alcohol protector adecuado tal como, *por ej.*, metanol, seguido del acoplamiento a un aminoácido activado para dar el compuesto **DDD**. La condensación del compuesto amino **DDD** con un cloruro de ácido graso de Fórmula **G** proporciona los compuestos de Fórmula **EEE**. El éster puede desprotegerse utilizando los métodos que se divulgan en Greene, *et al. Protecting Groups in Organic Chemistry*. 4° ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

2. EJEMPLOS

[00470] La divulgación se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben ser considerados como limitantes de la presente divulgación, en el alcance o en el espíritu, a los procedimientos específicos que se describen en la presente. Debe entenderse que los ejemplos se proveen para ilustrar ciertas realizaciones y que no se pretende limitar, de manera alguna, el alcance de la divulgación. Debe entenderse, además, que se puede recurrir a otras realizaciones, modificaciones y equivalentes, las cuales podrían surgirle por si mismas a los expertos en la técnica, sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Efecto de Compuestos de la Invención ilustrativos, sobre la actividad inflamatoria en tejido adiposo de ratones.

[00471] La demostración de la capacidad de los Compuestos de la Invención ilustrativos para mediar las concentraciones de adiponectina sérica en un modelo de obesidad en roedores se observó utilizando los métodos que se describen en Itoh, M., *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007 27(9):1918–25. Ratones machos C57BL/6J ob/ob y los miembros de la camada de

tipo salvaje (TS) se obtienen de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los animales se alojan en jaulas individuales en un cuarto con control de temperatura, humedad y luz (ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad) y se les da acceso libre al agua y una dieta libre de carne de pescado (libre de carne de pescado F1 (Funabashi Farm, Chiba, Japón) suplementada con; 362 kcal/100 g, 4,4% de energía en forma de grasa).

[00472] A ratones ob/ob machos de seis semanas de vida y sus camadas TS se les otorga acceso irrestricto a la dieta libre de carne de pescado (grupo control) o la dieta libre de carne de pescado suplementada con 5% de EPA (p/p) (grupo tratado con EPA) durante 4 semanas (n = 10 a 14). En el protocolo de administración a corto plazo, los ratones ob/ob machos de 8 semanas de vida se tratan con el Compuesto de la Invención durante 2 semanas (n = 7 a 8). Todas las dietas se cambian todos los días y se sirven en comederos no metálicos para evitar la oxidación de los ácidos grasos. Al final de los experimentos, a los ratones se les practica la eutanasia después de una dieta de inanición de 5 horas bajo anestesia pentobarbital intraperitoneal (30 mg/kg). Las concentraciones en glucosa y suero sanguíneo de triglicéridos (TG) y ácido graso libre (FFA) se miden según se describe en Kouyama R, *et al.*, *Endocrinology,* 146: 3481–3489, 2005. Las concentraciones de salicilato y ácido graso en suero se miden mediante cromatografía gaseosa.

Ejemplo 2: Efectos in vivo de los Compuestos de la Invención en ratas Zucker fatty y ratones ob/ob

[00473] A ratas Zucker fa/fa machos de doce semanas de vida y a ratones ob/ob (lepob/ob) y ob/1 de ocho semanas de vida se les permite el acceso al alimento y al agua. Un Compuesto de la Invención (120 mg/kg/day) se dosifica por vía oral, mediante gavaje, una vez al día. Para las pruebas de tolerancia a la glucosa, se administra glucosa (2,0 g/kg) por gavaje oral (ratas) o inyección intraperitoneal (ratones) luego de un ayuno durante toda la noche. Las concentraciones de insulina en suero y glucosa en sangre se determinan durante las pruebas de tolerancia a la glucosa oral en ratas Zucker fa/fa o ratas fa/1. Para las pruebas de tolerancia a la insulina (2,0 U/kg) se inyecta por vía intraperitoneal después de un ayuno durante toda la noche. Las concentraciones de colesterol, triglicéridos, FFA de cadena larga y ALT se miden en los sueros de ratas Zucker fa/fa en ayunas.

Ejemplo 3: Efectos de los Compuestos de la Invención sobre la señalización de insulina en adipocitos 3T3–L1

[00474] Los adipocitos 3T3-L1 se dejan sin suero durante 16 horas y se tratan -o no- con 5 mM de aspirina durante 2 horas y con 6,0 nM de TNFα (20 min.) o con el inhibidor fosfatasa calyculin A (Axxora, San Diego, USA) (a 2,0 nM durante 30 min.), tal como se describe en

Yuan, M., *et al.*, *Science*, 293, 1673-1677, 2001. Después de una estimulación de 5 min. con 10 nM de insulina, las células se enfrían y se solubilizan, y las proteínas se inmunoprecipitan con anti-IR o anti-IRS1. Las proteínas se separan mediante SDS–PAGE y se identifican mediante la técnica de Western blot con anti-pY, anti-IR o anti-IRS1.

Ejemplo 4: Efectos de los Compuestos de la Invención sobre los niveles de IL-10 en adipocitos 3T3–L1

[00475] La producción de IL-10 en adipocitos 3T3-L1 se miden utilizando una modificación del método que se describe en Bradley *et al, Obesity* (2008) 16, 938–944. Los adipocitos 3T3-L1 totalmente diferenciados se dejan sin suero durante 18 horas en DMEM que conteniendo 0,2% de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos (BSA) y 0,1 mM de piruvato. Una reserva de 5 mM del compuesto de ensayo se prepara en 100% de etanol y luego se diluye 1:100 en 2% de BSA libre de ácidos grasos en DMEM (con 0,1 mM de piruvato), dando una solución de 50 μM del compuesto. El medio de inanición se elimina de las células y se reemplaza con la solución de 50 μM de compuesto en DMEM o vehículo (0,1% de etanol, 0,2% de BSA libre de ácidos grasos en DMEM con 0,1 mM de piruvato). El compuesto de ensayo o el vehículo se incuba con las células durante 48 horas. Posteriormente, el ARN se purifica a partir de las células y se transcribe por inversión al ADNc. Los niveles de mensaje de IL-10 se miden a continuación por PCR en tiempo real cuantitativo (Applied Biosystems Step-One) utilizando cebadores oligonucleotídicos específicos del gen y una sonda marcada con fluorescencia. Los niveles de IL–10 se normalizan al gen de mantenimiento GAPDH, el cual se midió utilizando el mismo método. Los niveles de IL-10 en las muestras tratadas con el Compuesto de la Invención se expresan como un aumento de veces sobre los niveles IL-10 en las muestras tratadas con el vehículo (**$p < 0,005$ por ensayo t de dos colas). Un gráfico de la muestra donde se observan los datos que se obtuvieron utilizando uno de los Compuestos de la Invención que se describieron anteriormente en el ejemplo 4, se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 5: Efectos de los Compuestos de la Invención en células Fao de hepatoma

[00476] Las células Fao se dejan sin suero durante 16 horas seguido de incubaciones de 2 horas a 37°C con 5 mM - 25mM de un Compuesto de la Invención de acuerdo con el método que se describe en Yuan, M., *et al.*, *Science*, 293, 1673–1677, 2001. Las células se estimulan a continuación en forma secuencial con 6,0 nM de mTNFα durante 20 min. y 10 nM de insulina durante 5 min. Las células se enfrían y se solubilizan y entonces las proteínas se inmunoprecipitan con anti–IR y se detectan mediante la técnica de Western blot utilizando anti-pY. La fosforilación se cuantifica mediante densitometría.

Ejemplo 6: Ensayo de liberación de TNFα en macrófagos RAW 264.7

[00477] La finalidad de este ensayo es medir la capacidad de las pequeñas moléculas para inhibir la secreción del TNFα en macrófagos cultivados estimulados con lipopolisacáridos (LPS). El tratamiento de los macrófagos con LPS activa las vías de las citoquinas inflamatorias, esencialmente a través del eje de señalización del TLR4-NFκB. Los Compuestos de la Invención inhiben la activación transcripcional del NFκB y, de este modo, disminuyen la producción y liberación de TNFα. La dexametasona, un potente agonista del receptor de glucocorticoides se utiliza como control positivo para la inhibición de la liberación del TNFα .

[00478] Día 1: Sembrar macrófagos RAW 264.7 en placas de cultivo de 96 pocillos. Eliminar el medio de cultivo de las células RAW 264.7 que se desarrollan en un matraz de cultivo de tejido de 75 mm^2 (las células deben estar a ~70% de confluencia) y agregar 10 ml de medio de desarrollo completo entibiado (DMEM + 10% de + 1X pen/paso). Las células se raspan en suspensión utilizando un raspador estéril y se homogenizan pipeteando hacia arriba y hacia abajo con una pipeta serológica de 10 ml. La concentración celular se determina utilizando un hematocitómetro clínico. A continuación las células se diluyen hasta 150.000 células por ml en el medio de cultivo. Las células diluidas se transfieren a continuación a un reservorio de reactivo estéril y 100 µl de suspensión celular se pipetean dentro de cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos utilizando una pipeta de múltiples canales (15.000 células/pocillo). A continuación las placas se incuban a 37°C en condiciones normales para el desarrollo del cultivo tisular (37°C, cámara de CO_2 humidificada).

[00479] Día 2: Se prepara la placa de muestra del compuesto de ensayo. Los compuestos a ensayar se preparan en medios de cultivo. Los compuestos se administran al medio a partir de reservas 1000X en 100% de DMSO (*por ej.* para una concentración final de 10 µM del compuesto de ensayo, proporcionar 2 µl del compuesto de ensayo 10 mM a 2 ml de medio). Al menos 150 µl de compuesto 1x en el medio se agrega a una placa de muestra de 96 pocillos. Nota: los pocillos perimetrales de la placa de 96 pocillos no se utilizan para evitar los efectos de los bordes. Doce pocillos de muestra se preparan con el medio más DMSO 0,1% (estas muestras servirán como controles del vehículo; estimuladas y no estimuladas con LPS. Se utiliza 10 µM de dexametasona como control positivo). Las placas de cultivo se devuelven a continuación al incubador de desarrollo durante 2 horas. Las células se estimulan posteriormente agregando 25 µl de LPS 50 ng/ml a cada pocillo (salvo los 6 pocillos de control del vehículo no estimulados: concentración final de LPS 10 ng/ml. Las placas se devuelven al incubador de desarrollo durante 3 horas. Después, se eliminan 100 µl de sobrenadante del medio y se transfieren a una placa de muestra con base en forma de v de 96 pocillos. La placa de sobrenadante del medio se centrifuga durante 5 minutos a 1000 rpm en una centrífuga oscilante, peletizando cualquier desperdicio celular que pudiera quedar en el sobrenadante. Se eliminan 80

µl de sobrenadante de la placa de la muestra y se transfieren a una placa de muestra con base en forma de v de 96 pocillos fresca. La viabilidad celular se mide utilizando el kit Celltiter-glo. Al medir la viabilidad celular, los efectos de un compuesto dado sobre la secreción del TNFα pueden determinar si los efectos se deben a la citotoxicidad o a la verdadera inhibición de la señalización inflamatoria. Agregar 100 µl del reactivo Celltiter-glo a cada pocillo de la placa de cultivo celular y, posteriormente, medir la señal de luminiscencia (CPS) de la placa utilizando el lector de placa Victor 5 (lectura de 0,3 segundos; 60 segundos de agitación antes de la lectura de la placa). La viabilidad celular de un compuesto dado a una concentración determinada se computa de la siguiente forma:

Viabilidad celular = Muestra CPS/(controles no estimulados con CPS promedio)*100

[00480] Utilizar por pocillo 20 µl del sobrenadante del medio para el ELISA del TNFα. Seguir el protocolo del fabricante Invitrogen/Biosource para el ELISA del TNFα de ratón. El desarrollo del cromógeno se lleva a cabo típicamente durante 20 a 30 minutos según se describe en el protocolo del fabricante. Después de la adición de una solución de terminación, medir la OD 450 nm utilizando el lector de placa Victor 5 (0,1 segundo/barrido de pocillo). Determinar el porcentaje de control de la secreción del TNFα. La siguiente Fórmula se utiliza para determinar el porcentaje de control de la secreción del TNFα :

$$\frac{100 \text{ X (Muestra X de OD 450 nm) – (controles del vehículo no estimulado de OD 450 nm promedio)}}{\text{(Controles del vehículo estimulado con LPS de OD 450 nm promedio) – (controles del vehículo sin estimular de OD 450 nm promedio)}}$$

[00481] Para cada compuesto de ensayo, el porcentaje de control de la secreción de TNFα se puede graficar en función de la concentración del compuesto utilizando una ecuación de ajuste de la curva de dosis -respuesta de cuatro parámetros (XLFIT Modelo # 205):

ajuste = (A+((B–A)/(1+((C/x)^D))))

inv = (C/((((B–A)/(y–A))–1)^(1/D)))

res = (y–fit)

[00482] Para los compuestos que originan más del 50% de inhibición de la secreción del TNFα, se determinó la IC_{50} (concentración del compuesto que origina el 50% de inhibición de la secreción del TNFα). Un gráfico de muestra donde se observan los datos que se obtuvieron utilizando uno de los Compuestos de la Invención en el procedimiento que se describió anteriormente en el ejemplo 6, se muestra en la Figura 2.

[00483] Como se observa en la figura 2, el salicilato solo, el ácido graso solo y la combinación simple del salicilato y el ácido graso administrados juntos, no inhiben

apreciablemente la producción del TNFα. En contraste, el Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos inhibe de manera significativa la producción del TNFα.. Esto muestra que el Salicilato Acetilado con Ácido grasos es la especie responsable de la inhibición de la producción de TNFα y no los componentes individuales solos o en combinación simple.

[00484] Una tabla de muestra donde se observan los datos obtenidos utilizando Compuestos de la Invención adicionales en el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 6, se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de compuesto	Secreción de TNF, IC_{50} uM
Ia-1	69.2
III-1	145.6
Ic-1	NT
31	15.0
5ASA	>100
32	NT
DHA	>100
III-6	65.3
I-1	24,4% de inhibición a 6,2 uM

Ejemplo 7: Efectos in vivo de los Compuestos de la Invención en un modelo de ratón de TNFα con desafío de LPS.

[00485] Para medir los efectos de los compuestos sobre la secreción del TNFα *in vivo*, ratones machos Swiss Webster (n = 10 animales por grupo) se dosifican mediante gavaje oral con cada compuesto de ensayo. Todos los compuestos se formulan en una solución acuosa de 0,5% de carboximetilcelulosa y 0,05% de TWEEN-80 (vehículo). Una hora después de la dosificación del compuesto, los animales se tratan con 0,2 mg/kg de LPS (lipopolisacárido) mediante inyección intraperitoneal (IP). Noventa minutos después del desafío con LPS, los ratones se anestesian y se sangran mediante punción cardiaca en tubos separadores de suero (con heparina de sodio). Las hemorragias se dejan coagular a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación los tubos se centrifugan durante 20 minutos a 2000 xg. El suero se cosecha de los tubos (100-150 µl por animal) y se congela a -70°C. Los niveles de TNFα en suero se miden utilizando los kits de ELISA para TNFα disponibles en el comercio. (*$p < 0,05$ utilizando un ensayo t de dos colas). Un gráfico de muestra donde se observan los datos que se obtuvieron mediante la utilización de algunos de los Compuestos de la Invención en el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 7 se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 8: Efectos de los Compuestos de la Invención sobre los niveles de NFκB en macrófagos RAW 264.7

[00486] Células RAW 264.7 transfectadas con un indicador de luciferasa accionado por NFκB se plaquean en placas de 96 pocillos. Las células se tratan con vehículo (0,1% de etanol) o con los compuestos a ensayar durante 2 horas. Como control positivo para la inhibición de la señalización del NFκB 6 posillos se tratan con dexametasona 10 μM. A continuación las células se desafían con 200 ng/ml de LPS durante 3 horas, en presencia de los compuestos a ensayar. Un subconjunto de pocillos tratados con el vehículo deben quedar sin estimulación con LPS para determinar la señal de piso del ensayo. La actividad de luciferasa accionada por NFκB se desarrolla mediante la adición del kit de luciferasa BriteLite (Perkin-Elmer) y se mide utilizando un lector de placa Victor V. La actividad de NFκB (actividad de luciferasa) para cada tratamiento se normalizó a los pocillos de vehículo tratados con LPS (% de respuesta de NFκB). Se utilizó AlamarBlue para monitorear la viabilidad celular a fin de asegurarse de que la inhibición de la señal de luciferasa no fuera el resultado de la toxicidad del compuesto.

[00487] Una tabla de muestra donde se observan los datos obtenidos mediante Compuestos de la Invención adicionales en el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 8, se muestra en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Número de compuesto	Actividad inhibidora de NFκB, IC_{50} μM
Ia-1	–
III-1	++++
3	+++
Ic-1	–
31	++++
32	–
III-6	++
I-1	++++
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	++++
14	++++
15	+++
16	–
17	++
18	–
19	–
20	–
21	–
22	+++
23	–
24	++
5-ASA	–
DHA	–
DHA + SA	–
SA	–

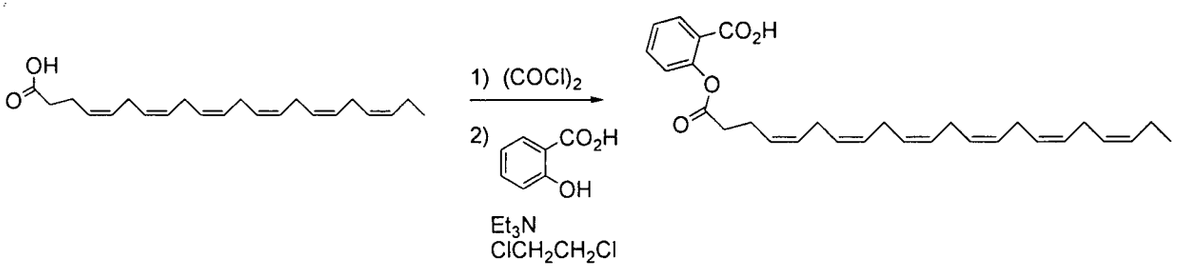
A – indica que el compuesto no mostró actividad inhibidora. A + indica que el compuesto mostró actividad inhibidora. Un mayor número de "+" indica un mayor nivel de actividad inhibidora.

Compuestos

[00488] Los siguientes ejemplos no limitantes de compuestos son útiles para ilustrar otras realizaciones de los Compuestos de la Invención. Debe entenderse, además, que cualquiera de

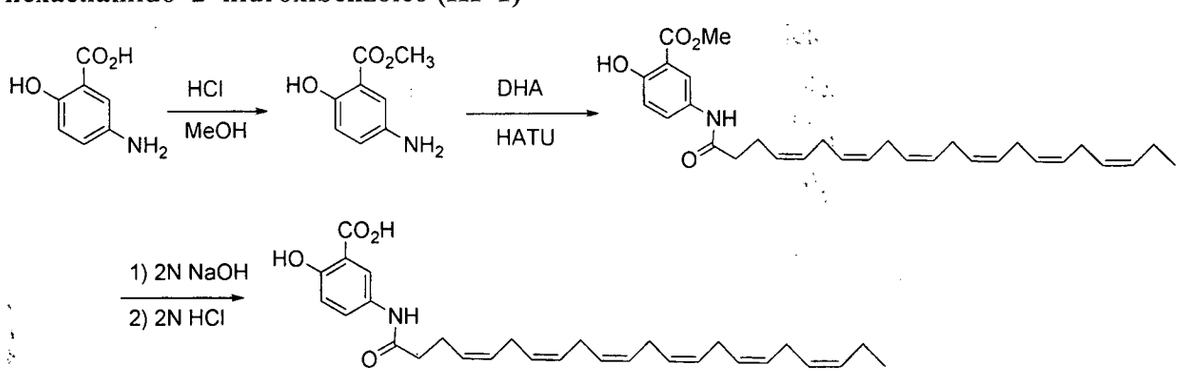
las realizaciones mencionadas en la sección de Ejemplos son realizaciones de los Compuestos de la Invención, y, como tal, son adecuadas para su uso en los métodos y las composiciones que se describieron anteriormente.

Ejemplo 9: Preparación del ácido 2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi)benzoico (Ia–1)



[00489] A una mezcla de DHA (6,0 g, 18,3 mmoles) en dicloroetano (30 ml) y DMF (0,05 ml) se le agregó lentamente cloruro de oxalilo (5,0 ml, 56,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 2 horas) y se concentró a presión reducida para obtener DHA-Cl en forma de un líquido de color amarillo. A una mezcla de ácido salicílico (3,78 g, 27,4 mmoles) y NEt_3 (3,80 ml, 27,5 mmoles) en dicloroetano (35 ml) a 0 °C, se le agregó lentamente el DHA-Cl en dicloroetano (35 ml). La mezcla de reacción se agitó (TA, 16 horas), se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de sílica (PE-EtOAc, 19:1) para dar el ácido 2–(docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi)benzoico (5,83 g, 71%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{29}H_{36}O_4$ = 448,59; encontrada: $[M-H]^+$ = 447,7.

Ejemplo 10: Preparación del ácido 5–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–2–hidroxibenzoico (III–1)



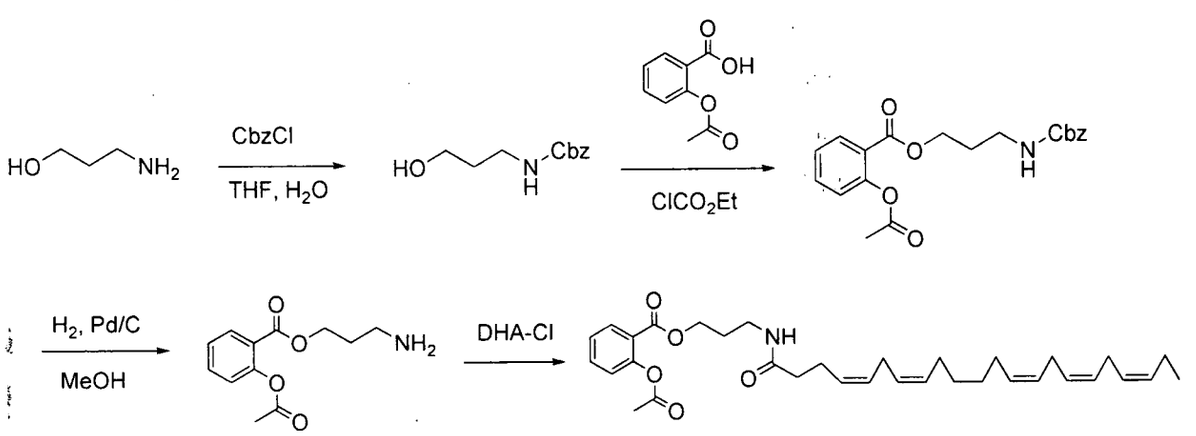
[00490] A una solución de HCl saturado en CH_3OH (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó lentamente ácido 5–amino–2–hidroxibenzoico (2 g, 13,06 mmoles). La mezcla resultante se agitó a (TA, 16 horas) y a continuación se calentó (reflujo, 24 horas). La mezcla se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró

bajo presión reducida para obtener 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo, en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,72 g, 78,5%). Masa calculada para $C_8H_9NO_3$ = 167,16; encontrada: $[M+H]^+$ = 168,2.

[00491] A una mezcla de 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo (52,9 mg, 0,317 mmoles), DHA(100 mg, 0,305 mmoles) y Et_3N (61,7mg ,0,61 mmoles) en CH_3CN (2 ml) se le agregó HATU (120 mg, 0,260 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 4,5 horas). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1N, agua, $NaHCO_3$ 5% , agua, y se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc : PE , 1:10 a 2:3) para obtener 5–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–2–hidroxibenzoato de metilo **(3)** en forma de un aceite de color amarillo claro (104,5 mg, 72,1%). Masa calculada para $C_{30}H_{39}NO_4$ = 477,63; encontrada: $[M+H]^+$ = 478,5.

[00492] Una mezcla de 5–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–2–hidroxibenzoato de metilo (0,1g, 0,2 mmoles) en NaOH 2N (5 ml) y CH_3OH (2,5 ml) se agitó (50 °C, 24 horas). La mezcla se enfrió y se acidificó hasta pH 1 con HCl acuoso 2N y, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílica (CH_2Cl_2-EtOAc , 20:1 a 1:1) para obtener el ácido 5–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–2–hidroxibenzoico en forma de un sólido de color blanco (90,4 mg, rendimiento: 90%). Masa calculada para $C_{29}H_{37}NO_4$ = 463,61; encontrada: $[M+H]^+$ = 464,3.

Ejemplo 11: Preparación de 3–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropil 2–acetoxibenzoato (Ic–1)



[00493] A una mezcla de 3–aminopropan–1–ol (5,0 g, 67 mmoles), Na_2CO_3 (8,8 g, 83 mmoles) en THF (40 mL) y H_2O (130 mL) a 0 °C, se le agregó Cbz-Cl (14,8 g, 87 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 1 hora). Se agregaron agua (500 ml) y CH_2Cl_2 (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida.

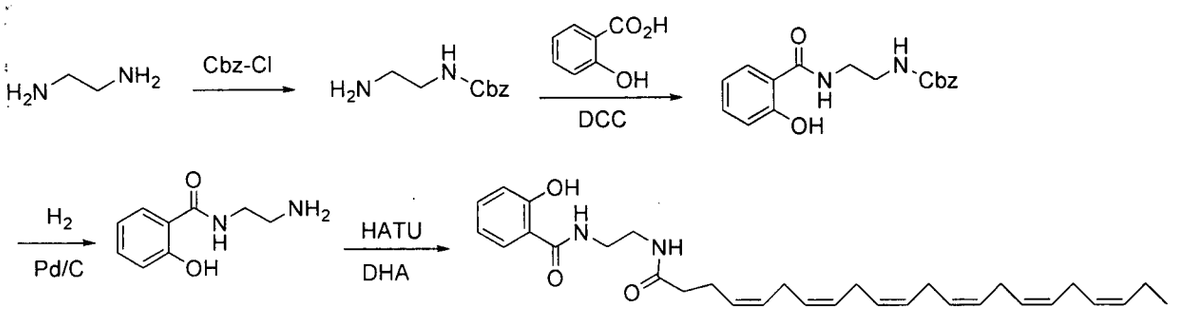
El residuo se purificó por cromatografía de sílica (PE:EA, 5:1) para obtener 3–hidroxipropilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (12,6 g, 90,5%).

[00494] A una solución del ácido 2–acetoxibenzoico (2,0 g, 11,1 mmoles) y trietilamina (1,8 ml, 11,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0 °, se le agregó lentamente $ClCO_2Et$ (1,1 ml, 167 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (0°C, 2 horas) y se filtró. El filtrado se agregó a una solución de 3–hidroxipropilcarbamato de bencilo (2,1 g, 10,0 mmoles) y trietilamina (15 ml) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla de reacción se agitó (TA, 4 horas) y se templó con H_2O (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1M, Na_2CO_3 saturado (30 ml) y H_2O (50 ml). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de sílica, (PE-EtOAc, 5:1) para obtener 3–(benciloxicarbonilamino)propil 2–acetoxibenzoato (2,0 g, 54%) en forma de aceite incoloro. Masa calculada para $C_{20}H_{21}NO6_4$ = 371,38; encontrada: $[M+H]^+$ = 372,3.

[00495] Una mezcla de 3–(benciloxicarbonilamino)propil 2–acetoxibenzoato (2,0 g, 5,4 mmoles), Pd/C 10% (0,2 g) y CH_3OH (50 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación por cromatografía de sílica dio 3–aminopropil 2–acetoxibenzoato en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{12}H_{15}NO_4$ = 237,25; encontrada: $[M+H]^+$ = 238,3.

[00496] A una solución de DHA (500 mg, 1,52 mmoles) en $ClCH_2CH_2Cl$ (10 ml) y una gota de DMF a 0°C se le agregó, lentamente, cloruro de oxalilo (0,3 mL, 3,42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 2 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con tolueno (5 ml) y el solvente se eliminó bajo presión reducida, para obtener el cloruro de ácido DHA en forma de un líquido de color amarillo. A una solución de 3–aminopropil 2–acetoxibenzoato (360 mg, 1,52 mmoles) y NEt_3 (0,36 g, 3,56 mmoles) en $ClCH_2CH_2Cl$ (10 ml) a 0°C, se le agregó una solución cloruro de ácido DHA en $ClCH_2CH_2Cl$. La mezcla de reacción se agitó (0 °C, 2 horas, a continuación se entibió hasta temperatura ambiente, 12 horas). Mediante la purificación por cromatografía de sílica se obtuvo 3–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamidopropil 2–acetoxibenzoato. Masa calculada para $C_{34}H_{45}NO_5$ = 547,72; encontrada: $[M+H]^+$ = 548,3.

Ejemplo 12: Preparación de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxibenzamida (31)



[00497] Se disuelve etilendiamina (1,0 g, 16,7 mmoles) en agua (3,0 ml) conteniendo verde de bromoaresal como indicador. Se agregó ácido metano sulfónico (2,8 g, 31 mmoles) en agua (3,0 ml), hasta que apenas se obtiene una transición de color azul a amarillo pálido. La solución se diluyó con etanol (8,0 ml) y se agitó vigorosamente. A la mezcla se le agregó solución de Cbz-Cl (2,8 g, 16,7 mmoles) en dimetoxietano (4 ml) y 50% p/v de AcOK acuoso (10 ml) a 20 °C, de manera simultánea, para mantener el color amarillo pálido-verde del indicador. Luego de completadas las adiciones, se agitó la mezcla (TA, 1 hora) y se concentró, a baja temperatura bajo vacío, para eliminar los volátiles. El residuo se agitó con agua (20 ml) y se filtró. A continuación, el filtrado se lavó con tolueno (3 x 50 ml), se basificó con exceso de NaOH acuoso 40% y se extrajo con tolueno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 2–aminoetilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (1,65 g, 51%). Masa calculada para $C_{10}H_{14}N_2O_2$ = 194,23; encontrada: $[M-H]^+$ = 193,3.

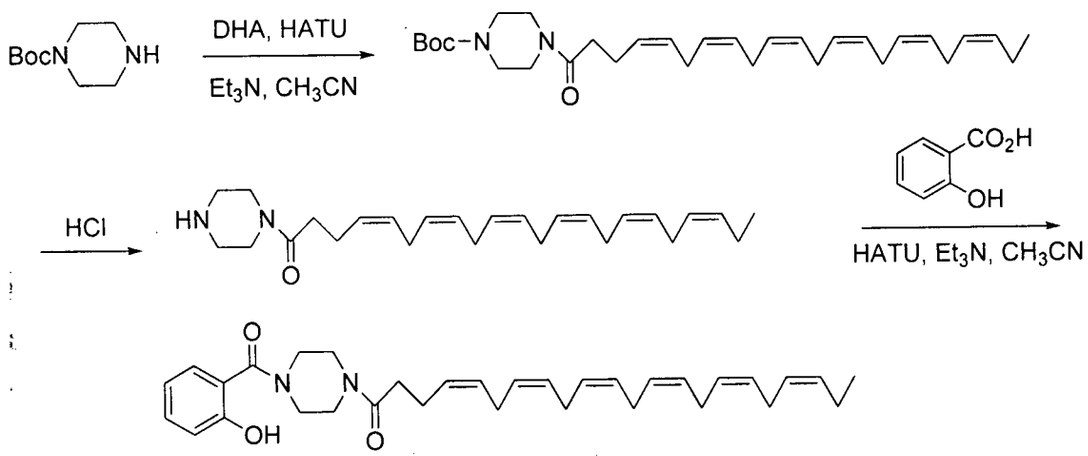
[00498] A una mezcla de 2–aminoetilcarbamato de bencilo (1,65 g, 8,5 mmoles), imidazol (0,58 g, 8,5 mmoles) y ácido salicílico (1,73 g, 8,5 mmoles) en acetato de etilo (30 ml) se le agregó una solución de DCC (1,75 g, 8,5 mmoles) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se filtró. La solución se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc:PE , 0–50%) para obtener 2–(2–hidroxibenzamido)etilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (1,84 g, 66%). Masa calculada para $C_{17}H_{18}N_2O_4$ = 314,34; encontrada: $[M+H]^+$ = 315,2.

[00499] Una mezcla de 2–(2–hidroxibenzamido)etilcarbamato de bencilo 1,84 g, 5,86 mmoles) y Pd/C (0,18 g) en MeOH (30 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 (16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc-MeOH-NH_3OH (5:1:0.01) para obtener N–2–(aminoetil)–2–hidroxibenzamida en forma de un polvo de color blanco (0,68 g, 65%). Masa calculada para $C_9H_{12}N_2O_2$ = 180,20; encontrada: $[M+H]^+$ = 181,2.

[00500] A una mezcla de N–2–(aminoetil)–2–hidroxibenzamida (58 mg, 0,32 mmoles), DHA(100mg , 0,3 mmoles) y Et_3N (0,1ml , 0,7 mmoles) en CH_3CN (2 ml) se agregó HATU

(115mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 24 horas) y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con salmuera (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M, salmuera, $NaHCO_3$ 5% y salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc:PE, 1:1) para obtener el ácido N–2–(docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxibenzamida (94 mg, 64%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{31}H_{42}N_2O_3$ = 490,68; encontrada: $[M+H]^+$ = 491,4.

Ejemplo 13: Preparación de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–1–(4–(2–hidroxibenzoil)piperazin–1–il)docosa–4,7,10,13,16,19–hexaen–1–ona (32)

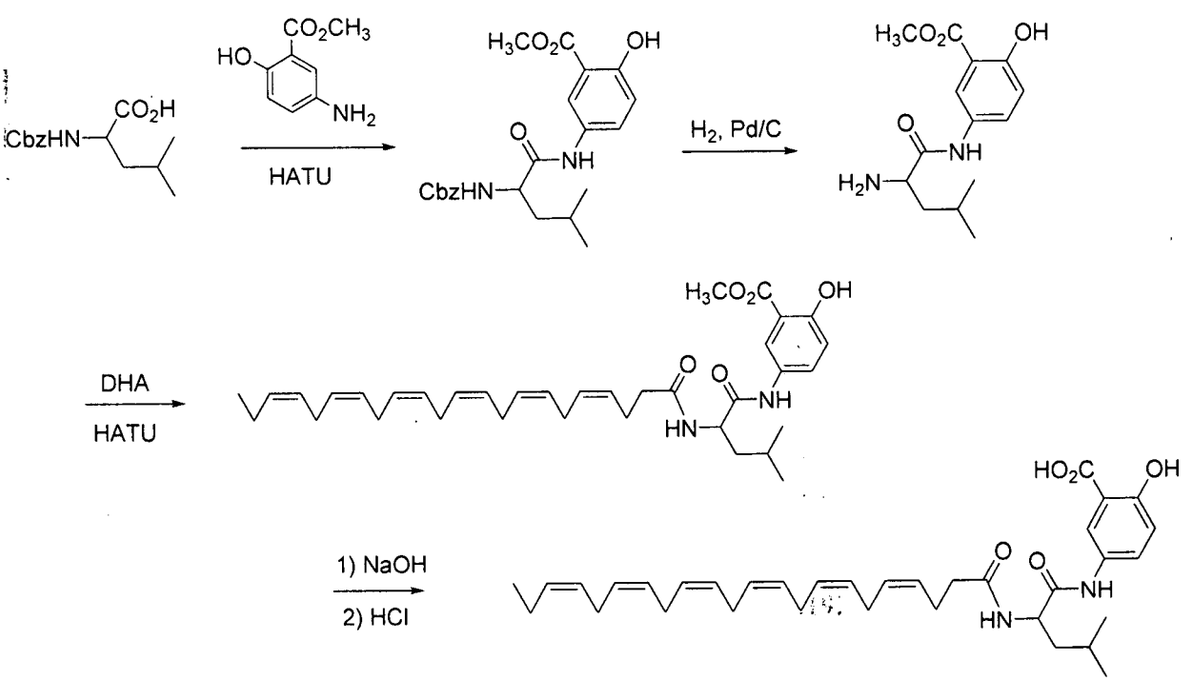


[00501] A una mezcla de *tert* –butilpiperazin–1–carboxilato (0,57 g, 3,05 mmoles), DHA (1 g, 3,05 mmoles) y Et_3N (0,61 g ,6,1 mmoles) en CH_3CN (20 ml) se le agregó HATU (1,16 g, 3,05 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl acuoso 1N, agua, $NaHCO_3$ 5% y agua, y se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EA-PE , 1:10 a 1:1), para obtener *tert* –butil 4–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenoilpiperazin–1–carboxilato (1,5 g, 99%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{31}H_{48}N_2O_3$ = 496,72; encontrada: $[M+H]^+$ = 497,6.

[00502] A una mezcla de *tert* –butil 4–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenoilpiperazin–1–carboxilato (1,5 g, 3 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C, se le agregó CF_3CO_2H (7 m, 91 mmoles), La solución de mezcla se agitó (0 °C, 2 horas) y a continuación se le agregó Na_2CO_3 10% para ajustar el pH = 10. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (CH_2Cl_2: CH_3OH, 20:1) para obtener 1–(piperazin–1–il)docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaen–1–ona (1,17 g, 97,5%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{26}H_{40}N_2O$ = 396,61; encontrada: $[M+H]^+$ = 396,7, 398,2.

[00503] A una mezcla de 1–(piperazin–1–il)docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaen–1–ona (1,17 g, 2,95 mmoles), ácido salicílico (0,61 g , 4,43 mmoles) y Et_3N (0,89 g ,8,85 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se le agregó HATU (1,68 g ,4,43 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl 1N acuoso, agua, $NaHCO_3$ 5% y agua, y se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del producto bruto por HPLC preparativo dio 1–(4–(2–hidroxibenzoil)piperazin–1–il)docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaen–1–ona (300 mg, 19,6%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{33}H_{44}N_2O_3$ = 516,71; encontrada: $[M+H]^+$ 517,6.

Ejemplo 14: Preparación del ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoico (III–6)



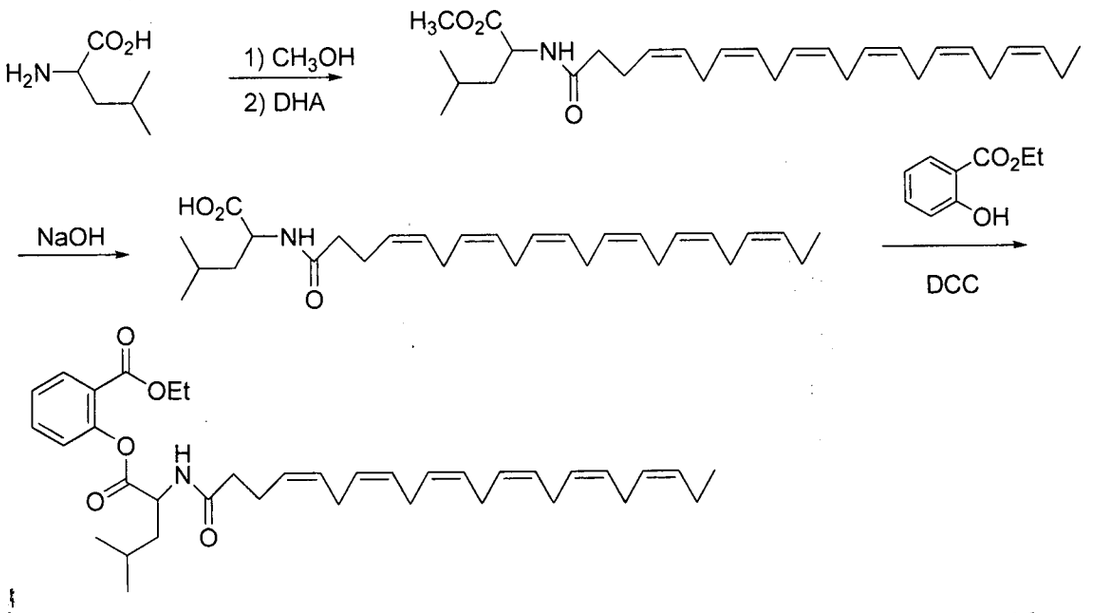
[00504] Una mezcla del ácido 2–(benciloxicarbonilamino)–4–metilpentanoico (1g, 3,8 mmoles), 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo (0,66 g, 3,95 mmoles) y Et_3N (0,76 g, 7,6 mmoles) se disolvieron en CH_3CN (10 ml) y se le agregó HATU (1,503 g, 3,95 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas). El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó salmuera (50 ml) al residuo resultante y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl acuoso 2N (3 x 50 ml), salmuera (50mL), $NaHCO_3$ 5% (50 ml × 3), salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica sobre (CH_2Cl_2) para obtener 5–(2–(benciloxicarbonilamino)–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,81 g, 51,8%).

[00505] La mezcla de 5–(2–(benciloxicarbonilamino)–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo (0,81 g, 1,9 mmoles) y 0,1g de Pd/C en MeOH (15 ml) se agitó bajo H_2 (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (MeOH/DCM, 0 a 5%)) para obtener 5–(2–amino–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,53g, 90%). Masa calculada para $C_{14}H_{20}N_2O_4$ = 280,32; encontrada: $[M+H]^+$ = 281,2.

[00506] A una solución de 5–(2–amino–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo (85 mg, 0,30 mmoles), DHA(100 mg ,0,30 mmoles) y Et_3N (0,1ml , 0,71 mmoles) en CH_3CN (2 ml), se le agregó HATU (114mg, 0,30 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M (20 ml), salmuera (20 ml), NaHCO3 acuoso al 5% (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc/DCM, 0 hasta 10%), para obtener 5–(2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro. (155mg, 87%). Masa calculada para $C_{36}H_{50}N_2O_5$ = 590,79; encontrada: $[M+H]^+$ = 591,6.

[00507] A una solución de 5–(2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoato de metilo (155mg, 0,26 mmoles) en MeOH (3 ml) se le agregó NaOH 2M (5 ml). La mezcla se calentó (45–50 °C, 16 horas) y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó HCl 2M, gota a gota, para ajustar hasta pH = 1. La mezcla se extrajo a continuación mediante EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (MeOH/DCM, 0 hasta 10%) para obtener el ácido 5–(2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoico en forma de un aceite de color amarillo claro (92 mg, 61%). Masa calculada para $C_{35}H_{48}N_2O_5$ = 576,77; encontrada: $[M+H]^+$ = 577,3.

Ejemplo 15: Preparación de 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoíloxi)benzoato de etilo (I–1)



[00508] El ácido 2–amino–4–metilpentanoico (5,0g, 38,2 mmoles) se agregó lentamente a HCl sat./MeOH (50 ml). La mezcla se agitó (TA, 5 horas) y, a continuación, se calentó hasta reflujo (16 horas). Después de la reacción, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y a continuación se agregó $NaHCO_3$ para ajustar hasta pH = 7. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para obtener 2-amino–4–metilpentanoato de metilo en forma de un líquido incoloro (5,3 g, 96%). Masa calculada para $C_7H_{15}NO_2$ = 145,20; encontrada: $[M+H]^+$ = 145,9. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

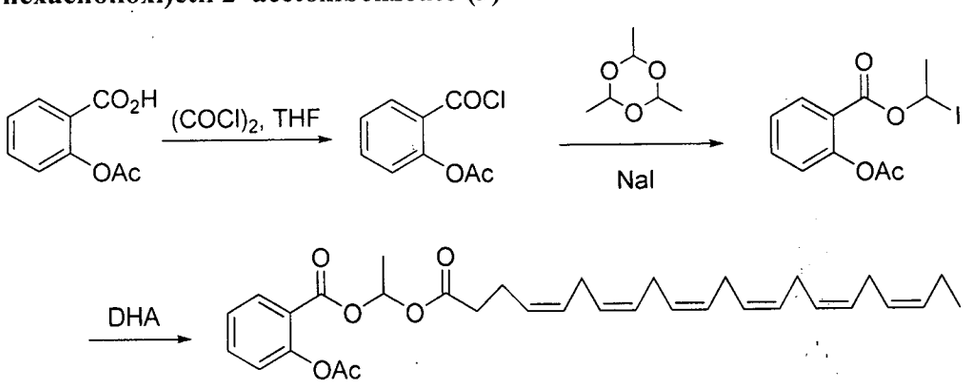
[00509] A una solución de 2–amino–4–metilpentanoato de metilo (250 mg, 1,6 mmoles), DHA (510 mg, 1,5 mmoles) y Et_3N (0,42 ml, 3 mmoles) en CH_3CN (2 ml) a temperatura , se le agregó HATU (570 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1M de HCl (50 ml), salmuera (50 ml), 5% de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílica (EtOAc/DCM, 0–25%) para obtenér 2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanoato de metilo (0,61 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{29}H_{45}NO_3$ = 455,67; encontrada: $[M+H]^+$ = 456,2.

[00510] A una solución de 2–(2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanoato de metilo (610 mg, 1,34 mmoles) en MeOH (15 ml), se le agregó NaOH 2M (30 ml). La mezcla de reacción se calentó (50°C, 16 h), se enfrió (TA) y se acidificó con HCl 2M hasta pH = 1. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílica (MeOH:DCM, 0–10%), para obtener el ácido 2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanoico (0,51 g, 89%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{28}H_{43}NO_3$ = 441,65; encontrada: $[M+H]^+$ = 442,1.

[00511] A una solución del ácido 2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanoico (50 mg, 0,11 mmoles) y 2–hidroxibenzoato de etilo (19 mg, 0,11 mmoles) en CH_3CN/THF (1:1, 0,5 ml) a –10 °C, se le agregó DCC (12 mg, 0,11 mmoles) y DMAP (1 mg). La mezcla se agitó (TA, 16 horas), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc/DCM, 0–20%) para obtener 5–(2–docosa–4, 7, 10, 13, 16, 19–hexaenamido–4–metilpentanoiloxi)benzoato de etilo (40 mg, 67%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{37}H_{51}NO_5$ = 589,80; encontrada: $[M+H]^+$ = 590,4.

Ejemplo 16: Preparación de 1–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi)etil 2–acetoxibenzoato (9)



[00512] A una solución del compuesto ácido 2–acetoxibenzoico (1,0 g, 5,5 mmoles) en THF (30 ml), se le agregó $(COCl)_2$ (0,8 ml, 9,1 mmoles) a 0°C. La mezcla se calentó (reflujo, 1,5 horas) y se concentró bajo presión reducida para obtener acetato de 2–(clorocarbonil)fenilo.

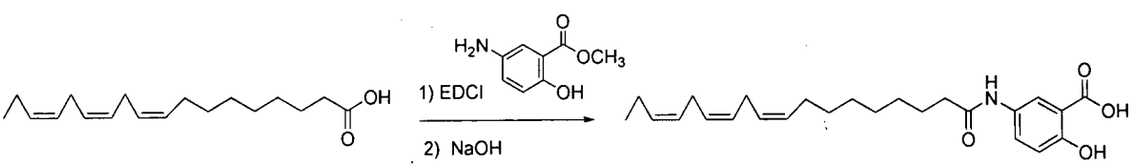
[00513] A una mezcla de 2,4,6–trimetil–1,3,5–trioxano (245 mg, 1,85 mmoles) y NaI (0,972 g, 6,48 mmoles) en DCM (15 ml), se le agregó una solución de acetato de 2–(clorocarbonil)fenilo en DCM (5 ml, 0°C). La mezcla resultante se agitó (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílica (EtOAc-PE , 0–10%), para obtener 1–yodoetil 2–acetoxibenzoato (0,75 g, 40%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00514] A una solución de DHA (0,1 g, 0,3 mmoles) en CH_3CN (1 ml) se le agregó K_2CO_3 (41,4 mg, 0,3 mmoles) seguido de Bu_4NBr (96,6 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 0,5 hora) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó 1–yodoetil 2–acetoxibenzoato (0,1 g, 0,3 mmoles) y la mezcla se agitó (TA, 16 horas). La mezcla se filtró, se lavó con salmuera y se

264

concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica (PE-EtOAc, 20:1–15:1) para obtener el ácido 1–(docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi)etil 2–acetoxibenzoato (85,3 mg, 53,3%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{33}H_{42}O_6$ = 534,68; experimental: $[M+Na]^+$ = 557,2.

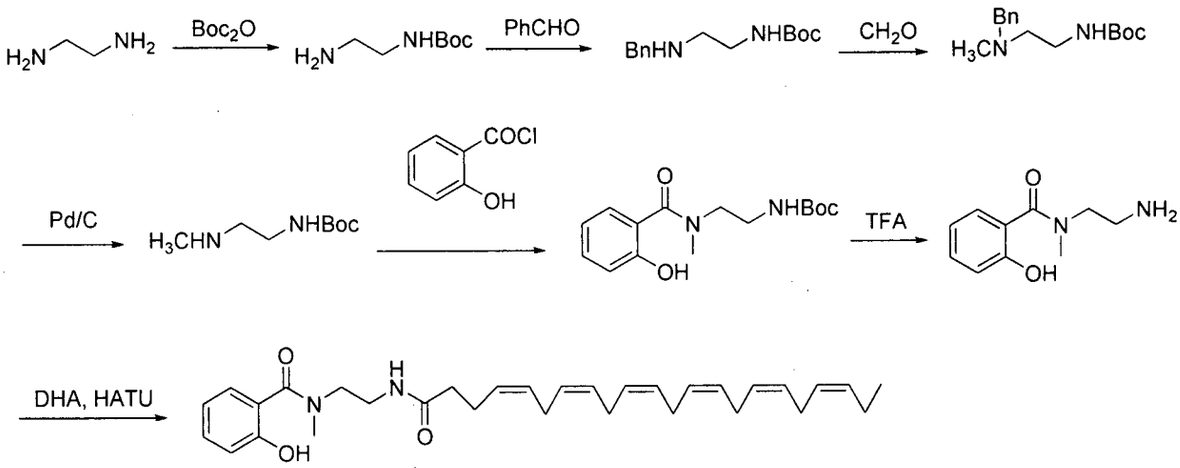
Ejemplo 17: Preparación del ácido 2–hidroxi–5–(9Z,12Z,15Z)–octadeca–9,12,15–trienamidobenzoico (III-7)



[00515] A una solución del ácido (9Z,12Z,15Z)–octadeca–9,12,15–trienoico (1,66 g, 5,98 mmoles) y 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo (1 g, 5,98 mmoles) en cloruro de metileno (100 mL), se le agregó clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (1,16 g, 6,0 mmoles) y dimetilaminopiridina (100 mg). La mezcla se agitó en N_2 (14 horas) y, a continuación, se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 3N, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró, para obtener 2,0 gramos de la amida correspondiente.

[00516] A la amida se le agregó NaOH 2N (100 ml) y metanol (100 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 40 °C para, luego de 12 horas, agregarle 500 mg adicionales de NaOH y agitar la mezcla a 40 °C (12 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto ácido 2–hidroxi–5–(9Z,12Z,15Z)–octadeca–9,12,15–trienamidobenzoico(1,5 mg, 61%). Masa calculada para $C_{25}H_{35}NO_4$ = 413,55; encontrada: $[M-H]^+$ = 412,3.

Ejemplo 18: Preparación de N–(2–(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxi–N–metilbenzamida (11)



[00517] A una solución de etilendiamina (20 ml, 0,28 moles) en $CHCl_3$ (300 ml) a 0 °C se le agregó, lentamente, una solución de Boc_2O (6,2 g, 0,028 moles) en $CHCl_3$ (150 ml). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se filtró y se lavó con salmuera (6 x 100 ml) y agua (100 ml). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida, para obtener *tert*–butil 2–aminoetilcarbamato (3,7 g, 78%) en forma de un aceite incoloro.

[00518] A una solución de *tert*–butil 2–aminoetilcarbamato (3,7 g, 22,3 mmoles), benzaldehído (2,36 g, 22,3 mmoles) y $MgSO_4$ (1,33 g) en 1,2–dicloroetano (300 mL) y Et_3N (3,1mL, 22,3 mmoles) a TA, se le agregó $NaHB(AcO)_3$. La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se filtró. La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílica, eluyendo con MeOH-DCM (0–10%) para obtener *tert*–butil 2–(bencilamino)etilcarbamato (1,4 g, 23%). Masa calculada para $C_{14}H_{22}N_2O_2$ = 250,34; encontrada: $[M+H]^+$ = 251,3.

[00519] A una mezcla de *tert*–butil 2–(bencilamino)etilcarbamato,(2,8 g, 11,2 mmoles) y 37% de CH_2O acuoso (1,0 mL, 11,2 mmoles) en 1,2–dicloroetano (35 ml) a temperatura ambiente, se le agregó $NaHB(AcO)_3$ (3,7 g, 11,2 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas), se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con EA (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida, para obtener *tert*–butil 2–(bencil(metil)amino)etilcarbamato (1,38 g, 46,8%). ^{1}HRMN (CDCl3): δ7,25 (m, 5H, CH), 3,5 (s, 2H, CH_2), 3,3 (m, 2H, CH_2), 2,48 (m, 2H, CH_2), 2,2 (s, 3H, CH_3), 1,4 (s, 9H, CH_3).

[00520] Una mezcla de *tert*–butil 2–(bencil(metil)amino)etilcarbamato (1,20 g, 4,54 mmoles, Pd/C 10% (0,90 g) y MeOH (60 ml), se agitó bajo atmósfera de H_2 (0,8 MPa, TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica gel, eluyendo con NH_3 saturado en MeOH-DCM (0–10%), para

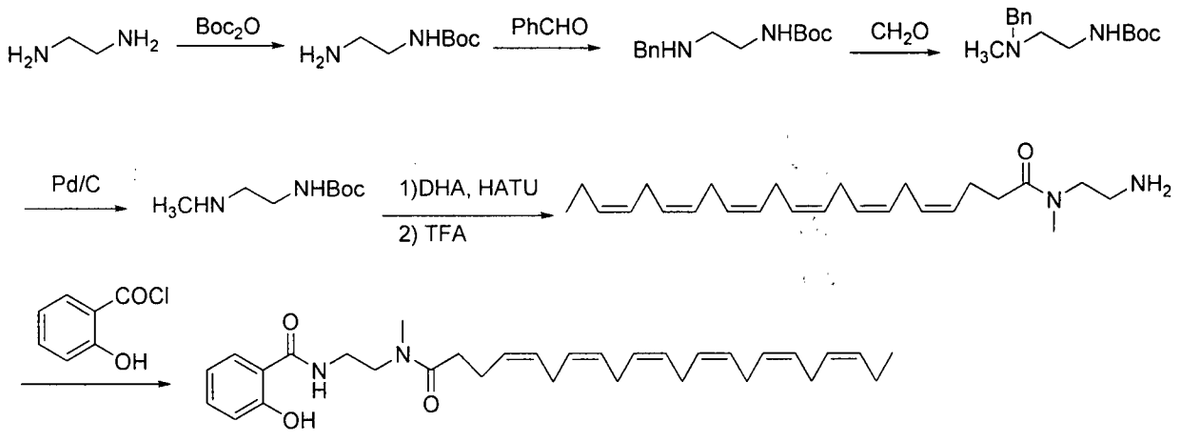
obtener *tert*–butil 2–(metilamino)etilcarbamato en forma de un aceite incoloro (0,54 g, 68,3%). ^{1}HRMN (CDCl3): δ3,25 (m, 2H, CH_2), 2,7 (m, 2H, CH_2), 2,49 (s, 3H, CH_3), 1,49 (s, 9H, CH_3).

[00521] A una mezcla de *tert*–butil 2–(metilamino)etilcarbamato (0,348 g, 2 mmoles) cloruro de 2–hidroxibenzoílo (0,276 g, 2 mmoles) e imidazol (0,136 g, 2 mmoles) en acetato de etilo (8 mL) a 0 °C, se le agregó lentamente una solución de DCC (0,412 g, 2 mmoles) en acetato de etilo (2 ml). La mezcla se agitó (TA, 16 horas), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílica, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (20–50%) para obtener *tert*–butil 2–(2–hidroxi–N–metilbenzamido)etilcarbamato (0,2 g, 34%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}HRMN (CDCl3): δ7,5 (m, 2H, CH), 7,0 (d, 1H, CH), 6,8 (d, 1H, CH), 3,7 (m, 2H, CH_2), 3,48 (m, 2H, CH_2), 3,2 (m, 3H, CH_3), 1,5 (s, 9H, CH_3).

[00522] A una solución de *tert*—butil 2–(2–hidroxi–N–metilbenzamido)etilcarbamato (0,2 g, 0,68 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C, se le agregó ácido trifluoroacético (1,8 ml, 23,4 mmoles). La mezcla se agitó (0 °C, 16 h), se concentró a presión reducida y se neutralizó con NH_3 in CH_3OH saturado. La mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener N–(2–aminoetil)–2–hidroxi–N–metilbenzamida en forma de un aceite incoloro (0,5 g). Este compuesto se utilizó en la etapa siguiente, sin purificación posterior. Masa calculada para $C_{10}H_{14}N_2O_2$ = 194,23; encontrada: $[M+H]^+$ = 195,1.

[00523] A una mezcla de N–2–(aminoetil)–2–hidroxi–N–metilibenzamida bruto (100 mg, 0,3 mmoles), DHA(100 mg , 0,3 mmoles) y Et_3N (92,3 mg , 0,9 mmoles) en CH_3CN (2 ml) a temperatura ambiente, se le agregó HATU (115,8 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, HCl 1N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con CH_2Cl_2–EA (1:1), para obtener N–(2–(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxi–N–metilbenzamida (40 mg, 26%) en forma de un aceite de color amarillo. Masa calculada para $C_{32}H_{44}N_2O_3$ = 504,70; encontrada: $[M+H]^+$ = 505,5.

Ejemplo 19: Preparación de 2–hidroxi–N–(2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido)etil)benzamida (12)

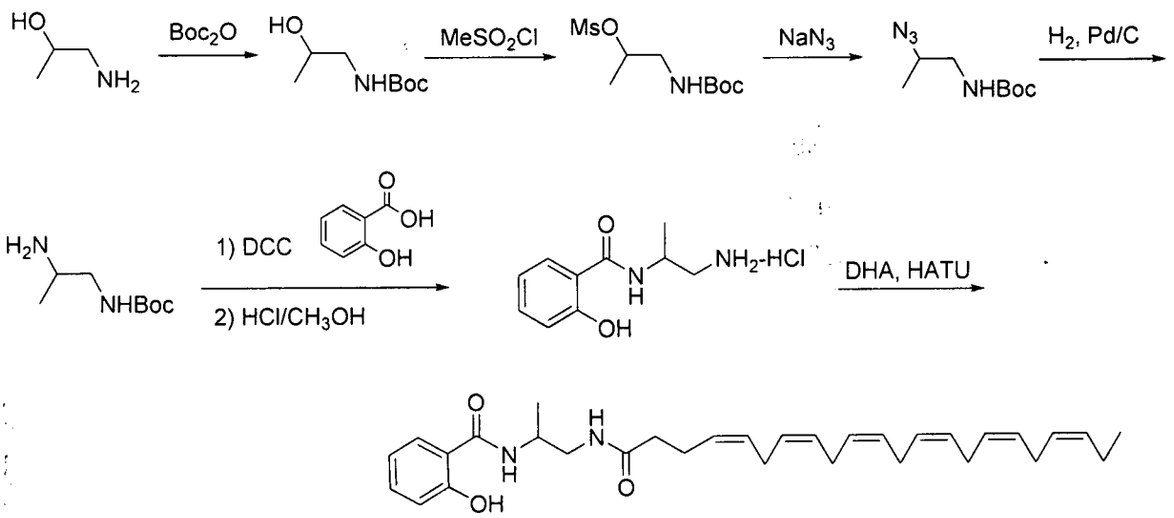


[00524] A una mezcla de *tert* –butil–2–(metilamino)etilcarbamato (0,82 g, 4,7 mmoles), preparada según se describió previamente, DHA (1,55 g, 4,7 mmoles) y Et_3N (1,32 ml, 9,4 mmoles) en CH_3CN (40 ml), se le agregó HATU (1,79 g , 4,7 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (0–50%), para obtener *ter*–butil (2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido)etilcarbamato (1,71 g, 77%), en forma de un aceite de color amarillo. Masa calculada para $C_{30}H_{48}N_2O_3$ = 484,71; encontrada: $[M+H]^+$ = 485,6.

[00525] A una solución de *tert*–butil (2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido)etilcarbamato (1,71 g, 3,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C, se le agregó lentamente TFA (17 ml). La mezcla se agitó (0 °C, 2 horas), se basificó hasta pH 10 con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–(2–aminoetil)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamida (1,31 g, 97%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

[00526] A una solución de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–(2–aminoetil)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamida (104 mg, 0,27 mmoles), cloruro de 2–hidroxibenzoílo (37 mg, 0,27 mmoles) e imidazol (19 mg, 0,27 mmoles) en EA (4 ml) a 0 °C, se le agregó, gota a gota, una solución de DCC (0,57 g, 0,27 mmoles) en EA (4 ml). La mezcla se agitó (TA, 16 horas), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (1:3), para obtener 2–hidroxi–N–(2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–metildocosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido)etil)benzamida (100 mg, 73%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{32}H_{44}N_2O_3$ = 504,70; encontrada: $[M+H]^+$ = 505,5.

Ejemplo 20: Preparación de N–(1–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropan)–2–il)–2–hidroxibenzamida (13)



[00527] A una solución de 1–aminopropan–2–ol (7,5 g, 0,1 mol) en THF-H_2O (1:1, 150 ml), a temperatura ambiente, se le agregó lentamente una solución de Boc_2O (21,8 g, 0,1 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó (TA, 2 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con EA (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico (0,5 M, 2 x 50 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida, para obtener *tert*–butil 2–hidroxipropilcarbamato (15,3 g, 87,4%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_8H_{17}NO_3$ = 175,23; encontrada: $[M+H]^+$ = 176,3.

[00528] A una solución de *tert*–butil 2–hidroxipropilcarbamato (14,3 g, 81,7 mmoles) y Et_3N (35,6 ml, 245,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 ml) a 0°C, se le agregó lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (9,5 ml, 122,6 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) y se lavó con agua, HCl 1 N, $NaHCO_3$ 5% y salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida para obtener 1–(*tert*–butoxicarbonilamino)propan–2–il metanosulfonato (19,5 g, 94%) en forma de un aceite color amarillo claro. Masa calculada para $C_9H_{19}NO_5S$ = 253,32; encontrada: $[M+H]^+$ = 254,2.

[00529] A una solución de 1–(*tert*–butoxicarbonilamino)propan–2–il metanosulfonato (10,0 g, 39,5 mmoles) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente, se le agregó NaN_3 (7,7 g, 118,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua fría (300 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener *tert*–butil 2– azidopropilcarbamato (7,0 g, 88,6%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^{1}HRMN

(CDCl3): δ3,6 (m, 1H, CH), 3,25 (m, 1H, CH_2), 2,9 (m, 1H, CH_2), 1,49 (s, 9H, CH_3), 1,2 (d, 3H, CH_3).

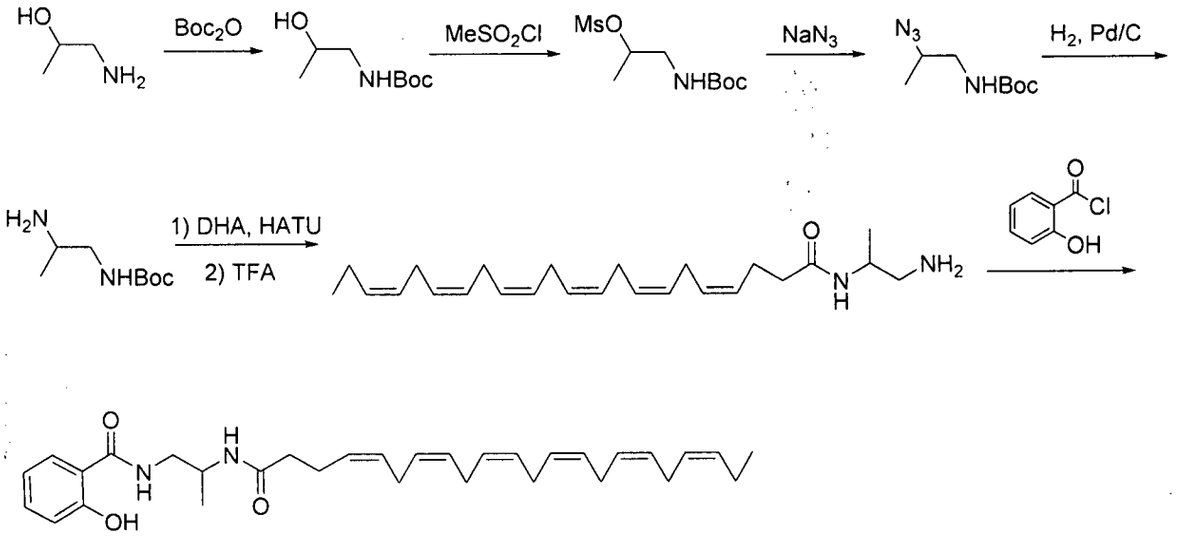
[00530] Una mezcla de *tert*-butil 2–azidopropilcarbamato (7,0 g, 3,6 mmoles) y Pd/C (0,7 g) en MeOH (250 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 (1 atm) (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica gel, eluyendo con NH_3 saturado en MeOH-DCM (0–10%) para dar *tert*–butil 2–aminopropilcarbamato (5,1 g, 83,7%) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^{1}HRMN (CDCl3): δ4,9 (bs, 1H, NH), 3,15 (m, 1H, CH), 3,0 (m, 1H, CH_2), 2,8 (m, 1H, CH_2), 1,7 (bs, 2H, NH_2), 1,5(s, 9H, CH_3), 1,0 (d, 3H, CH_3).

[00531] A una solución de *tert*–butil 2–aminopropilcarbamato (3,6 g, 20,6 mmoles), ácido 2–hidroxibenzoico (2,79 g, 20,6 mmoles) e imidazol (1,41 g, 20,6 mmoles) en EtOAc (100 ml) a 0°C, se le agregó lentamente una solución de DCC (4,26 g, 20,6 mmoles) en EtOAc (50 ml). La mezcla de reacción se agitó (TA, 16 horas), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc/éter de petróleo (0–20%) para obtener *ter*–butil 2–(2–hidroxibenzamido)propilcarbamato (2,4 g, 40%), en forma de un sólido de color blanco.

[00532] Una mezcla de *tert*–butil 2–(2–hidroxibenzamido)propilcarbamato (2,4g, 8,16 mmoles) en HCl saturado-MeOH (50 ml) se agitó (TA, 2 horas) y se concentró bajo presión reducida para obtener N–(1–aminopropan–2–il)–2–hidroxibenzamida (1,8 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. Masa calculada para $C_{10}H_{14}N_2O_2$ = 194,23; encontrada: $[M+H]^+$ = 195,2.

[00533] A una solución de N–(1–aminopropan–2–il)–2–hidroxibenzamida (1,7 g, 7,3 mmoles), DHA(2,0 g ,6,1 mmoles) y Et_3N (3,1 ml, 21,9 mmoles) en CH_3CN (50 ml), se le agregó HATU (2,77 g, 7,3 mmoles). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (150 ml) y se extrajo con EA (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (2 x 150 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (0–25%), para obtener el producto bruto, el cual se purificó posteriormente por HPLC preparativa para obtener N–(1–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropan)–2–il)–2–hidroxibenzamida (1,31 g, 42,6%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{32}H_{44}N_2O_3$ = 504,70; encontrada: $[M+H]^+$ = 505,5.

Ejemplo 21: Preparación de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropil)–2–hidroxibenzamida (14)



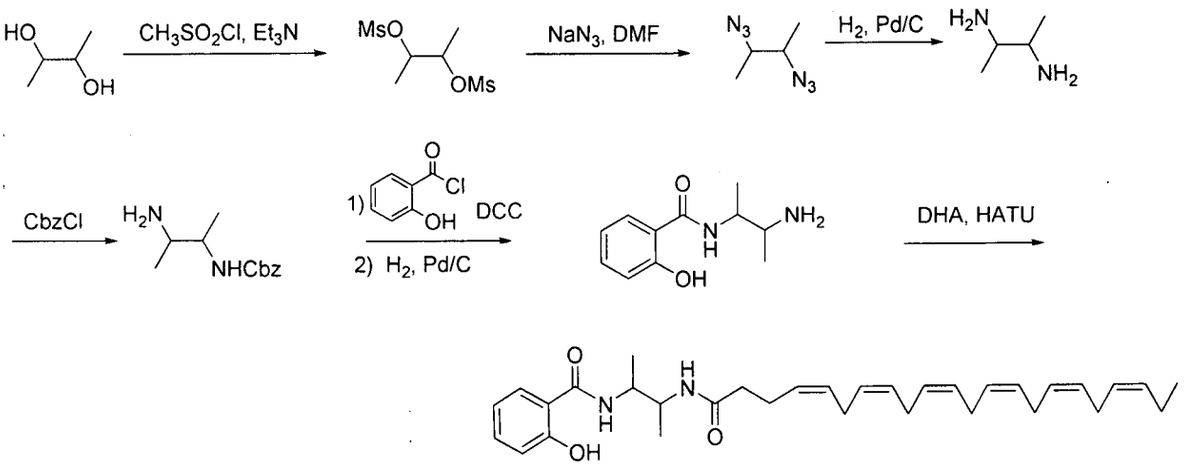
[00534] A una mezcla de *tert* –butil–2–aminopropilcarbamato (1,06 g, 6,09 mmoles), preparado según se describió previamente, DHA (2,0 g, 6,09 mmoles) y Et_3N (1,7 ml, 12,8 mmoles) en CH_3CN (40 ml) a 0°C, se le agregó HATU (2,31 g , 6,09 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EA (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (0–25%) para obtener *tert*–butil (2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido)propilcarbamato (2,1 g, 70%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{30}H_{48}N_2O_3$ = 484,71; encontrada: $[M+H]^+$ = 485,6.

[00535] A una solución de *tert*–butil (2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropilcarbamato (2,10 g, 4,34 mmoles) en DCM (100 ml) a 0°C, se le agregó lentamente TFA (30 ml). La mezcla se agitó (0 °C, 2 horas), se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó (16 horas). La mezcla se basificó hasta pH = 10 con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con EA (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para dar (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–(1–aminopropan–2–il)docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamida (1,60 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{25}H_{40}N_2O$ = 384,6; encontrada: $[M+H]^+$ = 385,2.

[00536] A una solución de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–N–(1–aminopropan–2–il)docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamida (1,60 g, 4,2 mmoles), ácido 2–hidroxibenzoico (0,57 g, 4,2 mmoles) e imidazol (0,29 g, 4,2 mmoles) en EA (40 ml) a 0°C, se le agregó una solución de DCC (0,87 g, 4,2 mmoles) en EA (40 ml). La mezcla se dejó entibiar hasta TA, se agitó (16 horas) y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (0–50%) para obtener N–(2–

(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidopropil)–2–hidroxibenzamida (1,07 g, 50,5%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{32}H_{44}N_2O_3$ = 504,70; encontrada: $[M+H]^+$ = 505,5.

Ejemplo 22: Preparación de N–(3–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidobutan)–2–il)–2–hidroxibenzamida (15)



[00537] A una solución de butano 2,3–diol (15 g, 0,166 moles) y Et_3N (57,7 mL, 0,415 moles) en CH_2Cl_2 (150 mL) a 0°C, se le agregó lentamente una solución de CH_3SO_2Cl (32,1 ml, 0,415 moles) en CH_2Cl_2 (75 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó con agua, HCl 1N, $NaHCO_3$ acuoso 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener butano–2,3–diil dimetanosulfonato (40 g, 98%), en forma de un aceite de color amarillo claro. ^{1}HRMN (CDCl3): δ4,9 (m, 2H, CH), 3,05 (s, 6H, CH_3), 1,4 (m, 6H, CH_3).

[00538] A una solución de butano–2,3–diil dimetanosulfonato (15,0 g, 63,7 mmoles) en THF (150 ml) a TA, se le agregó NaN_3 (19,6 g, 301,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua fría (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (100 ml), y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con PE:EA (5:1) para dar 2,3–diazidobutano (6,10 g, 68%) en forma de un aceite incoloro.

[00539] Una mezcla de 2,3–diazidobutano (9,0 g, 64,3 mmoles) y Pd/C 10% (0,90 g) en MeOH (300 ml) se agitó en atmósfera de H_2 (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con NH_3 saturado en MeOH-DCM (0–20%), para obtener butano–2,3–diamina (4,8 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}HRMN (CDCl3): δ2,8 (m, 1H, CH), 2,6 (m, 1H, CH), 1,65 (s, 4H, NH_2), 1,0 (d, 6H, CH_3).

272

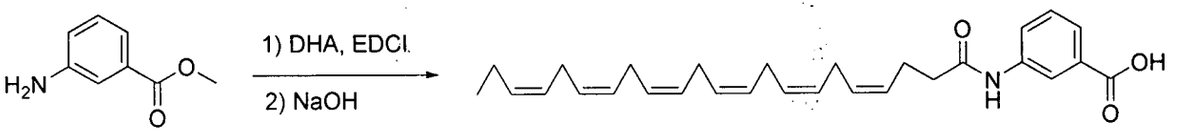
[00540] A una mezcla de butano–2,3–diamina (4,8 g, 54,5 mmoles) en agua (50 ml) conteniendo verde de bromocresol como indicador, se le agregó, lentamente, una solución de ácido metanosulfónico (10,46 g) en agua (50 ml), hasta que se observó una transición del color azul al amarillo. La mezcla se diluyó con etanol (100 ml) y a ésta se le agregó una solución de Cbz-Cl (7,61 g, 45,5 mmoles) en DME (50 ml) y AcOK acuoso (p/v 0 50%) para mantener el color verde pálido. La mezcla de reacción se agitó (TA, 1 horas), se concentró bajo presión reducida, se trató con agua y se filtró. La solución se lavó con tolueno, se basificó con NaOH acuoso 40% y se extrajo con tolueno (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 3–aminobutan–2–ilcarbamato de bencilo (4,2 g, 35%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{12}H_{18}N_2O_2$ = 222,28; encontrada: $[M-H]^+$ = 221,2.

[00541] A una mezcla de 3–aminobutan–2–ilcarbamato de bencilo (5,3 g, 23,8 mmoles), ácido 2–hidroxibenzoico (3,28 g, 23,8 mmoles) e imidazol (1,62 g, 23,8 mmoles) en EtOAc (180 ml) a 0°C, se le agregó, lentamente, una solución de DCC (4,90 g, 23,8 mmoles) en EtOAc (20 ml). La mezcla de reacción se agitó (TA, 16 horas), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con PE:EA (5:1), para obtener 3–(2–hidroxibenzamido)butan–2–ilcarbamato de bencilo (3,2 g, 40%) en forma de un aceite incoloro. Masa calculada para $C_{19}H_{22}N_2O_4$ = 342,39; encontrada: $[M+H]^+$ = 343,2.

[00542] Una mezcla de 3–(2–hidroxibenzamido)butan–2–ilcarbamato de bencilo (3,2 g, 9,36 mmoles) y Pd/C 10% (0,32 g) en MeOH (120 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 (1 atm) (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con MeOH-DCM (0–20%), para obtener N–(3–aminobutan–2–il)–2—hidroxibenzamida (1,67 g, 86%), en forma de un aceite de color amarillo.

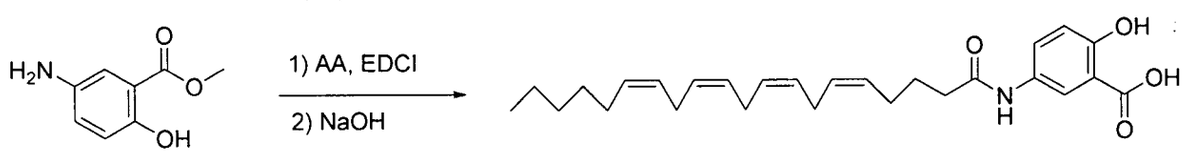
[00543] A una solución de N–(3–aminobutan–2–il)–2–hidroxibenzamida (1,52 g, 7,3 mmoles), DHA(2 g ,6,0 mmoles) y Et_3N (1,21 g, 12,0 mmoles) en CH_3CN (50 ml) a 0°C, se le agregó HATU (2,37 g, 6,24 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (2 x 50 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con EA-PE (0–25%) para obtener N–(3–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidobutan–2–il)–2–hidroxibenzamida (1,08 g, 34,3%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $C_{33}H_{46}N_2O_3$ = 518,73; encontrada: $[M+H]^+$ = 519,6.

Ejemplo 23: Preparación del ácido 3–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidobenzoico (17)



[00544] A una solución de DHA (0,10 g, 0,3 mmoles) en diclorometano (3 ml), se le agregó 3–aminobenzoato de metilo (0,046 g, 0,3 mmoles), EDCI (0,064 g, 0,3 mmoles) y dimetilaminopiridina (4 mg, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 2 horas) y a continuación se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 10% y salmuera, y se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–30% de acetato de etilo/pentano) para obtener 3–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidobenzoato de metilo. Masa calculada para $C_{302}H_{39}NO_3$ = 461,64; encontrada: $[M+H]^+$ = 462,3. Esto se disolvió a continuación en MeOH (10 ml) y NaOH 5N (2 ml). La mezcla se agitó con reflujo (4 horas) y a continuación se concentró. La solución acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–30% de acetato de etilo/pentano), para obtener 0,066 g del ácido 3–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidobenzoico en forma de un sólido blancuzco. Masa calculada para $C_{29}H_{37}NO_3$ = 447,61; encontrada: $[M-H]^+$ = 446,2.

Ejemplo 24: Preparación del ácido 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z)–icosa–5,8,11,14–tetraenamidobenzoico (18)



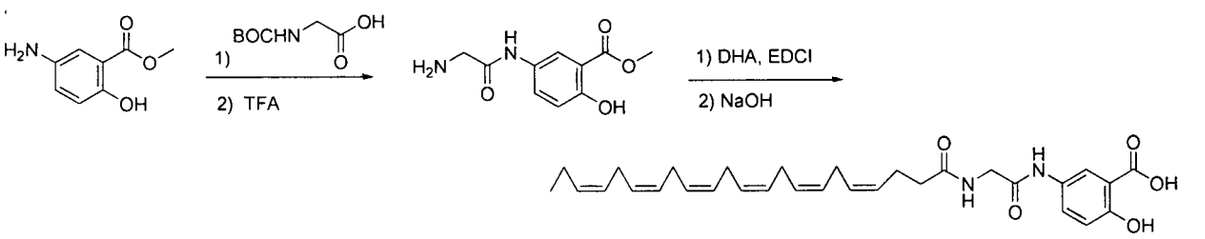
[00545] A una solución de 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo (0,27 g, 1,6 mmoles) en diclorometano (10 ml), se le agregó ácido araquidónico (0,5 g, 1,6 mmoles), EDCI (0,32 g, 1,7 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,020 g, 0,2 mmoles). La reacción se agitó (TA, 2 horas) y, a continuación, se dividió entre CH2Cl2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH2Cl2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N, agua, NaHCO3 acuoso saturado y agua, y a continuación se secó sobre MgSO4. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–5% de MeOH/ CH2Cl2), para obtener 0,6 g de 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z)–icosa–5,8,11,14–tetraenamidobenzoato de metilo en forma de un aceite de color marrón. Masa calculada para $C_{28}H_{39}NO_4$ = 453,61; encontrada: $[M+H]^+$ = 454,3.

[00546] El 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z)–icosa–5,8,11,14–tetraenamidobenzoatode metilo se disolvió, a continuación, en THF (15 ml) y NaOH 3N (5 ml). La mezcla se calentó

274

(60°C, 2 horas) y a continuación se concentró y se acidificó hasta pH 3 con HCl 2N. El producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–15% de MeOH/ CH_2Cl_2), para obtener 0,3 g del ácido 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z)–icosa–5,8,11,14–tetraenamidobenzoico (en forma de un sólido color naranja). Masa calculada para $C_{27}H_{37}NO_4$ = 439,59; encontrada: $[M-H]^+$ = 438,3.

Ejemplo 25: Preparación del ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoacetamido)–2–hidroxibenzoico (19)



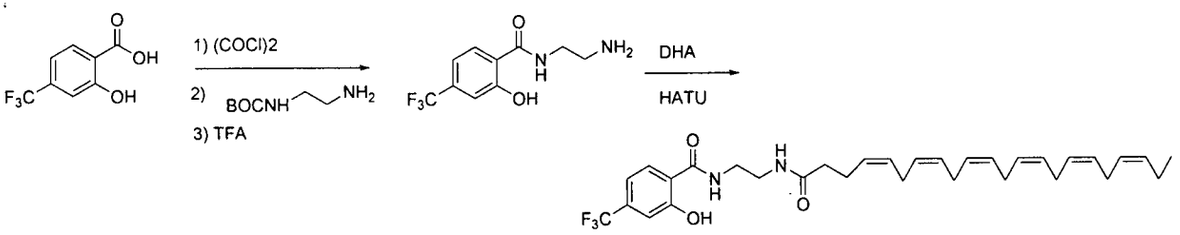
[00547] A una solución de 5–amino–2–hidroxibenzoato de metilo (1,5 g, 9,0 mmoles) en diclorometano (50 ml), se le agregó BOC-glisina (1,57 g, 9,0 mmoles), EDCI (1,89 g, 9,9 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 2,5 horas) y, a continuación, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–5% de MeOH/ CH_2Cl_2), para obtener 1,37 g de 5–2–(*tert*–butoxicarbonilamino)acetamido)–2–hidroxibenzoato de metilo. Masa calculada para $C_{15}H_{20}N_2O_6$ = 324,33; encontrada: $[M+Na]^+$ = 347,2.

[00548] El 5–2–(*tert*–butoxicarbonilamino)acetamido)–2–hidroxibenzoato de metilo (1,3 g, 4,0 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y TFA (8 ml). La reacción se agitó (TA, 2,5 horas) y a continuación se concentró para dar 5–(2–aminoacetamido)–2–hidroxibenzoato de metilo en forma de un aceite transparente. [M+H]+ = 225,1. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y a este se le agregó DHA (1,3 g, 4,0 mmoles), EDCI (0,84 g, 4,4 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20,0 mmoles). La reacción se agitó (TA, 4 horas) y a continuación se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–5% de MeOH/ CH_2Cl_2), para obtener 0,9 g de 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoacetamido)–2–hidroxibenzoato de metilo, en forma de un sólido de color tostado. Masa calculada para $C_{10}H_{12}N_2O_4$ = 534,69; encontrada: $[M+H]^+$ = 535,4.

[00549] El 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoacetamido)–2–hidroxibenzoato de metilo (0,9 g, 1,7 mmoles) se disolvió en THF (15 ml) y NaOH 1N (8 ml). La reacción se agitó (50°C, 5 horas) y, a continuación, se acidificó hasta pH 3 con HCl 2N. El producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos

combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–5% de MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 0,4 g del ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoacetamido)–2–hidroxibenzoico en forma de un sólido de color amarillo. $[M+H]^+$ = 521,3. Masa calculada para $C_{31}H_{40}N_2O_5$ = 520,66; encontrada: $[M-H]^+$ = 519,2.

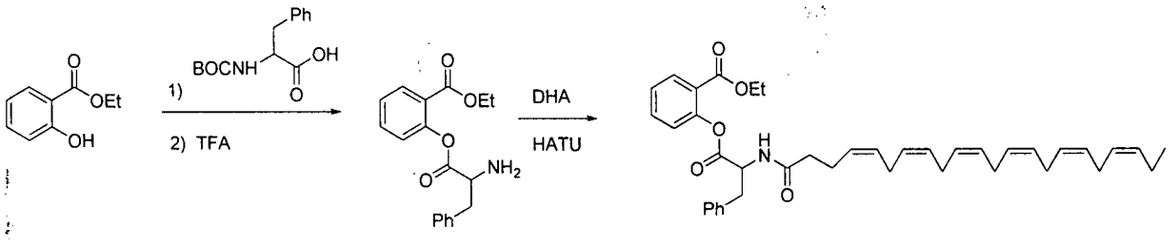
Ejemplo 26: Preparación de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamida (21)



[00550] A una solución del ácido 2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzoico (0,5 g, 2,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (0,46 g, 3,6 mmoles) y 2 gotas de DMF. La reacción se agitó (TA, 2 horas) y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (8 ml) y se le agregó *tert*–butil 2–aminoetilcarbamato (0,39 g, 2,4 mmoles) y diisopropiletilamina (0,41 g, 3,2 mmoles. La mezcla de reacción se agitó (TA, 16 horas) y a continuación se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0,55 g de *tert*–butil 2–(2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamido)etilcarbamato. Masa calculada para $C_{15}H_{19}F_3N_2O_4$ = 348,32; experimental: $[M+Na]^+$ = 371,1. Esto se disolvió a continuación en CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (4 ml). La reacción se agitó (TA, 3 horas), se concentró y se secó para obtener 0,7 g de N–2–(aminoetil)–2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamida, en forma de un aceite transparente. Masa calculada para $C_{10}H_{11}F_3N_2O_2$ = 248,20; encontrada: $[M+H]^+$ = 249,1.

[00551] El N–2–(aminoetil)–2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamida (0,7 g, 1,5 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se le agregó DHA (0,48 g, 1,5 mmoles), HATU (0,67 g, 1,8 mmoles) y trietilamina (0,59 g, 5,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 16 horas) y, a continuación, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 0,28 g de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamida en forma de un aceite de color amarillo. Masa calculada para $C_{32}H_{41}F_3N_2O_3$ = 558,67; encontrada: $[M+H]^+$ = 559,3.

Ejemplo 27: Preparación de 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–3–fenilpropanoíloxi)benzoato de etilo (22)

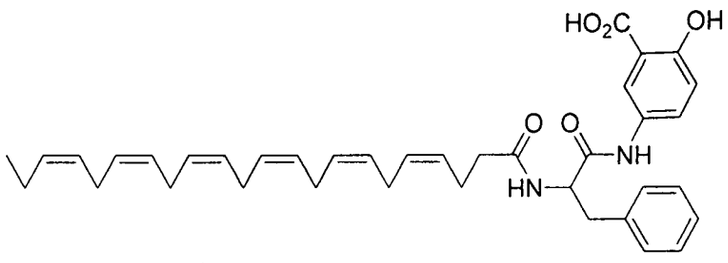


[00552] A una solución de 2–hidroxibenzoato de etilo (0,5 g, 3,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le agregó ácido 2–(*tert*–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoico (0,8 g, 3,0 mmoles), EDCI (0,63 g, 3,3 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,037 g, 0,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 3 horas) y, a continuación, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 1,2 g de 2–(2–(*ter*–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoíloxi)benzoato de etilo. Masa calculada para $C_{23}H_{27}NO_6$ = 413,46; encontrada: $[M+Na]^+$ = 437,1.

[00553] El 2–(2–(*ter*–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoíloxi)benzoato de metilo (1,2 g, 2,9 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (4 ml). La reacción se agitó (TA, 3 horas) y a continuación se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 0,63 g de 2–(2–(amino–3–fenilpropanoíloxi)benzoato de etilo. Masa calculada para $C_{18}H_{19}NO_4$ = 313,35; encontrada: $[M+H]^+$ = 314,1.

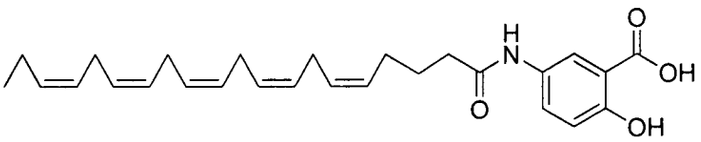
[00554] Se combinaron 2–(2–(amino–3–fenilpropanoiloxi)benzoato de etilo (0,24g, 0,8 mmoles) y DHA (0,25 g, 0,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se les agregó HATU (0,35 g, 0,9 mmoles) y diisopropiletilamina (0,30 g, 2,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 3 horas) y, a continuación, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–10% de MeOH/ CH_2Cl_2), para obtener 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–3–fenilpropanoiloxi)benzoato de etilo en forma de un sólido de color tostado. Masa calculada para $C_{40}H_{49}NO_5$ = 623,82; encontrada: $[M+H]^+$ = 624,2.

Ejemplo 28: Preparación del ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–3–fenilpropanamido)–2–hidroxibenzoico (23)



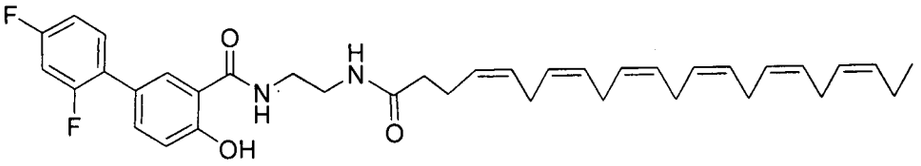
[00555] Se preparó el ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–3–fenilpropanamido)–2–hidroxibenzoico de manera similar al ácido 5–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanamido)–2–hidroxibenzoico, utilizando como material de partida la fenilalanina apropiada. Masa calculada para $C_{38}H_{46}N_2O_5$ = 610,78; encontrada: $[M-H]^+$ = 609,3.

Ejemplo 29: Preparación del ácido 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)–icosa–5,8,11,14,17–pentaenamidobenzoico (24)



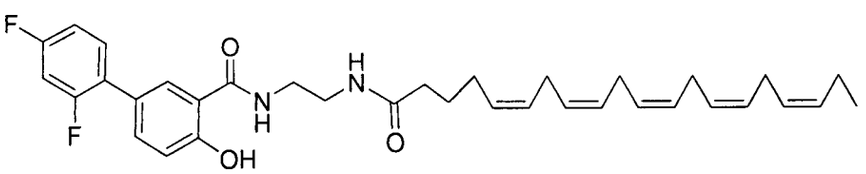
[00556] El ácido 2–hidroxi–5–(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)–icosa–5,8,11,14,17–pentaenamidobenzoico se preparó de manera similar al ácido 5–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–2–hidroxibenzoico, utilizando con material de partida el EPA apropiado. Masa calculada para $C_{27}H_{35}NO_4$ = 437,57; encontrada: $[M-H]^+$ = 436,2.

Ejemplo 30: Preparación de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxamida (25)



[00557] Se preparó N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxamida de manera similar a la N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxibenzamida, utilizando como material de partida al ácido 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxílico apropiado. Masa calculada para $C_{37}H_{44}F_2N_2O_3$ = 602,75; encontrada: $[M+H]^+$ = 603,3.

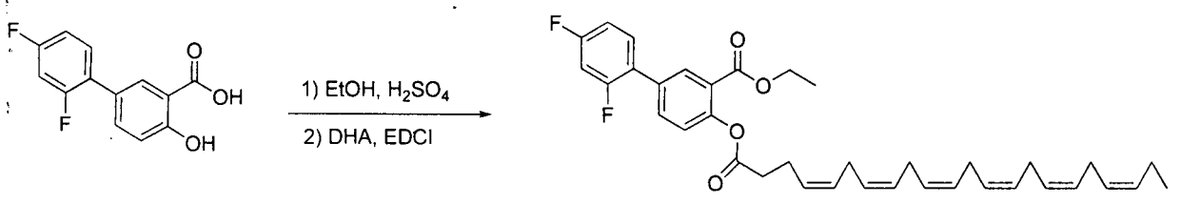
Ejemplo 31: Preparación de 2',4'–difluoro–4–hidroxi–N–(2–(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)–icosa–5,8,11,14,17–pentaenamidoetil)bifenil–3–carboxamida (26))



[00558] La 2',4'–difluoro–4–hidroxi–N–(2–(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)–icosa–5,8,11,14,17–pentaenamidoetil)bifenil–3–carboxamida se preparó de manera similar a la N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxibenzamida,

utilizando como materiales de partida EPA y el ácido 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxílico apropiado. para $C_{35}H_{42}F_2N_2O_3$ = 576,72; encontrada: $[M+H]^+$ = 577,3.

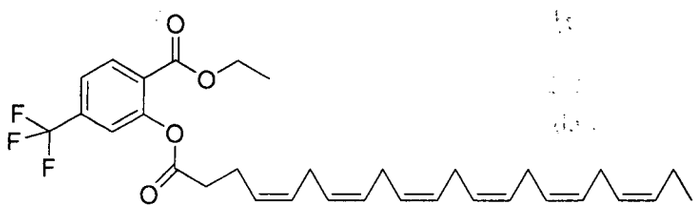
Ejemplo 32: Preparación de 4–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoíloxi)–2',4'–difluorobifenil–3–carboxilato de etilo (27)



[00559] El ácido 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxílico (1,0 g, 4,0 mmoles) se disolvió en etanol (30 ml) y ácido sulfúrico (8 ml). La solución se agitó (80 °C, 18 horas) y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación del solvente dio 1,0 g de 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxilato de etilo. Masa calculada para $C_{15}H_{12}F_2O_3$ = 278,25; encontrada: $[M+H]^+$ = 279,1.

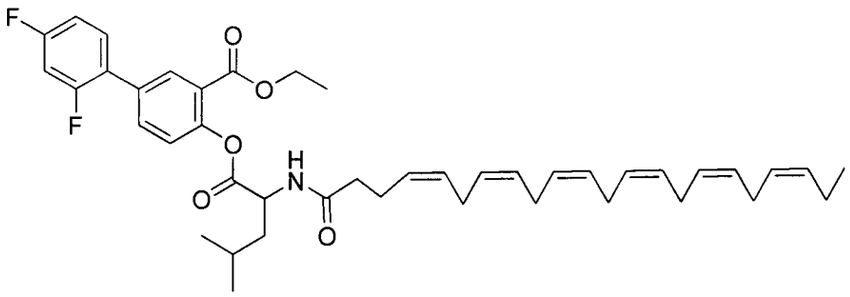
[00560] El 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxilato de etilo (0,3 g, 1,1 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y a esto se le agregó DHA (0,35 g, 1,1 mmoles), EDCI (0,23 g, 1,2 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,13 g, 0,1 mmoles). La reacción se agitó (TA, 3 horas) y a continuación se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–40% de acetato de etilo/pentano) para obtener 0,1 g de 4–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoíloxi)–2',4'–difluorobifenil–3–carboxilato de etilo. Masa calculada para $C_{37}H_{42}F_2O_4$ = 588,72; encontrada: $[M+H]^+$ = 589,3.

Ejemplo 33: Preparación de 2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi–4–(trifluorometil)benzoato de etilo (28)



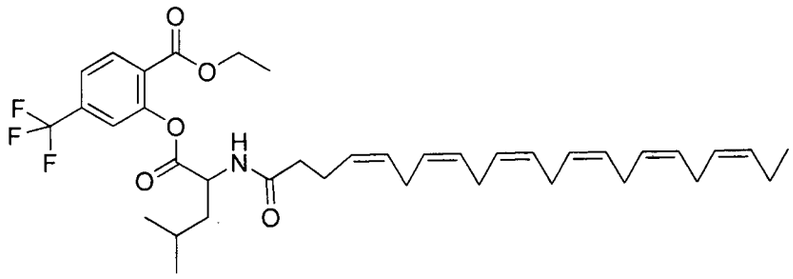
[00561] El 2–((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi–4–(trifluorometil)benzoato de etilo se preparó de manera similar al 4–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenoiloxi)–2',4'–difluorobifenil–3–carboxilato de etilo, utilizando como material de partida al ácido 2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzoico. Masa calculada para $C_{32}H_{39}F_3O_4$ = 544,64; calculada: $[M+Na]^+$ = 567,3.

Ejemplo 34: Preparación de 4–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoiloxi)–2',4'–difluorobifenil–3–carboxilato de etilo (29)



[00562] Se preparó 4–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoíloxi)–2',4'–difluorobifenil–3–carboxilato de etilo tal como se describe para el 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoíloxi)benzoato de etilo, utilizando como material de partida el ácido 2',4'–difluoro–4–hidroxibifenil–3–carboxílico apropiado. Masa calculada para $C_{43}H_{53}F_2NO_5$ = 701,88; encontrada: $[M+H]^+$ = 702,4.

Ejemplo 35: Preparación de 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoiloxi)–4–(trifluorometil)benzoato de etilo (30)



[00563] El 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoíloxi)–4–(trifluorometil)benzoato de etilo se preparó tal como se describe para el 2–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamido–4–metilpentanoíloxi)benzoato de etilo, utilizando como material de partida el ácido 2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzoico apropiado. Masa calculada para $C_{38}H_{50}F_3NO_5$ = 657,80; encontrada: $[M+H]^+$ = 658,4.

[00564] La presente invención no se encuentra limitada en su alcance por las realizaciones específicas que se divulgan en los ejemplos, las cuales intentan ser ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualquiera de las realizaciones que sean funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de esta invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, mas allá de las mostradas y descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica y se considera se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

EQUIVALENTES

[00565] Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán evaluar, utilizando nada mas que los experimentos de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas que se describen específicamente en la presente. Dichos equivalentes se consideran comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design

George A. Patani and Edmond J. LaVoie*

Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey 08855-0789

Received May 15, 1996 (Revised Manuscript Received July 25, 1996)

Contents

I. Introduction 3147
II. Classical Bioisosteres 3149
A. Monovalent Atoms or Groups 3149
1. Fluorine vs Hydrogen Replacements 3149
2. Interchange of Hydroxyl and Amino Groups 3150
3. Interchange of Hydroxyl and Thiol Groups 3151
4. Fluorine and Hydroxyl, Amino, or Methyl Groups as Replacements for Hydrogen (Grimm's Hydride Displacement Law) 3152
5. Monovalent Substitutions Involving Chloro, Bromo, Thiol, and Hydroxyl Groups (Erlenmeyer's Broadened Classification of Grimm's Displacement Law) 3154
B. Divalent Isosteres 3155
1. Divalent Replacements Involving Double Bonds 3155
2. Divalent Replacements Involving Two Single Bonds 3155
C. Trivalent Atoms or Groups 3156
D. Tetrasubstituted Atoms 3157
E. Ring Equivalents 3158
1. Divalent Ring Equivalents 3158
2. Trivalent Ring Equivalents 3159
III. Nonclassical Bioisosteres 3160
A. Cyclic vs Noncyclic Nonclassical Bioisosteric Replacements 3160
B. Nonclassical Bioisosteric Replacements of Functional Groups 3165
1. Hydroxyl Group Bioisosteres 3165
2. Carbonyl Group Bioisosteres 3166
3. Carboxylate Group Bioisosteres 3168
4. Amide Group Bioisosteres 3170
5. Thiourea Bioisosteres 3171
6. Halogen Bioisosteres 3172
IV. Conclusion 3172
V. Acknowledgments 3172
VI. References 3172



George Patani graduated with a B.Pharm. in 1992 from the College of Pharmaceutical Sciences, Mangalore University at Manipal, India. In 1996, he received his M.S. in Pharmaceutical Science at Rutgers University under the direction of Professor Edmond J. LaVoie. He is presently pursuing graduate studies in pharmaceutics. His current research interests are focused on drug design and controlled drug delivery.



Edmond J. LaVoie received his B.S. in Chemistry from Fordham University in 1971 and his Ph.D. in Medicinal Chemistry from S.U.N.Y. at Buffalo under the direction of Dr. Wayne K. Anderson. After postdoctoral study with Dr. S. Morris Kupchan at the University of Virginia, he joined the American Health Foundation in Valhalla, NY. In 1988, he was appointed Professor of Medicinal Chemistry in the College of Pharmacy at Rutgers University. His current research interests are in the design and synthesis of cancer chemotherapeutics and in the elucidation of mechanism(s) of carcinogenesis.

I. Introduction

Years of cumulative research can result in the development of a clinically useful drug, providing either a cure for a particular disease or symptomatic relief from a physiological disorder. A lead compound with a desired pharmacological activity may have associated with it undesirable side effects, characteristics that limit its bioavailability, or structural features which adversely influence its metabolism and excretion from the body. Bioisosterism represents one approach used by the medicinal chemist for the rational modification of lead compounds into safer and more clinically effective agents. The concept of bioisosterism is often considered to be qualitative and intuitive.[1]

The prevalence of the use of bioisosteric replacements in drug design need not be emphasized. This topic has been reviewed in previous years.[2-5] The objective of this review is to provide an overview of bioisosteres that incorporates sufficient detail to enable the reader to understand the concepts being delineated. While a few popular examples of the successful use of bioisosteres have been included, the

S0009-2665(95)00066-5 CCC: $25.00 © 1996 American Chemical Society

207
281

present review is focused primarily upon specific examples from current literature. The emphasis in this review was to outline bioisosteric replacements which have been used to advance drug development. No attempt was made to be exhaustive or to illustrate all of the specific analogues represented within a single study.

The ability of a group of bioisosteres to elicit similar biological activity has been attributed to common physicochemical properties. In this review an attempt has been made to quantitate, in specific instances, physicochemical effects such as electronegativity, steric size, and lipophilicity and to correlate these values to the observed biological activity. Thus, an additional objective of this review was to demonstrate the opportunities that one has in employing bioisosteres to gain more specific insight into the quantitative structure–activity relationships (QSAR) associated with a specific class of drugs. While in some instances such associations were detailed by the authors of these literature examples, others were developed on the basis of evident correlations. To further explain and rationalize the biological activity observed with nonclassical bioisosteric groups, the observed biological activity has also been correlated with some substituent constants commonly employed in QSAR studies. These observations are consistent with the fact that bioisosteric replacements often provide the foundation for the development of QSAR in drug design.[4,6] Recent advances in molecular biology, such as cloning of the various receptor subtypes, have enabled a clearer definition of the pharmacophoric sites. Bioisosteric replacements of functional groups based on this understanding of the pharmacophore and the physicochemical properties of the bioisosteres have enhanced the potential for the successful development of new clinical agents.

The bioisosteric rationale for the modification of lead compounds is traced back to the observation by Langmuir in 1919 regarding the *similarities of various physicochemical properties* of atoms, groups, radicals, and molecules.[7] Langmuir compared the physical properties of various molecules such as N_2 and CO, N_2O and CO_2, and N_3^- and NCO^- and found them to be similar. On the basis of these similarities he identified 21 groups of *isosteres*. Some of these groups are listed in Table 1. He further deduced from the octet theory that the number and arrangement of electrons in these molecules are the same. Thus, isosteres were initially defined as those compounds or groups of atoms that have the same number and arrangement of electrons. He further defined other relationships in a similar manner. Argon was viewed as an isostere of K^+ ion and methane as an isostere of NH_4^+ ion. He deduced, therefore, that K^+ ions and NH_4^+ ions must be similar because argon and methane are very similar in physical properties. The biological similarity of molecules such as CO_2 and N_2O was later coincidentally acknowledged as both compounds were capable of acting as reversible anesthetics to the slime mold *Physarum polycephalum*.[8]

Table 1. Groups of Isosteres as Identified by Langmuir

groups	isosteres
1	H^-, He, Li^+
2	O^{2-}, F^-, Ne, Na^+, Mg^{2+}, Al^{3+}
3	S^{2-}, Cl^-, Ar, K^+, Ca^{2+}
4	Cu^{2-}, Zn^{2+}
↓	↓
8	N_2, CO, CN^-
9	CH_4, NH_4^+
10	CO_2, N_2O, N_3^-, CNO^-
↓	↓
20	MnO_4^-, CrO_4^{2-}
21	SeO_4^{2-}, AsO_4^{3-}

A further extension to this concept of isosteres came about in 1925 with Grimm's Hydride Displacement Law.[9,10] This law states: "Atoms anywhere up to four places in the periodic system before an inert gas change their properties by uniting with one to four hydrogen atoms, in such a manner that the resulting combinations behave like pseudoatoms, which are similar to elements in the groups one to four places respectively, to their right." Each vertical column as illustrated in Table 2, according to Grimm, would represent a group of isosteres.

Table 2. Grimm's Hydride Displacement Law

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	–
		CH_2	NH_2	OH_2	FH_2^+
			CH_3	NH_3	OH_3^+
				CH_4	NH_4^+

Erlenmeyer[11] further broadened Grimm's classification and redefined isosteres as atoms, ions, and molecules in which the peripheral layers of electrons can be considered identical (Table 3).

Table 3. Isosteres Based on the Number of Peripheral Electrons

no. of peripheral electrons				
4	5	6	7	8
N^+	P	S	Cl	ClH
P^+	As	Se	Br	BrH
S^+	Sb	Te	I	IH
As^+		PH	SH	SH_2
Sb^+			PH_2	PH_3

The widespread application of the concept of isosterism to modify biological activity has given rise to the term *bioisosterism*. As initially defined by Friedman,[2] bioisosteres were to include all atoms and molecules which fit the broadest definition for isosteres and have a similar type of biological activity, which may even be antagonistic. More recently this definition has been broadened by Burger as "Compounds or groups that possess near-equal molecular shapes and volumes, approximately the same distribution of electrons, and which exhibit similar physical properties...".[5] The critical component for bioisosterism is that bioisosteres affect the same pharmacological target as agonists or antagonists and, thereby, have biological properties which are related to each other.

Bioisosteres have been classified as either classical or nonclassical.[12] Grimm's Hydride Displacement Law and Erlenmeyer's definition of isosteres outline a series of replacements which have been referred to as classical bioisosteres. Classical bioisosteres have been traditionally divided into several distinct categories: (A) monovalent atoms or groups; (B)

2-3
282

divalent atoms or groups; (C) trivalent atoms or groups; (D) tetrasubstituted atoms; and (E) ring equivalents.

Nonclassical isosteres do not obey the steric and electronic definition of classical isosteres. A second notable characteristic of nonclassical bioisosteres is that they do not have the same number of atoms as the substituent or moiety for which they are used as a replacement. Nonclassical bioisosteres can be further divided into groups: (A) rings vs noncyclic structures; and (B) exchangeable groups.

This approach to classifying bioisosteres will be used to review literature examples of those bioisosteric replacements that have provided useful information on the structure–activity relationships associated with various pharmacologically active compounds.

II. Classical Bioisosteres

A. Monovalent Atoms or Groups

Similarities in certain physicochemical properties have enabled investigators to successfully exploit several monovalent bioisosteres. These can be divided into the following groups: (1) fluorine vs hydrogen replacements; (2) amino–hydroxyl interchanges; (3) thiol–hydroxyl interchanges; (4) fluorine, hydroxyl, amino, and methyl group interchanges (Grimm's Hydride Displacement Law); (5) chloro, bromo, thiol, and hydroxyl group interchanges (Erlenmeyer's Broadened Classification of Grimm's Displacement Law).

1. Fluorine vs Hydrogen Replacements

The substitution of hydrogen by fluorine is one of the more commonly employed monovalent isosteric replacements. Steric parameters for hydrogen and fluorine are similar, their van der Waal's radii being 1.2 and 1.35 Å, respectively.[13] Thus, the difference in the electronic effects (fluorine being the most electronegative element in the periodic table) is often the basis for the major differences in the pharmacological properties of agents where fluorine has been substituted for hydrogen. Due to its electronegativity, fluorine exerts strong field and inductive effects on the adjacent carbon atom. Fluorine substitution, in general, exerts a diminished electron-withdrawing effect at distal sites. However, fluorine can donate a lone pair of electrons by resonance. This is commonly referred to as its mesomeric effect. The opposing resonance and field effects can nearly cancel. The pharmacological differences can be attributed to the influence of the electron-withdrawing effect that the fluorine substitution causes on interaction with either a biological receptor or enzyme, as well as its effect on the metabolic fate of the drug.

The antineoplastic agent 5-fluorouracil (5-FU) represents a classical example of how fluorine substitution of a normal enzyme substrate can result in a derivative which can alter select enzymatic processes. In this instance, 5-FU is biochemically transformed *in vivo* into 5-fluoro-2′-deoxyuridylic acid. Its close similarity to uracil allows this fluoro derivative to be a successful mimetic. This biochemically altered form of 5-FU, 5-fluoro-2′-deoxyuridylic acid, is ultimately responsible for the inhibition of thymidylate synthase, an enzyme involved in the conversion of uridylic acid to thymidylic acid and critical for DNA synthesis (Figure 1). The increased reactivity of 5-fluoro-2′-deoxyuridylic acid relative to 2′-deoxyuridylic acid is due to the inductive effect of fluorine which results in its covalent binding to thymidylate synthase.

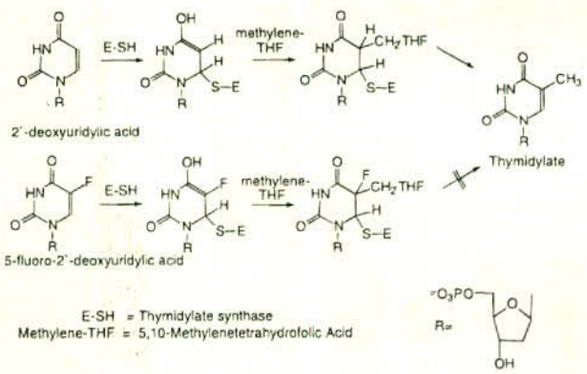


Figure 1.

The application of the monovalent substitution of a fluorine atom for a hydrogen atom can also be seen in a more recent study with naphthyl-fused diazepines, which were employed as agonistic probes of the pharmacophore of benzodiazepine receptors.[14] Replacement of the hydrogen with fluorine at the *ortho* position of the pendent phenyl group of either naphthyl-fused diazepines, as illustrated in Figure 2, resulted in enhanced affinity and efficacy for both naphthyl isomers (Table 4). This greater receptor binding affinity could again be attributed to the inductive effect of the fluorine atom facilitating a stronger interaction with the receptor.

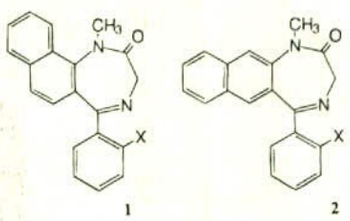


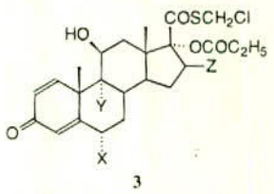
Figure 2.

Table 4. Benzodiazepine Receptor Binding Affinity for Naphthyl-Fused Diazepines

compound	X	IC_{50} (nM)[a]
1a	H	1000
1b	F	260
2a	H	1000
2b	F	55

[a] *In vitro* potency of the compound to displace [^{3}H]flunitrazepam from the benzodiazepine receptor.

Another good illustration of this monovalent bioisosteric replacement is observed in a recent series of anti-inflammatory corticosteroid analogues (**3**, Figure 3).[15] In this study, the topical anti-inflammatory activity of two pairs of structurally similar corticosteroids were compared. Their relative anti-inflammatory activity was normalized to fluocinolone acetonide, which was assigned a potency of 100. Table



3

Figure 3.

Table 5. Biological Activities of Halomethyl Androstane-17β-carbothionates

compound	X	Y	Z	topical anti-inflammatory activity[a]
3a	H	F	$=CH_2$	42
3b	F	F	$=CH_2$	108
3c	H	H	β-CH_3	27
3d	H	F	β-CH_3	41

[a] Topical anti-inflammatory activity was measured in mice by modifications of the croton oil ear assay.[16] Fluocinolone acetonide served as a positive control and is assigned a relative potency index of 100.

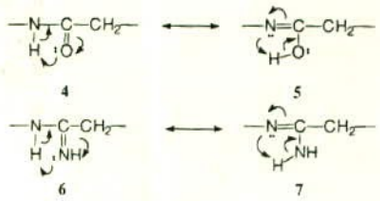
5 shows that, in the case of the pair of compounds possessing a 16-methylene substituent, the presence of an additional fluorine atom at the 6α position results in a derivative with greater activity than **3a** or fluocinolone acetonide. With the pair of corticosteroids with a 16-methyl substituent (Z = CH_3), replacement of hydrogen with fluorine at the 9α position, **3d**, also increased anti-inflammatory activity relative to **3c**.

Thus, the ability of fluorine to replace hydrogen is an effective method of exploring the affinity of an agent to the target site (receptor or enzyme) by virtue of its greater electronegativity while other parameters such as steric size and lipophilicity[17] are maintained.

2. *Interchange of Hydroxyl and Amino Groups*

The monovalent interchange of amino and hydroxyl groups is well known and has been successfully employed in the development of various pharmacological agents. The similar steric size (Table 7), spatial arrangement, and the ability of these functional groups to act as either *hydrogen bond acceptors or donors* is likely responsible for their successful use as bioisosteres.

Several medicinal agents under investigation as potential clinical agents carry heteroaromatic moieties. Many of these heteroaromatic compounds are capable of tautomerization. The prototropic tautomerism of heteroaromatic compounds includes all agents wherein a mobile proton can move from one site to another within the heteroaromatic molecule. Figure 4 illustrates one of the more common types of tautomerization involving the movement of a proton between a cyclic nitrogen atom and a substituent on the neighboring carbon atom within the ring. Tautomerism in heterocyclic molecules has been extensively studied.[18] In the presence of electron-donating atoms such as nitrogen in heterocyclic systems, it is known that there will be substantial tautomerization where a neighboring C—OH will tautomerize to C=O.[19] In the case of a neighboring

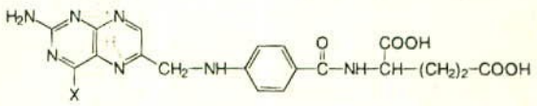


4 5 6 7

Figure 4.

carbon containing C—NH_2 (**7**, Figure 4), the preferred tautomer is the C—NH_2 form.

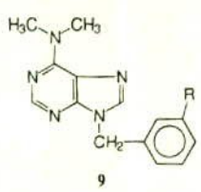
Perhaps the best known example of classical isosteric substitution of an amino for a hydroxyl group is illustrated by aminopterin (**8b**) wherein the hydroxyl substituent of folic acid (**8a**) has been substituted by an amino group (Figure 5). As previously noted, this represents a monovalent bioisosteric substitution at a carbon atom adjacent to a heterocyclic nitrogen atom. Thus, this bioisosteric replacement has the capability of mimicking even the tautomeric forms of folic acid. The similarity as well as the capability of the amino group to hydrogen bond to the enzyme are two important factors that facilitate the binding of aminopterin to the enzyme dihydrofolate reductase.



8a X = OH Folic Acid
8b X = NH_2 Aminopterin

Figure 5.

Interchange of an amino group with a hydroxyl moiety in the case of 6,9-disubstituted purines (Table 6) has been shown to result in the development of agents with similar benzodiazepine receptor binding activity.[20] This example further substantiates the ability of the amino group to mimic the hydroxyl group at the receptor site. In this study a series of 6,9-disubstituted purines were tested for their ability to bind to the benzodiazepine receptor in rat brain tissue. The relative activity of the 9-(3-aminophenyl)-methyl derivative (**9a**) was compared to the 9-(3-hydroxyphenyl)methyl analogue (**9b**) (Figure 6). In contrast to aminopterin where a dramatic difference in binding affinity was observed relative to the normal substrate, these bioisosteric 6,9-disubstituted



9

Figure 6.

Table 6. Benzodiazepine Receptor Binding Activity of Substituted 6-(Dimethylamino)-9-benzyl-9*H*-purines

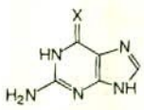
compound	R	IC_{50} (μM)[a]
9a	NH_2	0.9
9b	OH	1.2

[a] Concentration of compound that decreased specific binding of 1.5 nM [^{3}H]diazepam to rat brain receptors by 50%.

purines exhibited similar activity with regard to their affinity for the benzodiazepine receptor. In this example of bioisosteric replacement, pharmacological activity was retained. It is important to note that retention of biological activity based on *in vitro* data can be critical in those instances where differences between bioisosteric analogues exist with regard to *in vivo* parameters which may include absorption, distribution, metabolism, or elimination. While one may only observe retention of activity associated with interaction of drug with the pharmacophore, bioisosteres may differ dramatically in their *in vivo* efficacy. Additional examples of this bioisosteric replacement will be discussed in the next section on monovalent replacement of hydroxyl and thiol groups.

3. Interchange of Hydroxyl and Thiol Groups

The interchange of thiol for hydroxyl can be considered as an extension of the amino–hydroxyl replacement and has been used extensively in medicinal chemistry. This replacement is based on the ability of both these functional groups to be *hydrogen bond acceptors or donors.* A classical illustration of this replacement being guanine (**10a**) and 6-thioguanine (**10b**, Figure 7).[21]

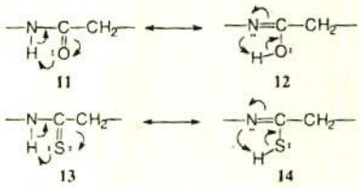


10a X = O Guanine

10b X = S 6-Thioguanine

Figure 7.

As discussed in the previous section, when part of a heteroaromatic ring, these functional groups can exist in different tautomeric forms. Figure 8 illustrates the most common example wherein a mobile proton on a nitrogen atom in the aromatic ring can be transferred to the heteroatom attached to the adjacent carbon resulting in the different tautomers.

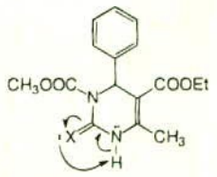


11 **12** **13** **14**

Figure 8.

In the case of 6-thioguanine, the ability of this bioisosteric analogue to be viewed as a substrate by the salvage pathway associated with purine biosynthesis, allows for its transformation into 6-thioguanylic acid by hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT). However, the significance of this "fraudulent" nucleic acid with respect to its lethality to neoplasms is uncertain.[22] It is as this phosphoriboside that either the *de novo* synthesis of nucleic acids is inhibited or incorporation into deoxyribonucleic acid occurs.

In an attempt to enhance the calcium channel blocking capacity of certain dihydropyrimidine agents, a number of isosteric analogues with the general structure **15** (Figure 9) were synthesized.[23] Substitution of the hydroxyl with an amino resulted in



15

Figure 9.

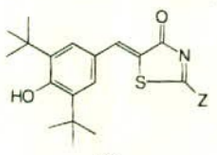
Table 7. Calcium Channel Blocking Activity of 1,4-Dihydropyrimidines

compound	X	van der Waal's radius[24] (Å)	IC_{50} (nM)[a]
15a	=O	1.40	140
15b	=NH	1.50	160
15c	=S	1.85	17

[a] Concentration that produced 50% inhibition and determined for the vasorelaxant activity with potassium-depolarized rabbit thoracic aorta.

analogues with similar potency. However, substitution with the thiol resulted in enhanced potency (Table 7). This could be explained by the fact that the size of the substituents, described here as the van der Waal's radii, and the ability to hydrogen bond were the important factors influencing retention of activity. Therefore, replacement with the amino group, which has a similar size, resulted in similar potency. However, replacement with the sterically optimal thiol resulted in an analogue which was an order of magnitude more potent.

The use of this replacement in the design of novel anti-inflammatory agents substantiates its utility as a monovalent bioisostere. Long term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases has been associated with side effects such as gastrointestinal ulceration, bleeding, and nephrotoxicity.[25,26] With a view to designing new drugs with an improved safety profile, certain thiazoles (**16**, Figure 10 and Table 8) that are dual



16

Figure 10.

Table 8. Anti-inflammatory Activity of Benzylidene Derivatives in Intact Rat Basophilic Leukemia (RBL-1) Cells

compound	Z	electronegativity[29]	IC_{50} (μM)[a] 5-LO	IC_{50} (μM)[a] CO
16a	OH	3.51	1.4	0.35
16b	NH_2	2.61	0.77	0.39
16c	SH	2.32	0.38	0.012

[a] Concentration of the test compound causing 50% inhibition of 5-LO or CO formation.

inhibitors of both cyclooxygenase (CO) and 5-lipoxygenase (5-LO) are being studied as potential anti-inflammatory agents.[27] The beneficial effects of NSAIDs have been attributed to the inhibition of the enzyme cyclooxygenase, thereby preventing production of pro-inflammatory prostaglandins.[28] Leuko-

trienes produced by the 5-lipoxygenase enzyme pathway may also contribute to both inflammation and NSAID-induced effects. Table 8 summarizes the concentrations of test compounds required to cause a 50% inhibition of 5-LO and CO formation.

Replacement of the hydroxyl with an amino group resulted in more potent activity toward 5-LO while the potency toward CO remained the same. However, replacement with a thiol resulted in enhanced potency toward both 5-LO and CO. Comparison of the electronegativity values of oxygen, nitrogen and sulphur (Table 8) suggests that this could be a factor that modulates the degree of inhibition of 5-LO. Size, however, may play a significant role with regard to inhibition of CO (Table 7). Thus, the thiol group may be a suitable and informative bioisostere for the amino and hydroxyl groups in several different series of medicinal agents by the virtue of its size, lower electronegativity, and ability to hydrogen bond.

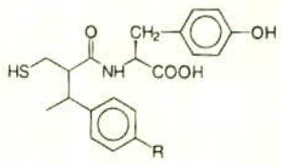
4. Fluorine and Hydroxyl, Amino, or Methyl Groups as Replacements for Hydrogen (Grimm's Hydride Displacement Law)

This monovalent group of isosteres is a result of the direct adaptation of Grimm's Hydride Displacement Law. The basis for the fluorine–hydrogen interchange and the hydroxyl–amino interchange was discussed previously. The existence of this larger group of isosteres might be attributable to a greater tolerance of the different physicochemical parameters of these functionalities within a particular series of agents. However, in the studies outlined in this section, an attempt was made to correlate a physicochemical parameter of this group of bioisosteres with the observed effect on biological activity.

In designing agents for the treatment of cardiovascular diseases, it may be beneficial to associate the hypotensive effects resulting from the inhibition of angiotensin II formation with the diuretic and natriuretic responses. Diuretic and natriuretic effects can be mediated by protection of the endogenous atrial natriuretic peptide (ANP) from inactivation by inhibition of epithelial neutral endopeptidase (NEP). Inhibition of angiotensin II formation may be brought about by inhibition of endothelial angiotensin-converting enzyme (ACE). A series of dual metallopeptidase inhibitors have been designed on the basis of the characteristics of the active sites of both enzymes. Monovalent substitution by fluorine, hydroxyl, and amino in place of hydrogen has recently been used in the design of these metallopeptidase inhibitors (Figure 11, Table 9).[30]

In this study optically pure *N*-[2-(mercaptomethyl)-3-phenylbutanoyl] amino acids (**17**) were evaluated as dual inhibitors of NEP and ACE. Substitution with isosteres (−F, −OH, $-NH_2$) as described by Grimm's Hydride Displacement Law (Table 2) resulted in retention of activity. It was observed within this series, however, that the increase in the effective van der Waal's radii of the isosteric substituents resulted in a decrease in activity (Table 9). In this instance, no significant alteration in preferential activity with either of the peptidases, ACE or NEP, was observed for these bioisosteres.

The empirical approach used to advance the structure–activity relationships with these peptidase



17

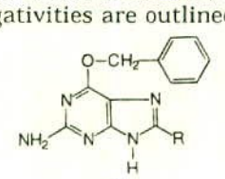
Figure 11.

Table 9. *In Vitro* Inhibition of NEP and ACE by *N*-[2-(Mercaptomethyl)-3-phenylbutanoyl] Amino Acids

			IC_{50} (nM)	
compound	R	effective van der Waal's radii (Å)[31]	angiotensin converting enzyme	neutral endopeptidase
17a	H	1.20	4.3	2.5
17b	F	1.47	6.9	5.9
17c	OH	1.53	7.9	9.0
17d	NH_2	1.79	12.0	16.0

inhibitors is useful despite the fact that a more selective ACE inhibitor was not developed. Retention of activity within this series of bioisosteres permits an assessment of the validity of a possible correlation with one or more specific physicochemical parameters. This study, for example, did provide insight into structural features which were critical to their activity as inhibitors of these peptidases.

Recently, several 8-substituted O^6-benzyl guanines (**18**, Figure 12) were evaluated for their ability to inactivate the human DNA repair protein, O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase (AGT) (Table 10).[32] Inactivation of the human DNA repair protein O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase by exposure to compounds such as O^6-benzylguanine leads to a dramatic enhancement in the cytotoxic response of human tumor cells and tumor xenografts to chemotherapeutic drugs. This effect is principally observed for chemotherapeutic agents whose mechanism of action involves modification of DNA guanine residues at the O^6-position. In this study the effect of the interchange of NH_2, OH, as well as CF_3 (a bioisostere for a methyl group based on the replacement of hydrogen with fluorine) on activity was assessed. Analogues possessing electronegative groups at the 8-position were more effective as inactivators of AGT in human HT29 colon tumor cell extracts. The relative activities of these bioisosteres based on the dose required for 50% inhibition (ED_{50}) along with their electronegativities are outlined in Table 10.



18

Figure 12.

Table 10. Alkyl Guanine Transferase Inactivating Activity of 6-(Benzyloxy)purine Derivatives

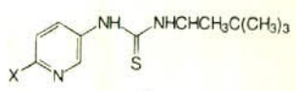
compound	R	electronegativity[29]	ED_{50} (μM)[a]
18a	NH_2	2.61	2.0
18b	CF_3	3.46	0.25
18c	OH	3.51	0.15

[a] Effective dose required to produce 50% inactivation in HT-29 cells upon incubation for 4 h.

Again, the retention of activity within a series of bioisosteres provides the basis for the discovery of a possible correlation between pharmacological activity and the physicochemical properties of specific agents.

As an extension to the above group defined by Grimm's Hydride Displacement Law, the widespread use of the chlorine atom as a bioisostere has been observed in several different series of biologically active compounds. This could be attributed to the similarity in size between these atoms, a comparison of which is made in Table 11. Further, there exists similarity in the lipophilicity of the methyl group with that of chlorine which may be responsible for its suitability as a monovalent bioisosteric replacement.

N-(Substituted-3-pyridyl)-*N'*-alkylthioureas (**19**, Figure 13), which have been evaluated as novel potassium channel openers,[33] are among the more recent illustrations of the replacement of chlorine with isosteres from Grimm's Hydride Displacement Law (Table 11). Potassium channel openers cause vasorelaxation in vascular smooth muscle through hyperpolarization of the cell membrane. There is an increased interest in these compounds based on their therapeutic potential in the treatment of cardiovascular diseases. Substitution at the 6-position with monovalent isosteres ($-NH_2$, $-CH_3$, $-Cl$) results in analogues with similar biological activity. It was observed that substituents with similar biological activity had comparable effective van der Waal's radii (Table 11). The methyl group, which has a lower electronegativity, elicited a weaker pharmacological response, suggesting an additional correlation between activity and a physicochemical property.



19

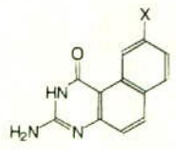
Figure 13.

Table 11. Inhibition of Spontaneous Mechanical Activity in Rat Portal Vein (*in vitro*)

compound	X	maximum fall in SBP[a] (%)	electro-negativity[29]	effective van der Waal's radii[31] (Å)
19a	NH_2	29	2.61	1.79
19b	CH_3	18	2.27	1.80
19c	Cl	27	3.0	1.73

[a] Antihypertensive activity measured as maximum % fall in systolic blood pressure in anesthetized normotensive rat by iv injection.

Table 12 lists the relative potency of a group of bioisosteres which act as inhibitors of thymidylate synthase. Each of these benzo[*f*]quinazolin-1(2*H*)-ones (**20**, Figure 14), inhibit thymidylate synthase by virtue of their structural relation to its cofactor, 5,10-methylenetetrahydrofolic acid.[34] They are, therefore, referred to as folate-based thymidylate synthase inhibitors. These analogues differ from other folate-based thymidylate synthase inhibitors as the absence of a glutamate residue suggests that they are not dependent upon active folate transport and polyglutamylation for activity, the two mechanisms of resistance that have been observed with agents such as methotrexate. Within this series, it was observed that hydrogen bond donors were more potent than the unsubstituted parent compound. These analogues, however, were less active than compact lipophilic groups in elevating thymidylate synthase inhibition. Thus, at the 9-position, optimal size and lipophilicity appear to be critical factors associated with their ability to inhibit thymidylate synthase.



20

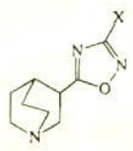
Figure 14.

Table 12. Thymidylate Synthase Enzyme Inhibition Data for Benzo[f]quinazolin-1(2*H*)-ones

compound	X	thymidylate synthase inhibitory activity IC_{50} (μM)[a]
20a	Cl	0.025
20b	CH_3	0.178
20c	OH	0.48
20d	NH_2	0.63
20e	H	1.08

[a] Inhibitor concentration producing 50% inhibition and determined by the tritium release assay of Roberts[35] as modified by Dev et al.[36]

In another study aimed at designing cholinergic agents which would be capable of penetrating the central nervous system and displaying high efficacy at the cortical muscarinic receptors, a series of oxadiazole-based tertiary amines **21** (Figure 15, Table 13) were tested. The assay used was designed to measure affinity and predict cortical efficacy from the antagonist−agonist (i.e. NMS/OXO-M) binding ratio in rat cortical membranes.[37] The log of this ratio has been shown to correlate with the ability of the ligand to stimulate the hydrolysis of cortical phosphatidylinositol. It is known that at least three muscarinic receptor subtypes m1, m3, and m5 may be capable of positively stimulating phosphatidylinositol hydrolysis. In this series it was observed that replace-



21

Figure 15.

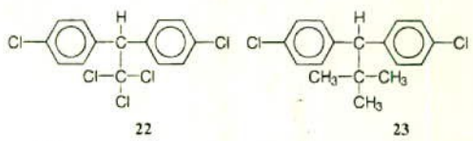
Table 13. *In Vitro* Binding Data for Substituted Oxadiazoles

compound	X	K_a(app) (μM) [^{3}H]NMS[a]	[^{3}H]OXO-M[b]	ratio[c]
21a	CH_3	0.44	0.0009	490
21b	Cl	0.19	0.00048	400
21c	NH_2	0.60	0.0005	1200

[a] Displacement of [^{3}H]-*N*-methylscopolamine. [b] Displacement of [^{3}H]oxotremorine-M. [c] Ratio of K_a(app) for NMS to K_a(app) for OXO-M.

ment of the methyl with the less lipophilic amino group resulted in an increase in this antagonist–agonist binding ratio. However, replacement with a chloro substituent which is isosteric and isolipophilic to the methyl group resulted in a compound which had lower binding affinity, but a very similar antagonist–agonist binding compared to the methyl-substituted analogue.

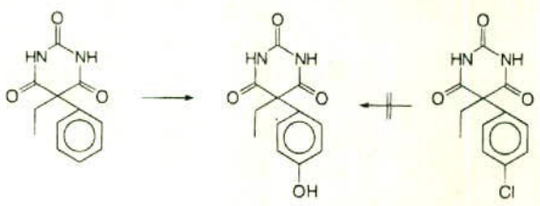
While the chlorine atom is often viewed to be isosteric and isolipophilic with the methyl group, it is very often selected as a bioisosteric replacement because of its ability to alter the metabolism. Previous research has very effectively illustrated the feasibility of altering the metabolism of an agent by the interchange of chlorine with one of the bioisosteres from Grimm's Hydride Displacement Law. Replacement of a chloro atom with a methyl substituent can facilitate metabolism of a xenobiotic. Lipid-soluble chemicals tend to be distributed into adipose tissue where, unless they are metabolized, they tend to accumulate for long periods of time, e.g. DDT (**22**, Figure 16). The replacement of the trichloromethyl moiety with a *tert*-butyl group (**23**, Figure 16) results in diminished persistence of this pesticide.[38] The methyl substituents provide a site which is susceptible to metabolic degradation.



22 23

Figure 16.

Alternatively, the addition of a chloro substituent can be effective in inhibiting metabolic oxidation. Phenobarbital (**24**) is metabolized by aromatic hydroxylation at the *para* position to produce **25** (Figure 17), which then forms a glucuronide conjugate. Replacement of the hydrogen at the *para* position with chlorine (**26**) prevents this route of metabolism. Thus, in this instance the chlorine atom blocks the metabolism of phenobarbital and thereby increases its duration of action.



24 25 26

Figure 17.

2-(Diethylamino)ethyl benzoates (**27**, Figure 18), which are used as local anesthetics provide yet another example where classical bioisosteric replacement affects the observed duration of action by altering metabolism.[39] On the basis of the results outlined in Table 14, it appears that the decreased half-lives ($t_{1/2}$) associated with those analogues having electron-withdrawing groups is likely associated with their increased susceptibility to hydrolysis.



27

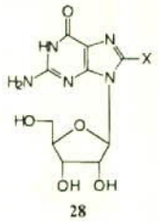
Figure 18.

Table 14. Biological Half-Lives of *Para*-Substituted 2-(Diethylamino)ethyl Benzoates

compound	X	σ_p	$t_{1/2}$
27a	NH_2	−0.66	96.29
27b	OCH_3	−0.26	26.75
27c	Cl	0.23	4.94
28d	CN	0.63	1.28

5. Monovalent Substitutions Involving Chloro, Bromo, Thiol, and Hydroxyl Groups (Erlenmeyer's Broadened Classification of Grimm's Displacement Law)

The last class of monovalent isosteres involves chloro, bromo, thiol, and hydroxyl group interchanges. While we have already rationalized the hydroxyl–thiol interchanges, the classification of the chloro, bromo and thiol group together is based on their similarity in their number of peripheral electrons as defined by Erlenmeyer. Use of these monovalent isosteric replacements is illustrated for certain C8-substituted guanosine analogues (**28**, Figure 19). To evaluate the efficacy of C8-substituted guanosine analogues in the enhancement of primary antibody response *in vitro*, these analogues were cultured with antigen and adjuvant.[40] B lymphocytes were incubated with 1.0 mM of the guanosine analogues in presence or absence of type 2 antigen TNP-Ficoll and after 3 days the cells were processed, collected, and then evaluated for the number of antibody-forming cells. The results of this study demonstrated that the bromo-, hydroxyl-, and thio-substituted analogues could stimulate polyclonal immunoglobulin secretion and in the presence of antigen enhanced the magnitude of the anti-TNP plaque-forming cell (Anti-TNP PFC) antibody response to antigen TNP-Ficoll as summarized in Table 15. The thiol bioisostere was more potent as compared to the hydroxyl and the bromo isosteres.



28

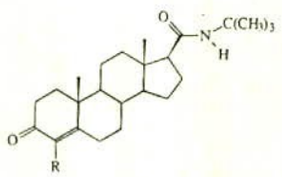
Figure 19.

Table 15. Enhancement of Antibody Responses of DBA/2 B Cells by Guanosine Analogs

		antigens: no. of anti TNP plaque-forming cells/culture	
compound	X	medium	TNP-Ficoll
28a	medium	14	8
28b	medium + Br analogue	78	198
28c	medium + OH analogue	118	200
28d	medium + SH analogue	80	296

Dihydrotestosterone is a potent androgen known to be essential for male differentiation, growth, and function of androgen-sensitive sex organs and is involved in the pathophysiology of many diseases

such as benign prostatic hyperplasia and prostrate cancer. Inhibition of steroid 5α-reductase is of recent pharmaceutical interest in view of its role in the conversion of testosterone to dihydrotestosterone. Recent research has isolated and characterized two types of human 5α-reductases, namely type I and type II. Therefore, a rational approach for treatment of these androgen-sensitive disease states can be envisioned by the inhibition of either one or both enzymes with specific inhibitors. 4-Substituted *N*-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-androsten-17β-carboxamide analogues (**29**, Figure 20) with hydroxy, thiol, chlorine, or bromo substituents at the 4-position were evaluated and found to show intermediate inhibitory activity on human type II 5α-reductase activity.[41] From the data obtained (Table 16), it could be inferred that the enzyme has steric and electronic preferences at this position, resulting in significantly enhanced potency for the hydroxy and chloro substituted compounds.



29

Figure 20.

Table 16. *In Vitro* Inhibition of Human Type II 5α-Reductase of 4-Substituted *N*-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-17β-carboxamides

compound	R	effective van der Waal's radii[31] (Å)	electro-negativity[29]	IC_{50} (nM)
29a	OH	1.53	3.51	172
29b	Cl	1.73	3.00	192
29c	SH	1.80	2.32	437
29d	Br	1.86	2.80	387

[a] IC_{50} values represent the concentration of compounds required to inhibit 5α-reductase activity by 50%.

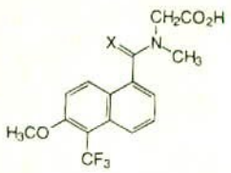
B. Divalent Isosteres

Divalent isosteres can be classified into two subgroups: (1) Those divalent bioisosteres which involve the interchange of atoms that are involved in a double bond, such as in the series; C=**C**, C=**N**, C=**O**, and C=**S**. And (2) those divalent isosteres where substitution of a different atom results in the alteration of two single bonds such as in the series; C−**C**−C, C−**NH**−C, C−**O**−C, and C−**S**−C. Both of these types of bioisosteric substitutions have been used extensively in the study of the structure−activity relationships of various pharmacologically active agents.

1. Divalent Replacements Involving Double Bonds

This subclass includes replacements such as C=S, C=O, C=NH, and C=C. As we have already discussed in the earlier sections, the presence of heterocyclic systems in most of the lead compounds under study as medicinal agents facilitates the tautomerization of these groups. As mentioned earlier, for the purpose of this review, the classification of such analogues as divalent bioisosteres requires the absence of a mobile proton which can migrate within the ring system.

The replacement of C=S with C=O in Tolrestat (**30a**, Figure 21), an aldose reductase inhibitor currently under study in human subjects for the treatment of diabetic neuropathy, resulted in oxo-Tolrestat (**30b**), which retained activity both *in vitro* and *in vivo* (Table 17).[42]



30

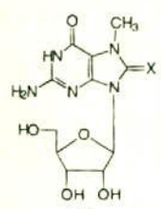
Figure 21.

Table 17. Aldose Reductase Inhibitory Activity of Tolrestat and Oxo-Tolrestat

		aldose reductase inhibition	
compound	X	*in vitro*[a]	*in vivo*[b]
30a	S	94	53
30b	O	86	56

[a] Inhibition of enzyme activity in partially purified bovine lens preparation. [b] Inhibition of galactitol accumulation in the sciatic nerves of rats fed 20% galactose for 4 days.

Another illustration of the use of this class of divalent isosteres is with certain novel purine nucleoside analogues (**31**, Figure 22) that were tested *in vivo* for antiviral activity against Semliki Forest virus (SFV) infection in a mouse model.[43] Table 18 outlines the percentage of mice that survived for 21 days for the various bioisosteric analogues compared to the absence of any survivors in control infected mice. Replacement of the sulfur atom at C-8 with the oxygen or selenium atom, another well-known divalent isosteric replacement, resulted in weaker activity relative to the thio analogue.



31

Figure 22.

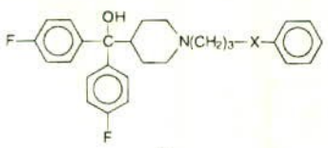
Table 18. Activity of Guanosine Bioisosteric Analogues against Semliki Forest Virus

compound	X	% total survivors
31a	S	83 (10/12)
31b	O	67 (8/12)
31c	Se	58 (7/12)

2. Divalent Replacements Involving Two Single Bonds

The second major class of divalent bioisosteres represents those atoms or groups which are attached to different substituents. As these divalent bioisosteres are attached to two different substituents, the chemical and polar differences are less pronounced.

The bond angle or the conformation associated with the use of these divalent bioisosteres may be an important factor associated with retention of biological activity. Table 19 shows a comparison of the antiallergy activity and bond angles of several divalent bioisosteric substitutions which have been investigated for a series of 4-(diarylhydroxymethyl)-1-[3-(aryloxy)propyl]piperidines (**32**, Figure 23).[44]



32

Figure 23.

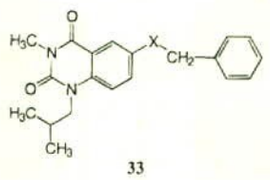
Table 19. Oral Antiallergy Activity in the Passive Foot Anaphylaxis Assay of Analogues Containing Varied Heteroatoms

compound	X	electronegativity[29]	bond angle[45] (deg)	passive foot anaphylaxis assay (10 mg/Kg)[a]
32a	–O–	3.51	108.0	+++
32b	–S–	2.32	112.0	+
32c	$-CH_2-$	2.27	111.5	+
32d	–NH–	2.61	111.0	+

[a] Aminophylline orally at 100 mg/kg was used as a positive control and assigned a biological response of (++); (–) not significantly different from negative control group at $p < 0.05$ as determined by the Dunnett's t test; (+) activity between positive and negative groups; (++) activity equivalent to positive control group; (+++) activity greater than positive control group.

These compounds were tested using the passive foot anaphylaxis assay which is an IgE-mediated model useful in the detection of compounds possessing antiallergic activity. A significant correlation between biological activity and electronegativity was observed for these analogues.

Another illustration of divalent bioisosteric linkers is observed in the study of inhibitors of the nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated transcription of β-galactosidase.[46] T cells are essential components of the immune response. They are activated upon contact with foreign substances, or antigens, present on invading organisms. One of the earlier events that occurs after T cells recognize a foreign antigen is the induction of the interleukin-2 (IL-2) gene. IL-2 is an essential autocrine growth factor for T cells and its appearance marks the commitment of the T cell toward activation. These activated cells release a variety of bioactive molecules which initiate a cascade of events which initiate an immune/inflammatory response. The region 257–286 base pairs upstream of the IL-2 structural gene binds to a protein, the nuclear factor of activated T cells-1 (NFAT-1), prior to IL-2 gene transcription. NFAT-1 is expressed in relatively few cells besides T cells and is markedly upregulated upon stimulation of the T cell receptor. This makes it a highly specific target within activated T cells. When the cell is activated, the NFAT-1 protein binds to the DNA at its recognition site and induces the transcription of β-galactosidase. This study evaluated some of the bioisosteric analogues of quinazolinediones (**33**, Figure 24) as potential immunosuppressive agents by their ability to inhibit β-galactosidase expression as summarized in Table 20. Here again the similar bond angles and electronegativities (Tables 19 and 20) of the –NH– and $-CH_2-$ bioisosteric linkers result in analogues which retain activity. In this study, the use of an oxygen atom as a bioisosteric linker, which has a marginally smaller bond angle and much greater electronegativity, results in an analogue with increased potency.



33

Figure 24.

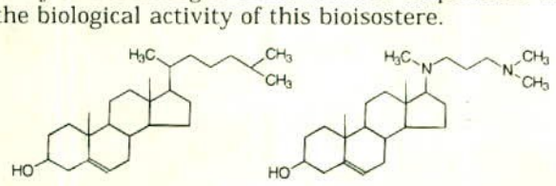
Table 20. Regulation of NFAT-1-Regulated β-Galactosidase Activity by Quinazolinediones

compound	X	IC_{50} (μM)
33a	–NH–	4.47
33b	$-CH_2-$	4.03
33c	–O–	2.5

Other divalent linkers that have been obtained as modifications of the above classical isosteres include higher oxidation states of the thioether linker resulting in sulfoxide and sulfone derivatives. These types of replacements will be discussed in the section on nonclassical isosteres.

C. Trivalent Atoms or Groups

A classical trivalent bioisosteric replacement is –CH= with –N=. This replacement has been widely used in the drug discovery process and has been further discussed among the ring equivalent class of classical bioisosteres. This replacement when applied to cholesterol (**34**) resulted in 20,25-diazacholesterol (**35**, Figure 25) which is a potent inhibitor of cholesterol biosynthesis.[47] The greater electronegativity of the nitrogen atom could be responsible for the biological activity of this bioisostere.



34 35

Figure 25.

Another trivalent substitution based on Erlenmeyer's definition of the similarity in the number of peripheral electrons would be the replacement of –P= (bond angle C–P–C = 100 ± 4°) with –As= (bond angle C–As–C = 96 ± 5°).[48] Arsenic is a classical bioisostere of nitrogen (Table 3). Arsenicals have received considerable attention due to their therapeutic significance. The oxidation of arseno compounds to arsenoxides is important in the bioactivation of a number of chemotherapeutic arsenicals. One of the first drugs used clinically was arsphenamine (**36**, Figure 26). The activity of arsphenamine against the syphilis organism was attributed to its oxidized metabolite oxophenarsine. However,

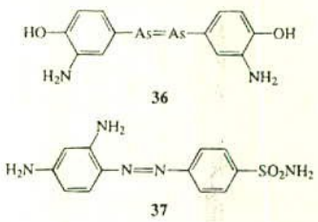


Figure 26.

the lack of selective toxicity associated with these arsenicals has led to a reduced interest in such replacements in current research. Analogy is drawn to prontosil (**37**, Figure 26) which is found to be metabolized to *p*-aminobenzenesulfonamide. Prontosil is inactive against microorganisms *in vitro* but active *in vivo*.

D. Tetrasubstituted Atoms

One of the more widely used tetravalent replacements has been the interchange of a quaternary charged nitrogen atom with a tertiary carbon atom. C_2-C_{20} acyl groups of acyl-CoAs are reversibly transferred to the β-hydroxyl group of (*R*)-carnitine by carnitine acyltransferases. The selective inhibition of individual carnitine acyltransferases may be useful in the therapy of diabetes and heart disease. The determination of relative substrate specificity and the development of specific inhibitors for individual carnitine acyltransferases has been of considerable interest because of its possible therapeutic implications. Certain simple acylcarnitine analogues are potent carnitine acyltransferase (CAT) inhibitors.[49] Structure–activity studies in this series have included the bioisosteric replacement of the hydroxyl group of carnitine (**38**) with an amino (**39**) and replacement of the tetravalent trimethylammonium group with a tertiary butyl group (**40**, Figure 27). Table 21 lists the similar kinetic constants that were obtained for these bioisosteres.

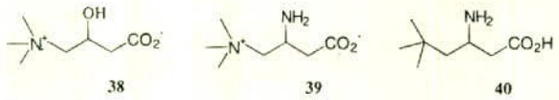


Figure 27.

Table 21. Rate Constants for Carnitine and Synthetic Analogues with Pigeon Breast Carnitine Acyltransferase

X	K_i (mM)[a]
39	4.0
40	2.6

[a] K_i values were obtained from a plot of apparent K_m vs [inhibitor].

Other tetravalent bioisosteric replacements have been investigated which use members of the same group of the periodic table (group IVB), i.e. the silicon or germanium atom. These atoms are also tetravalent and have similar hydrophobicity, but possess different electronic and steric properties from carbon. The ability of trimethylsilyl- or trimethylgermyl-containing retinobenzoic acids (**41**, Figure 28) to induce differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line HL-60 to mature granulocytes was examined as a measure of retinoidal activity.[50] Compounds with a trimethylsilyl or trimethylgermyl group at the *meta* positions showed similar activities as the corresponding retinobenzoic acids with a *tert*-butyl group. Results in Table 22 summarize the differentiation-inducing activity observed for one such series of retinobenzoic acids.

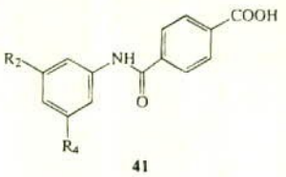


Figure 28.

Table 22. Differentiation-Inducing Activity of Trimethylsilyl- or Trimethylgermyl-Containing Retinoids

compound	R_2	R_4	ED_{50}[a]
41a	*tert*-butyl	*tert*-butyl	3.6×10^{-8}
41b	trimethylsilyl	trimethylsilyl	3.0×10^{-8}
41c	trimethylgermyl	trimethylgermyl	4.2×10^{-8}

[a] Effective dose required to cause differentiation-inducing activity in 50% of human promyelocytic leukemia cells.

A classical illustration of tetrasubstituted isosteres involves replacement of the quaternary ammonium group in case of cholinergic agonists (**42**, Figure 29) with the phosphonium and arsonium analogues.[51] In this study, it was observed that such replacements resulted in less potent analogues with greater toxicity. Activity was found to decrease as size of the onium ion increased. The decreased potency and greater toxicity of these higher elements has diminished interest in replacements of this type for the development of direct-acting cholinergic agonists.

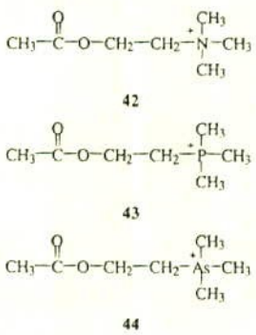
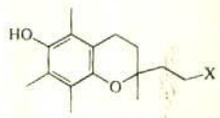


Figure 29.

A more recent illustration of retention of activity within a series of charged isosteres, as described by Erlenmeyer (Table 3) was observed for a series of α-tocopherol analogues (**45**, Figure 30) that were found to scavenge lipoperoxyl and superoxide radicals *in vitro* and accumulate in heart tissue as demonstrated by measurement of *ex vivo* inhibition of lipid peroxidation in mouse heart homogenates.[52] Table 23 illustrates that all the bioisosteric analogues of α-tocopherol were found to elicit similar biological activity.



45

Figure 30.

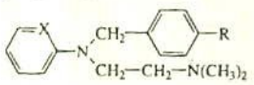
Table 23. *In Vitro* and *ex Vivo* Inhibition of Lipid Autooxidation in Mouse Heart Homogenate

compound	X	*in vitro*[a] IC_{50} (μM)	*ex vivo*[b] ID_{50} (μM/kg)	IC_{50}/ID_{50}
45a	$-N^+(CH_3)_3$	19	11	1.7
45b	$-P^+(CH_3)_3$	10	8	1.3
45c	$-S^+(CH_3)_2$	7	6	1.3

[a] Concentration that inhibits thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) formation by 50%. [b] Dose that inhibits TBARS formation by 50% 1 h after sc administration.

E. Ring Equivalents

Ring equivalent bioisosteres represent the final subclass of classical bioisosteres that will be reviewed. Classical isosteric substitutions when applied within ring systems result in different heterocyclic analogues which can be effective bioisosteres. The use of the classical bioisosteres benzene, thiophene, and pyridine resulted in analogues with retention of biological activity within different series of pharmacological agents. One of the successful uses of this replacement resulted in the potent antihistamine mepyramine (**47**, Figure 31) which evolved by the replacement of the phenyl moiety in antegran (**46**) by a pyridyl group.

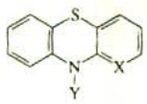


46 X = CH, R = H Antergan

47 X = N, R = OCH_3 Mepyramine

Figure 31.

Substitution of benzene by pyridine also improved activity in the tricyclic antihistamines [promethazine (**48a**) and isothipendyl (**48b**)] and neuroleptics [promazine (**48c**) and prothipendyl (**48d**)] (Figure 32) and resulted in a reduction of both sedative and extrapyramidal effects. In reviewing some more recent studies, this subclass of bioisosteres will be divided into (1) divalent ring equivalents and (2) trivalent ring equivalents.



48a Y = $CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ X = CH

48b Y = $CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ X = N

48c Y = $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ X = CH

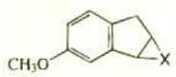
48d Y = $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ X = N

Figure 32.

1. Divalent Ring Equivalents

Some of these heterocyclic rings obtained by the replacement of a heteroatom within different ring systems will be discussed among the nonclassical category of bioisosteres on the basis of their ability to mimic the spatial conformation of certain other functional groups.

A copper-containing monooxygenase, dopamine β-hydroxylase, present in a variety of mammalian tissues, catalyses the benzylic hydroxylation of dopamine. Since dopamine β-hydroxylase plays an important role in the biosynthetic production of noradrenaline, it could be a target for the design of inhibitors as potential therapeutic agents for the modulation of adrenergic activity *in vivo*. Isosteric divalent ring replacements as obtained from Grimm's Hydride Displacement Law (Table 2) resulted in retention of activity within a series of indane derivatives (**49**, Figure 33) evaluated as inhibitors of dopamine β-hydroxylase[53] (Table 24).



49

Figure 33.

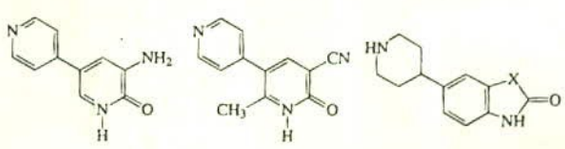
Table 24. Kinetic Inhibition Parameters for Dopamine β-Hydroxylase by Indan Derivatives

compound	X	K_i (mM)[a]
49a	$-CH_2-$	1.12
49b	$-O-$	0.65
49c	$-NH-$	0.4

[a] Apparent binding constant K_i estimated by plotting $1/k_{obs}$ as a function of 1/[I].

The applicability of divalent ring-equivalent isosteres has also been demonstrated in other five- and seven-membered ring systems. The search for novel cardiotonic agents resulted in the successful development of two clinically useful agents, amrinone[54] (**50**) and milrinone[55] (**51**) (Figure 34). It is known that the positive vasodilatory actions of amrinone and milrinone are related to the inhibition of adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III (cAMP PDE III).

During SAR studies on amrinone (**50**), it was observed that a free amino group was not necessary for *in vitro* cAMP PDE III activity.[56] This prompted the design and synthesis of analogues with general structure **52**.[57] Table 25 summarizes the *in vitro* cAMP PDE III activity of the divalent ring-equivalent



50 **51** **52**

Figure 34.

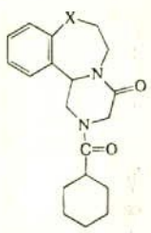
Table 25. *In Vitro* cAMP PDE III Activity of Ring-Equivalent Bioisosteres of 5-(4-Pyridinyl)benzoxazol-2(3*H*)-one

compound	X	cAMP PDE III IC_{50} (μM)[a]
50	amrinone	28
51	milrinone	0.36
52a	$-O-$	9.8
52b	$-CH_2-$	5.3
52c	$-NH-$	1.3
52d	$-S-$	0.54

[a] Concentration required to cause 50% inhibition of cAMP PDE III *in vitro*.

isosteres that were evaluated in this study. No clear correlation with physicochemical parameters could be extrapolated from this series. However, cAMP PDE inhibitory activity was retained by all the bioisosteric analogues of this series.

Divalent isosteric ring substitutions of the pyrazino-[2,1-*a*][2]benzazepine system (**53**, Figure 35) resulted in derivatives containing different heterocyclic systems. All these bioisosteres exhibited anthelmintic activity.[58] Table 26 shows a relative comparison of the MIC values of the various divalent isosteres. Replacement of the methylene with a sulfur or oxygen atom resulted in analogues with decreased potency relative to the carbocyclic analogue.



53

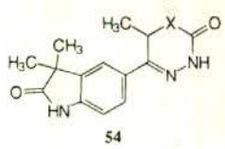
Figure 35.

Table 26. Anthelmintic Potency of Derivatives of the Pyrazino[2,1-*a*][2]benzazepine System

compound	X	minimum inhibitory concentration,[a] *Taenia crassiceps*
53a	$-CH_2-$	+++
53b	−O−	++
53c	−S−	+

[a] Concentration required to prevent all movement of cysts and evaginated scoleces: ++++ = MIC < 0.1 μg/mL; +++ = 0.1 μg/mL < MIC < 1.0 μg/mL; ++ = 1.0 μg/mL < MIC < 10 μg/mL; + = MIC > 10 μg/mL.

Replacements using selenium have been less commonly used as a divalent ring equivalent. However ring substitution of −Se− has frequently resulted in retention of their respective biological activities. Replacement with selenium has been shown to introduce a potential risk of toxicity. Substitution with the different divalent isosteres including selenium in a novel class of cardiotonic agents **54** (Figure 36 and Table 27) resulted in retention of activity.[59]



54

Figure 36.

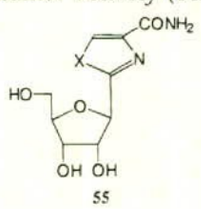
Table 27. Biochemical Properties of Heterocyclic Indolones

compound	X	IC_{50}[a] (μM)
54a	−NH−	0.17
54b	$-CH_2-$	0.24
54c	−S−	0.33
54d	−Se−	0.54
54e	−O−	0.96

[a] Concentration required to produce 50% inhibition of the sarcoplasmic reticulum bound low-K_m cAMP phosphodiesterase (SR-PDE).

The inhibition of cardiac phosphodiesterase, which is related to the development of cardiotonic agents, was assessed on the canine cardiac sarcoplasmic reticulum-bound, cGMP-inhibited, high-affinity cAMP-PDE (SR-PDE). Table 27 shows a comparison of the inhibition of phosphodiesterase (PDE) by the various divalent bioisosteric ring substitutions.

C-Glycosyl nucleosides which are analogues of nicotinamide nucleoside are expected to be converted to the analogues of NAD coenzyme and to inhibit NAD-dependent inosine monophosphate dehydrogenase (IMPD). Inhibition of this enzyme produces the accumulation of IMP and the depletion of guanine nucleotides, which is linked to DNA synthesis inhibition. Both 2-β-D-ribofuranosylthiazole-4-carboxamide (tiazofurin, **55b**) and 2-β-D-ribofuranosylselenazole-4-carboxamide (selenazofurin, **55c**) (Figure 37) are metabolized to analogues of NAD and have pronounced antitumor activity in animals and broad spectrum antiviral activity.[60] Selenazofurin is about 10 times more active than tiazofurin with a similar spectrum of antitumor activity (Table 28).



55

Figure 37.

Table 28. Bioisosteres of 2-β-D-Ribofuranosyl-4-carboxamides

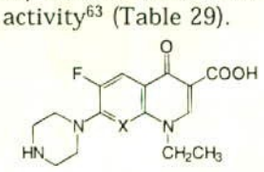
compound	X	antitumor agent	relative activity, IC_{50}[a] (μM)
55a	−O−	oxazofurin	inactive
55b	−S−	tiazofurin	1.0
55c	−Se−	selenazofurin	0.1

[a] Estimated relative potency against P388 and L1210 leukemias. Inactive until a maximum tested concentration of 4×10^{-3} M.

Replacement with oxygen in 2-β-D-ribofuranosylthiazole-4-carboxamide (tiazofurin) resulted in 2-β-D-ribofuranosyloxazole-4-carboxamide (oxazofurin, **55a**). Oxazofurin lost the ability to inhibit the growth of P388 and L1210 murine leukemia and HL 60 human promylelocytic leukemia.[61] This may be attributed to the lower basicity of the oxazole moiety compared to that of the thiazole moiety of tiazofurin.[62]

2. *Trivalent Ring Equivalents*

The trivalent substitution of −CH= with −N= is commonly used in modern drug design. Trivalent ring substitution of −CH= with −N= in the antibacterial agent norfloxacin (**56a**) resulted in enoxacin (**56b**, Figure 38) which is also in clinical use for its antibacterial activity[63] (Table 29).



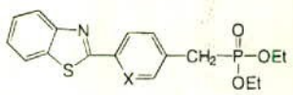
56

Figure 38.

Table 29. Isosteres of Clinically Significant Quinolone Antibacterials

compound	X	antibacterial agent
56a	−CH−	norfloxacin
56b	−N−	enoxacin

Another example of such a replacement is illustrated for the (benzothiazolylbenzyl)phosphonate derivatives (**57**, Figure 39) which retained vasodilatory activity.[64] Table 30 outlines the percent increase in coronary flow obtained by replacement of the benzene ring with pyridine.



57

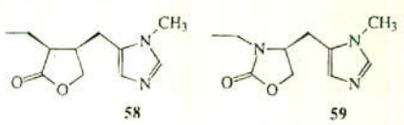
Figure 39.

Table 30. Effect of Phosphonates on Coronary Flow of Isolated Guinea Pig Heart

compound	X	maximum increase in coronary flow[a] (%)
57a	−CH−	79.9
57b	−N−	94.0

[a] Langendorff's method in isolated guinea pig heart.

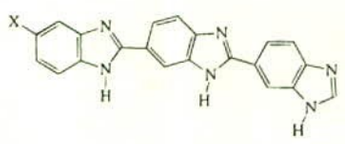
Pilocarpine (**58**, Figure 40) is widely employed as a topical miotic for controlling the elevated intraocular pressure associated with glaucoma. The duration of lowering of intraocular pressure by pilocarpine lasts only for about 3 h. This short duration of action is mainly due to the hydrolytic cleavage of the lactone ring, resulting in the formation of pilocarpic acid and rapid elimination and/or epimerization to form isopilocarpine.[65] In an attempt to study the influence of the carbamate nitrogen on physiological properties, certain carbamate analogues corresponding to pilocarpine were synthesized and evaluated.[66] Replacement of the carbon atom on the oxazolidinone ring with nitrogen resulted in the carbamate analogue **59** which was equipotent with pilocarpine (ED_{50} = 1 μM). This analogue bypasses the problem associated epimerization as observed in the case of pilocarpine. In addition, this cyclic carbamate would be expected to be less susceptible to hydrolysis than the lactone in pilocarpine.



58 **59**

Figure 40.

A more recent illustration of this replacement was observed in the evaluation of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors.[67] DNA topoisomerases are nuclear enzymes that control and modify the topological states of DNA by catalyzing the concerted breaking and rejoining of DNA strands.[68] Topoisomerases represent effective pharmacological targets for the development of cancer chemotherapeutics. Replacement of the phenyl (**60a**) with 2-pyridyl (**60b**), 3-pyridyl (**60c**), and 4-pyridyl (**60d**) resulted in retention of cytotoxicity and topoisomerase I inhibitory activity (Figure 41, Table 31).



60

Figure 41.

Table 31. Topoisomerase I-Mediated DNA Cleavage and Cytotoxicity of Terbenzimidazoles

compound	X	Topo I-mediated DNA cleavage[a]	cytotoxicity IC_{50} (μM) RPMI 8402
60a	phenyl	2	0.09
60b	2-pyridyl	3.3	0.16
60c	3-pyridyl	2	0.035
60d	4-pyridyl	2	0.035

[a] Topoisomerase I cleavage values are reported as REC, relative effective concentration, i.e., concentrations relative to Hoechst 33342, whose value is arbitrarily assumed as 1, that are able to produce the same cleavage on the plasmid DNA in the presence of calf thymus topoisomerase I.

III. Nonclassical Bioisosteres

This major class of isosteres includes all those replacements that are not defined by the classical definitions of bioisosteres. These isosteres are capable of maintaining similar biological activity by mimicking the spatial arrangement, electronic properties, or some other physicochemical property of the molecule or functional group that is critical for retention of biological activity.

A. Cyclic vs Noncyclic Nonclassical Bioisosteric Replacements

This subclass includes all those nonclassical replacements wherein a noncyclic functional moiety mimics a cyclic group sterically or electronically resulting in retention of biological activity. Comparison of the various structural analogues of estradiol is a classical illustration of this phenomena. Here the ability of the structure to hold the critical functionality in a particular spatial configuration was essential for activity. It was found that the central bond of diethylstilbestrol (**2**, Figure 43) was important for the correct orientation of the phenolic and ethyl groups for binding to the estrogenic receptor.[69] This is evidenced by the observation that the *cis* isomer of **2** is only $^1/_{14}$ as active as the *trans* isomer.[70] Structurally or conformationally rigid analogues (compounds **2**−**4**) were equipotent as estradiol (**1**, Figure 43) when injected. Nonrigid analogues (compounds **5**−**7**), however, were found to have little or no estrogenic activity.[71,72]

This concept was extended by the use of the methyleneaminoxy methyl moiety (C=$NOCH_2$, MAOMM) (Figure 42) as a bioisostere of aryl and other aromatic groups.

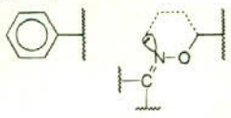


Figure 42.

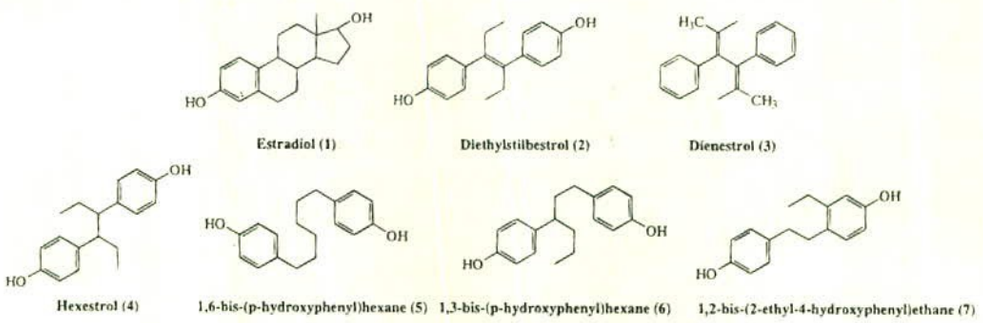


Figure 43.

Various studies associated with the development of β-adrenergic drugs have supported the utility of this nonclassical bioisostere.[73-75] Chemically synthesized analogues of biological catecholamines were among the first agents used to interact with β-adrenergic receptor sites. Analogues of the biological catecholamines often incorporated within their general structure a 1-phenyl-2-aminoethanol moiety (**8**, Figure 44). Closely related to these agents is a series of the 1-(aryloxy)-3-amino-2-propanol derivatives (**9**, Figure 44) which are β-adrenergic antagonists.[76-77] With regard to these adrenergic drugs, it has been observed that the aminoethanol portion, $-CH(OH)-CH_2NHR$ is present in both agonists and antagonists. Thus, it could be inferred from these data that this portion of these drug molecules plays a significant role in the ability of these compounds to bind with the receptor. On the other hand, it has been observed that the nature of the aromatic nucleus can significantly influence their agonistic or antagonistic properties. Results from theoretical studies[78,79] noted that the $C_3-O_2-C_4-C_5$ moiety of the class B type of β-blocking adrenergic drugs (**9**, Figure 44), can electronically and sterically simulate a portion of the aromatic ring. Data from these studies showed that the electronic distribution (based on the trend of the electrostatic molecular potential, EMP) generated by the $C_3-O_2-C_4-C_5$ was similar to that generated by the aromatic ring of antagonists such as **9**. This suggested that the electronic distribution essential for interaction with the β-adrenergic receptor may not require an aromatic ring.

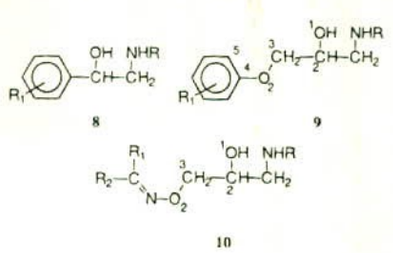


Figure 44.

These results led to the development of the aliphatic oxime ether derivatives (**10**, Figure 44) which showed marked and competitive antagonism at the β-adrenoceptors *in vitro* in pharmacological tests. This success led to the application of this bioisosteric replacement to other categories of drugs. One such application has been its use in the aryl acetic acids which are one of the most widely developed and investigated class of anti-inflammatory agents. Agents in this class include ibufenac (**11**), aclofenac (**12**), and diclofenac (**13**) which are widely used clinically (Figure 45).

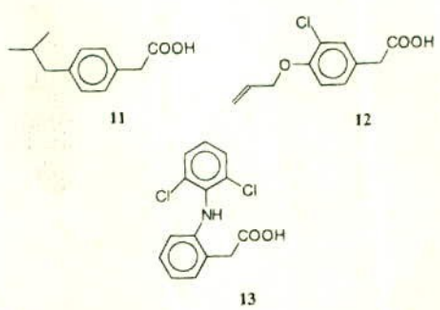


Figure 45.

Several β-aminooxypropionic acids were evaluated as analogues of arylacetic acids wherein the aryl moiety was substituted by MAOMM.[80] Of the various analogues evaluated, the (*E*)-3-[(benzylideneamino)oxy]propionic acid (**14**, Figure 46) showed similar potency to that of diclofenac (Table 32). The results of the conformational studies performed confirmed the existence of bioisosterism, at least from a steric point of view. Although the EMP trend, a measure of the electronic distribution, calculated for one of the β-aminooxypropionic acids and ibufenac showed that the MAOMM had a similar reactivity to that of the aryl moiety of ibufenac, it was observed in additional studies that this EMP trend was not essential for anti-inflammatory activity.

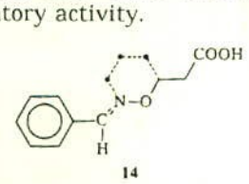


Figure 46.

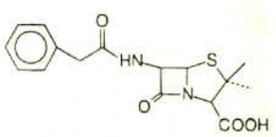
Table 32. Pharmacological Data of β-Aminooxypropionic Acid Derivatives

compound	% inhibition in the carrageenan paw edema assay
13 (Diclofenac)	67
14 (*E*)-3-[(benzylidene-amino)oxy]propionic acid	66

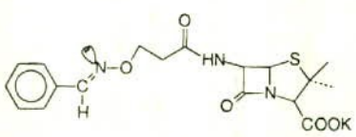
Further, as an extension to these studies, certain β-aminooxypropionyl penicillins and cephalosporin analogues were synthesized and evaluated for their antimicrobial properties.[81] It has been recognized that changes on the side chain linked to the β-lactam

nucleus of β-lactam antibiotics exert an influence on acid stability, resistance to enzyme inactivation, potency, and the spectrum of antimicrobial activity. It is observed among classical β-lactam antibiotics that those compounds widely used in therapeutic practice, such as ampicillin, cefalexin, and penicillin G (**15**), all have side chains of an acetamido type, substituted with an aromatic or a heteroaromatic ring.

A comparison of the MIC values outlined in Table 33 shows that replacement of the phenyl group of penicillin G (**15**) with a β-aminooxypropionyl group (**16**, Figure 47) results in retention of biological activity. The potency against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, however, was reduced by approximately 50%.



15



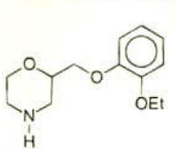
16

Figure 47.

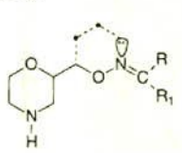
Table 33. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of β-Aminooxypropionyl Penicillins

	MIC (μg/mL)	
compound	Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria
15	0.05	71
16	0.10	136

Another recent application of this replacement has been documented for the morpholine class of antidepressants.[82] In this study, 2-[(methyleneamino)oxy]-methyl morpholines (**18**, Figure 48) were synthesized as analogues of viloxazine (**17**). Here the (aryloxy)-methyl group of viloxazine is substituted by a [(methyleneamino)oxy]methyl moiety (MAOMM). *In vivo* and *in vitro* tests showed that some of these morpholine derivatives possess a pharmacological profile similar to that of viloxazine (**17**).



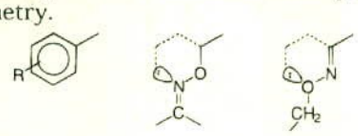
17



18

Figure 48.

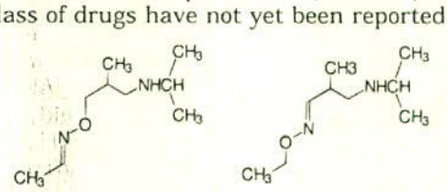
These earlier studies have shown that the [(methyleneamino)oxy]methyl moiety is a suitable bioisostere for the aryl moiety. It was noted however, that the carbon of the $-CH_2-$ linked to the oxygen (**20**, Figure 49) is of different hybridization (sp^3) than the corresponding aryl carbon (**19**, Figure 49) which is sp^2 hybridized. Further, in its preferred conformation, the unsaturated portion (C=N) of the MAOMM, is situated spatially in an area which does not exactly correspond to the area occupied by the aryl group. An attempt to optimize these differences resulted in the formal inversion of the atomic sequence $C{=}NOCH_2$ of the MAOMM (**20**, Figure 49) which lead to a different bioisostere, the [(methyloxy)imino]methyl moiety ($CH_2ON{=}C$, MOIMM) (**21**, Figure 49).[83] This moiety, in the *E* configuration, presents greater steric and electronic analogies to an aryl group as compared to MAOMM by virtue of similarities in hybridization and geometry.



19 20 21

Figure 49.

This similarity explains the retention of β_1-adrenergic binding affinity and activity (Table 34) on replacement of the MAOMM (**22**, Figure 50) with MOIMM (**23**, Figure 50). Results from the conformational studies and an analysis of molecular electrostatic potentials have shown a high degree of homology between these pharmacophoric groups and no significant differences in the chemical reactivity. Applications of this replacement (MOIMM) beyond this class of drugs have not yet been reported.



22 23

Figure 50.

Table 34. β-Adrenergic Activity and Radioligand Binding Affinity of MOIMM and MAOMM as Bioisosteric Replacements

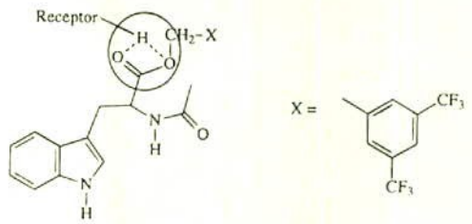
compound	β_1-adrenergic binding affinity[a] K_i (nM)	β_1-adrenergic activity[b] $-\log IC_{50}$
22	1480	4.52
23	1040	4.91

[a] β_1-Adrenergic binding affinity was measured using rat cortical membranes. [b] Isolated guinea pig atria was used to determine β_1-adrenergic activity.

A number of medicinal agents in clinical use contain an ester moiety as part of the molecule. The distribution of esterases in the body is ubiquitous and several types can be found in the blood, liver, and other organs and tissues. In many instances, the prevalence of these esterases causes these molecules to be highly labile *in vivo*. Bioisosteres of the ester moiety have been developed wherein such substitution can lead to an increase in the hydrolytic stability of the drug. One such replacement of the ester group is a heterocycle. The use of a ring in place of a noncyclic moiety is a common approach used to increase structural rigidity. When applied to ester moieties, such bioisosteric replacements can provide additional insights into the structural requirements of a specific receptor as well as result in the development of analogues with greater stability.

The role of the neuropeptide substance P in the endogenous response to pain and inflammation has

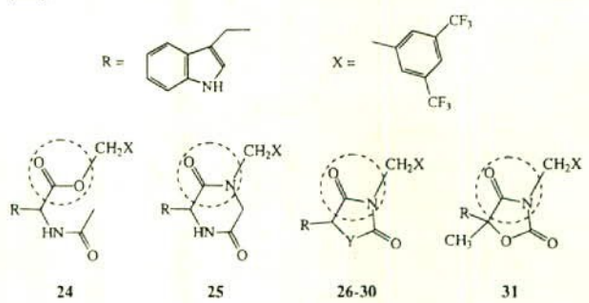
received considerable attention in recent years. These observations have suggested that suitable substance P receptor antagonists (NK_1 antagonists) may be of therapeutic use in the treatment of several clinical conditions including arthritis, migraine, postoperative pain, and nausea. (*S*)-Tryptophan benzyl esters such as L-732,138 (**24**, Figure 51) represent a new structural class of potent and selective NK_1 antagonists.[84] In this molecule the ester linkage is known to contribute significantly to receptor binding, presumably via hydrogen bonding.[85]



24, L-732,138

Figure 51.

A series of analogues in which 6-membered heterocyclic rings served as bioisosteric replacements for the ester linkage have been evaluated with the intent of improving their *in vivo* stability.[86] Although replacement of the ester by various substituted piperazines (**25**, Figure 52) and a variety of five-membered ring heterocycles (**26**–**30**) resulted in a loss of binding affinity (Table 35), the oxazolidinedione moiety (**31**, Figure 52) was identified as a useful bioisostere for the ester linkage and had the greatest potency with respect to NK_1 binding affinity. This analogue, however was less active than L-732,138 (**24**).



24 **25** **26-30** **31**

Figure 52.

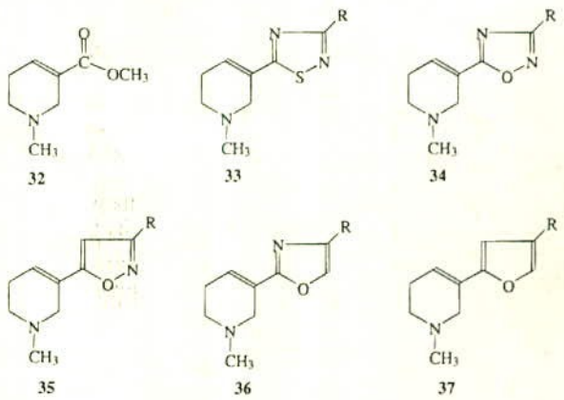
Table 35. NK_1 Antagonist Activity of Five- and Six-Membered Ring Heterocyclic Templates

bioisosteric ring (Figure 52)	Y	human NK_1 receptor binding affinity[a] (nM)
24 (L-732,138)	–	2.5
25	–	4333
26	NH	317
27	*N*-CH_3	153
28	*N*-$CONHCH_3$	63
29	CH_2	203
30	O	22
31	–	11

[a] Human NK_1 receptor binding affinity measured by displacement of [^{125}I]Tyr8-substance P.

Although this study failed to identify a more potent bioisostere because of the inability to attain optimal binding geometry, presumably the rings listed in Figure 52 could represent useful bioisosteric replacements for an ester moiety within another series of compounds. Unlike the ester moiety, these bioisosteres would not be subject *in vivo* to the action of esterases.

Another area in which bioisosteric replacements for the ester moiety have been investigated is in the design of centrally active muscarinic agents based on arecoline (**32**, Figure 53). Replacement of the ester group with either 3-alkyl-1,2,4-thiadiazoles (**33**) or 3-alkyl-1,2,4-oxadiazoles (**34**) have produced very potent muscarinic agonists.[87–92] Systematic removal of the heteroatoms in 3-methyl-1,2,4-oxadiazole gives isoxazoles and furans (**35**–**37**) with a decrease in affinity for the binding site. Thus, the electronic effects associated with these heterocyclic rings appear to be essential for muscarinic activity.

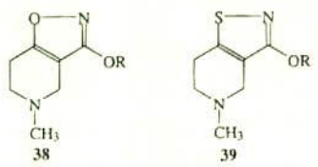


32 **33** **34**

35 **36** **37**

Figure 53.

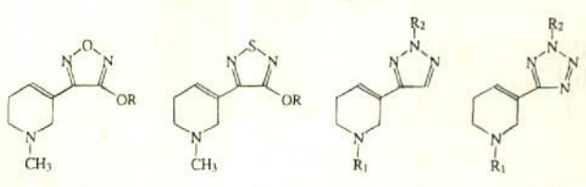
Certain other conformationally restricted compounds based on the bioisosteric replacement of the methyl ester groups with the 3-alkoxyisoxazoles (**38**) and the 3-alkoxyisothiazoles (**39**) (Figure 54) have also been found to result in muscarinic agonists with activity similar to arecoline.[93–94]



38 **39**

Figure 54.

On the basis of the structural resemblance of the 1,2,5-oxadiazoles and the 1,2,5-thiadiazoles with the 3-alkoxyisoxazoles (**38**) and the 3-alkoxyisothiazoles (**39**), several 1,2,5-oxadiazole (**40**, Figure 55) and 1,2,5-thiadiazole (**41**, Figure 55) analogues have been evaluated *in vitro* and found to be selective M_1 muscarinic agonists.[95] Recently a series of arecoline



40 **41** **42** **43**

Figure 55.

bioisosteres, where the ester group was replaced by a 1,2,3-triazol-4-yl (**42**) or a tetrazol-5-yl group (**43**), has been evaluated *in vitro* for affinity and efficacy at the muscarinic receptors and *in vivo* for cholinergic side effects.[96] The structure−activity relationships within these series are similar. Two compounds exihibited activity as M_1 agonists/M_2 antagonists, a profile of particular interest for drugs in the treatment in Alzheimer's disease. Further optimization showed that the position of the substituent in the 1,2,3-triazole or tetrazole ring has a significant influence on the affinity for muscarinic receptors. The 2-alkyl derivatives exerted high affinity, while 1- and 3-alkyl substituents resulted in analogues with very low affinity for the muscarinic recptors. This example clearly demonstrates the effective use of nonclassical bioisosterism in the development of new drugs which are significantly different from the lead compound.

Modulators of the central neurotransmitter GABA represent another class of compounds in which this concept of cyclic and noncyclic bioisosteres has played a major role. 4-Aminobutanoic acid (GABA, **44**, Figure 56) is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. This neurotransmitter functions at $GABA_A$, $GABA_B$, and probably $GABA_C$ receptors.[97-99] In order to pharmacologically characterize these receptors, a number of $GABA_A$ agonists bioisosterically derived from GABA, such as muscimol (**45**, Figure 56),[100-101] thiomuscimol (**46**, Figure 56),[101] and the much weaker $GABA_A$ agonist, isomuscimol (**47**, Figure 56),[101] have been developed. The establishment of specific $GABA_A$ agonists is of major therapeutic importance. It is anticipated that such research may represent the initial steps in the development of new types of antiepileptics, analgesics, and memory-improving drugs. The success of bioisosteric modifications in the development of GABA agonists is dependent on the ability of these receptors to tolerate bioisosteric modifications. Minor structural modifications in these agonistic molecules has frequently resulted in a marked or complete loss of activity.[102-103]

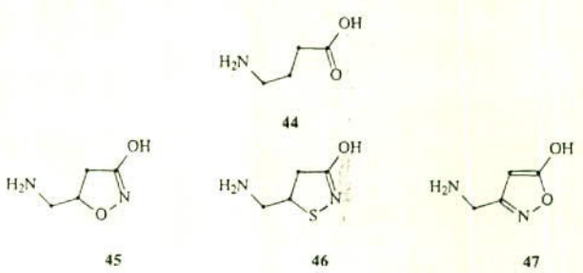


Figure 56.

The bioisosteric bicyclic analogues of these compounds, 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol (THIP, **48**, Figure 57),[101,104] 4,5,6,7-tetrahydroisothiazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol (thio-THIP, **49**, Figure 57),[105] and 4,5,6,7-tetraisoxazolo[3,4-*c*]pyridin-3-ol (iso-THIP, **50**, Figure 57),[106] as well as isoguvacine (**51**, Figure 57),[101,104] and isonipecotic acid (**52**, Figure 57),[104] have been characterized as $GABA_A$ receptor ligands.

A further extension of the series of $GABA_A$ agonists described above led to another bicyclic series. On the basis of the lead that 5-(4-piperidyl)isoxazol-3-ol (4-PIOL, **53**, Figure 58) is a specific low-efficacy partial $GABA_A$ agonist,[107-109] several additional analogues of **53** were synthesized. The SARs for the 4-PIOL analogues showed no conspicuous relationships between pK_a values, receptor affinity, and agonist efficacy.[110]

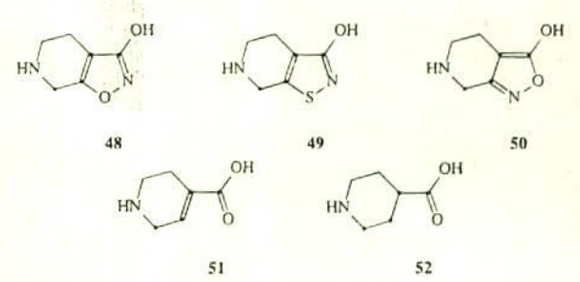


Figure 57.

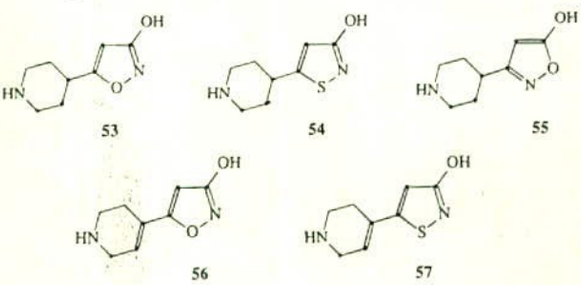


Figure 58.

Although these bioisosteric replacements did not provide an analogue with substantially greater potency, these studies helped characterize several chemically distinct $GABA_A$ agonists which exhibited a range of efficacies. These bioisosteric replacements did provide insight into the spatial geometry required for these agents to maintain their specificity for a given pharmacological target.

The concept of cyclic and noncyclic bioisosteres has also been successfully applied to the development of several peptidomimetics. One of the most important aspects in the development of potent bioactive peptides and peptidomimetics is the process of elucidating the active conformation of the peptide. Advances in molecular biology have led to the identification and characterization of different subtypes of the same receptor, each of which are now known to be related to different physiological phenomena. The ability of a peptide to bind to a specific receptor subtype may require a particular conformation of the peptide. For this purpose, constrained peptidomimetics based on cyclic structures, constrained amino acids, and mimetics of peptide secondary structures have been used in efforts to duplicate the conformation that will bind to the specific receptor subtype and elicit a specific physiologic effect.

The tripeptide Pro-Leu-Gly-NH_2 (PLG, **58**) selectively enhances the binding of dopamine receptor agonists to dopamine receptors in the mammalian central nervous system.[111-113] Several lactam analogues **59**, where X was varied to give different sized or functionalized lactam rings, were synthesized and found to enhance the binding of the agonist 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (ADTN) to dopamine receptors.[114,115] On the basis of this

study it was postulated that the bioactive conformation of PLG is a type-II β-turn. In order to test this hypothesis conformationally restricted bicyclic thiazolidine lactams (**60**, **61**, Figure 59), that restrict the torsion angles to values which are close to those of an ideal type-II β-turn, were synthesized and were more effective than PLG in enhancing the binding of the dopamine receptor agonist ADTN to dopamine receptors.[116]

This example demonstrates how cyclic bioisosteres could be used in place of noncyclic structures in peptides to restrict the torsion angles and evaluate the bioactive conformation essential for physiological activity.

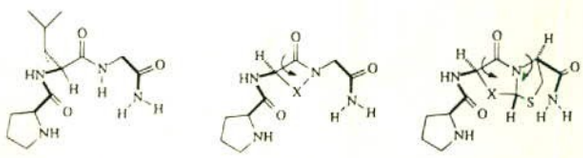


Figure 59.

B. Nonclassical Bioisosteric Replacements of Functional Groups

In this section possible nonclassical bioisosteric replacements for different functional groups will be discussed. As can be the case for any bioisostere, not all of these replacements will necessarily result in a compound with comparable biological activity to the template drug. However, in those instances where such replacements have resulted in retention of biological activity, the examples as outlined in this section may encourage the use of these isosteres in future structure activity studies.

1. Hydroxyl Group Bioisosteres

Nonclassical bioisosteres for phenolic hydroxyl groups generally do not resemble this functional group in terms of size or potential as a strong electron-donating group. Several nonclassical bioisosteres for the phenolic hydroxyl group are listed in Table 36. Molar refractivity is an index of relative size. While the hydroxymethyl bioisostere most closely approximates the size of the phenolic hydroxyl group, it remains significantly different. In terms of these nonclassical bioisosteres, only the urea bioisostere is an electron-donating substituent. Thus, these nonclassical bioisosteres are unlikely to be suitable in those instances where biological activity is adversely affected by increased molecular size or is strongly dependent on electronic parameters. These nonclassical bioisosteres tend to be most effective, in those instances where the role of the phenolic hydroxyl group is to act as either a hydrogen bond acceptor or donor. Such bioisosteres are also effective when moderate hydrophilicity is correlated with improved biological activity.

Table 36. Aromatic Substituent Constants for Hydroxyl Group Bioisosteres[117]

bioisosteres	σ_p	π	MR
OH	−0.37	−0.67	2.85
CH_2OH	0.00	−1.03	7.19
$NHCONH_2$	−0.24	−1.30	13.72
$NHCOCH_3$	0.00	−0.97	14.93
$NHSO_2CH_3$	0.03	−1.18	18.17
NHCN	0.06	−0.26	10.14

A widely used nonclassical bioisosteric replacement for the hydroxyl group is the alkylsulfonamido group. The acidity of the exchangeable proton of the phenolic hydroxyl group and an alkylsulfonamide is comparable. Further, the −N−H portion of the sulfonamide is able to align itself, in relation to the receptor, in a manner closely approximating the phenyl −O−H grouping (Figure 60). An illustration of the successful use of this replacement is in its use in a series of compounds that possess a similar biological profile to that of structurally related phenolic ethanolamines.[118]

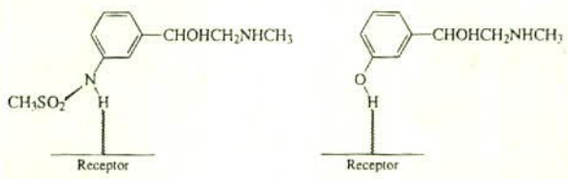


Figure 60.

Notable examples of β-adrenoceptor agonists in which a 3-hydroxyl group has been replaced with bioisosteric groups (Figure 61) include albuterol (**63**, 3-CH_2OH), soterenol[119] (**64**, 3-$NHSO_2CH_3$), and carbuterol[120] (**65**, 3-$NHCONH_2$). Isoproterenol (**62**, Figure 61), the prototype of the β-adrenergic agonists, is widely used clinically as a bronchodilator; however, it is not a β_2-selective agent. In addition this catechol is rapidly metabolized by catechol *O*-methyl transferase (COMT) which catalyzes the methylation of the *m*-hydroxy group.[121] Attempts to increase the duration of action of this class of agents by preventing this route of metabolism has resulted in the replacement of the *m*-hydroxyl with bioisosteres such as the methanesulfonamido, hydroxymethyl, and ureido groups, resulting in agents with potent and selective activities (Figure 61).

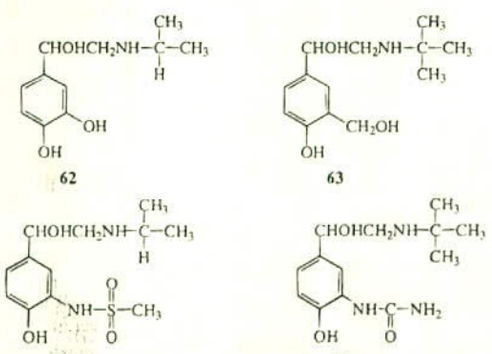
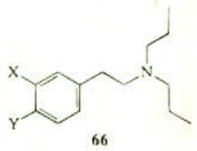


Figure 61.

A more recent illustration of bioisosteric replacements for a phenol was observed in a study designed to evaluate the D_1- and D_2-receptor affinity for a series of *N*,*N*-di-*n*-propyldopamine (DPDA) analogues (Figure 62).[122] In this study, a number of analogues in which a hydroxyl group was substituted with nonclassical bioisosteric replacements were evaluated



66

Figure 62.

Table 37. Ligand Binding Data for *N,N*-Di-*n*-propyldopamine (DPDA) Cogeners

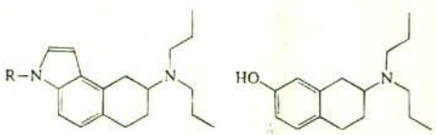
compound	X	Y	Hill coefficient, pIC_{50}[a]
66a	OH (DPDA)	OH	7.65
66b	NHCHO	OH	6.94
66c	$NHCOCH_3$	OH	5.10
66d	$NHCONH_2$	OH	5.15
66e	$NHSO_2CH_3$	OH	7.87
66f	$NHCOCH_3$	H	4.69
66g	$NHCONH_2$	H	4.87
66h	$NHSO_2CH_3$	H	5.45

[a] Negative logarithm of the concentration required to produce 50% inhibition in EDTA-washed rat strital membranes using [^{3}H]spiperone

(Table 37) for their ability to bind to the D_2-receptor in rat striatal membranes.

In this illustration, it is evident (Table 37) that the methanesulfonamide (**66e**) appears to be a suitable bioisosteric replacement for the 3-hydroxyl group of DPDA. The formamide group (**66b**) also serves as a bioisostere in this series, but this analogue exhibited lower affinity for the D_2-receptor than DPDA. Both of these bioisosterically derived compounds also demonstrated *in vivo* cardiovascular and renal profiles that were consistent with selective D_2-receptor agonism.

Certain nitrogen heterocycles can serve as potential bioisosteres for the phenolic moiety. Heterocycles, such as pyrrole, indole or benzimidazoles, that have a proton attached to a nitrogen atom and whose lone pair of electrons is involved in maintaining aromaticity, have proved particularly effective. Benz[*e*]-indole (**67**, Figure 63), the pyrrolo analogue of the dopaminergic agonist (**69**),[123-125] displays potent dopaminergic properties, is orally active and has a



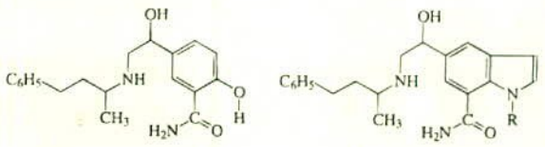
67 R = H
68 R = CH_3

69

Figure 63.

longer duration of action than **69**. The effectiveness of the pyrrolo ring of **67** as a bioisosteric replacement for the phenolic hydroxyl group has been ascribed to the ability of both groups to hydrogen bond to a common acceptor nucleus on the dopamine receptor.[126] Evidence for the involvement of the hydrogen bond formation being related to the success of this bioisosteric replacement was provided by the lack of activity observed with the *N*-methylpyrrolo analogue **68**.

Examination of the antihypertensive activity of the pyrrolo analogue **71** of labetalol (**70**, Figure 64), an α- and β-adrenergic receptor antagonist[127-128] provides further evidence for the successful use of the indole phenol bioisosteric replacements.[129]



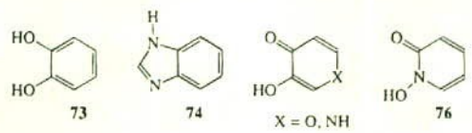
70

71 R = H
72 R = CH_3

Figure 64.

The indolo analogue **71** of labetalol (**70**) was found to reduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats, without causing a decrease in heart rate. The antihypertensive activity of these compounds is related to their ability to hydrogen bond to the adrenergic receptors. The importance of a hydrogen atom on the indole nitrogen atom is again evidenced by the fact that the N-methylated analogue **72** is inactive. While both **70** and **71** are antihypertensive agents, there are differences between these molecules with respect to their lipophilicities and pK_a values. While the phenol derivative is acidic, the indole analogue is almost neutral. These differences may partially explain the subtle differences in pharmacological activity between these compounds. Labetalol, in contrast to **71**, shows no significant β_1-ISA and therefore exhibits negative chronotropic activity.

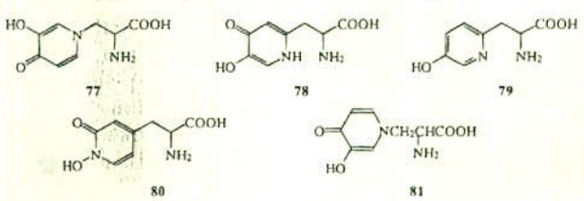
Bioisosteres have also been developed as replacements of both hydroxyl groups of catechols. Several examples are illustrated in Figure 65.[3]



73 74 X = O, NH 75 76

Figure 65.

The success of L-dopa in the treatment of parkinsonism resulted in the search for analogues of dihydroxyphenylalanine which would exhibit fewer side effects. Some of these hydroxypyridine and pyridinequinoid-type compounds are listed in Figure 66.[130-133]



77 78 79 80 81

Figure 66.

2. Carbonyl Group Bioisosteres

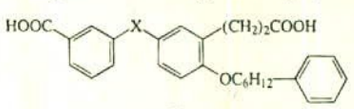
Carbonyl group bioisosteres for the purposes of this review refer to replacements which have been used primarily for the aldehyde or ketone moiety (Table 38). The difference in the electronegativity between oxygen and carbon associated with these functional groups results in a partial positive charge on the carbon atom while the oxygen acquires a partial negative charge. Comparison of the substituent

constants associated with isosteres for the carbonyl group illustrate that these nonclassical bioisosteric replacements are generally electron-withdrawing moieties that are relatively large in size.

Table 38. Aromatic Substituent Constants for the Carbonyl Group Bioisosteres[134]

bioisosteres	σ_p	π	MR
$SOCH_3$	0.49	−1.58	13.70
SO_2CH_3	0.72	−1.63	13.49
CH=NOH	0.10	−0.38	10.28
$CH=NOCH_3$	0.30	0.40	14.93

In the section on monovalent isosteres (hydroxyl−thiol interchanges), the pharmacological basis leading to the development of different classes of antagonists of Leukotriene B_4 (LTB_4) was discussed. LTB_4 has been implicated as a potential mediator of inflammation. Elevated amounts of LTB_4 have been found in human psoriatic plaque[135-136] and in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease.[137-138] Levels of LTB_4 in these tissues appear to correlate with the extent of disease. The design of potent and selective antagonists of LTB_4 has been proposed for the development of new therapeutic approaches for the treatment of these diseases or any condition where LTB_4 may play a role as a pathological mediator. A series of benzophenone dicarboxylic acids (Figure 67) were synthesized as potential inhibitors of LTB_4 to its receptors in intact human neutrophils.[139] Replacement of the carbonyl with a variety of polar and nonpolar bioisosteres led to marginal changes in binding affinity (Table 39).



82

Figure 67.

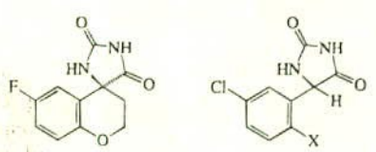
Table 39. Receptor Affinity of LTB_4 Receptor Antagonists with Modified Linking Groups

compound	X	percent inhibition of specific [^{3}H]LTB_4 binding (μM)
82a	C=O	85
82b	C=NOH	84
82c	(C=O)NH	73
82d	S	67
82e	SO	71
82f	SO_2	79

It was observed that the oxime (**82b**, Table 39) showed activity most similar to that of the corresponding benzophenone (**82a**, Table 39). The activity of the amide-linked (**82c**, Table 39) and the sulfur-linked derivatives (**82d−f**, Table 39) was also similar to that of the benzophenone. While the sulfoxides and sulfones are recognized as nonclassical bioisosteres suitable for replacement of a carbonyl group, thioethers such as **82d** are not. However, the lack of any significant difference in activity upon replacement of the carbonyl with either a thioether, sulfoxide or sulfone, which differ widely with respect to their polarities and hybridization, suggests that this portion of the molecule is not critically involved in LTB_4 receptor binding. This example illustrates how bioisosteric analogues can be used to identify those sites on the drug which have a major impact on the interaction that occurs with the pharmacophore.

The sulfoxide and the sulfone moieties have increasingly been used as nonclassical divalent bioisosteres of the carbonyl group.[140-145] In addition, metabolic oxidation of a pharmacologically active agent which has a thioether incorporated within their structure results in the formation of corresponding sulfoxide and sulfone analogues. In many instances, these are more potent than the corresponding sulfides. The greater size associated with the sulfone moiety has also been shown to be a factor that modulates biological activity. This was illustrated in the development of novel aldose reductase inhibitors related to sorbinil (**83**, Figure 68).

Sorbinil is a spirocyclic hydantoin that exhibits activity as a potent inhibitor of the enzyme aldose reductase.[146] On the basis of this property, a number of spirohydantoin aldose reductase inhibitors have been studied.[147] In an attempt to simulate the rigid nature of a spirocyclic hydantoin with a nonspirocyclic compound several analogues (**84**, Figure 68) with different substitutions at the 2-position were synthesized and evaluated for their ability to inhibit aldose reductase.[144] Comparison of their IC_{50} values in Table 40 reveals that the sulfone analogue is the most potent analogue, with significantly greater activity than the thioether and sulfoxide analogues. The sulfone moiety in this instance hinders the rotation of the hydantoin ring, forcing it to be aligned in a manner similar to that of the spirocyclic hydantoin sorbinil.



83 84

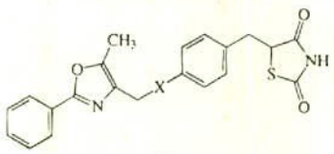
Figure 68.

Table 40. Biological Activity of Nonspirocyclic Hydantoin Aldose Reductase Inhibitors

compound	X	IC_{50}[a] (μM)
83	Sorbinil	0.12
84a	SO_2CH_3	0.05
84b	$SOCH_3$	0.25
84c	SCH_3	0.62

[a] Concentration that causes a 50% inhibition of human placental aldose reductase with glyceraldehyde as substrate.

Another example of the use of carbonyl bioisosteres is illustrated for a novel series of thiazolidine-2,4-diones that were evaluated as potent euglycemic agents. Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia as well as insulin resistance and/or impaired insulin secretion.[148,149] Most commmonly used agents in the therapy of NIDDM are the sulfonylureas.[150,151] CP-86,325 (**85a**, Figure 69) is representative of a relatively new class of glucose-lowering agents.[152] Several bioisosteres in which the ketone moiety of CP-86,325 has been replaced, have been synthesized and evaluated for their ability as glucose-lowering agents (Table 41). While these



85

Figure 69.

Table 41. Euglycemic Activity of Various Ketone Isosteres

compound	X	dose (mg/kg)	% glucose normalization in ob/ob mouse[a]
85a	$CH_2C{=}O$ (CP-86,325)	1	100
85b	CH_2SO_2	5	69
85c	CONH	5	64
85d	$CH_2C(NOH)$	5	100
85e	$CH_2C(NOMe)$	5	100

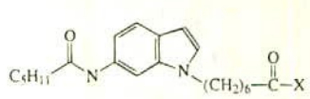
[a] Ciglitazone was dosed at 50 mg/kg as a positive control and results are reported as the percentage of glucose normalization compared to the standard ciglitazone-treated group (100% at 50 mg/kg) and the vehicle treated group (0%).

bioisosteres did retain activity as euglycemic agents, none of these analogues exhibited potency similar to **85a**[153] (Table 41).

3. Carboxylate Group Bioisosteres

Nonclassical bioisoteres for the carboxylate group consist of replacements which involve (a) only the hydroxyl portion or (b) both the hydroxy and carbonyl fragments of this functional group.

a. Replacements Involving Only the Hydroxyl Portion. The types of nonclassical bioisosteres used for the replacement of the acidic hydroxyl group of a particular carboxylic acid are similar to the nonclassical bioisosteres which have been previously outlined for phenolic hydroxyl groups. This subclass of bioisosteric replacements used in place of the carboxylate group will, therefore, not be reviewed in detail. The determination of suitable replacements for the carboxylate group is often based on the ability of the bioisostere to possess similar acidity and to exhibit similar physicochemical properties. Replacement of the hydroxyl moiety of a carboxylic acid with a phenyl sulfonamide, for example, results in the formation of a sulfonimide. The estimated pK_a values for sulfonimides are similar to that of an aryl carboxylic acid. A recent example of the use of this bioisoteric replacement is in the development of indole derived leukotriene antagonists (Figure 70).[154] As indicated in Table 42, there is little difference between the sulfonimide derivative **86b** and its parent compound



86

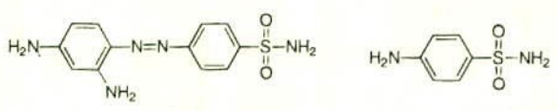
Figure 70.

Table 42. Biological Activity of 7-[6-Hexanamidoindol-1-yl]heptane Derivatives

compound	X	% antagonism of 8 nM LTE_4-induced contraction
86a	OH	53
86b	$NHSO_2Ph$	58

86a with respect to their ability to antagonize LTE_4-induced contraction.

b. Replacements Involving the Entire Carboxylate Functional Group. In 1932, it was discovered that Prontosil (**87**, Figure 71) was able to provide cures of streptococcal infections in mice.[155] The active form of Prontosil was later proven to be *p*-aminosulfanilamide (**88**).[156]



87 88

Figure 71.

The mechanistic basis for the antimicrobial activity of sulfonamides is their ability to act as competitive inhibitors of the incorporation of *p*-aminobenzoic acid associated with the formation of dihydropteroic acid, thereby, ultimately inhibiting the biosynthesis of dihydrofolic acid (Figure 72).[157] Thus, one of the earliest synthetic antibiotics developed consisted of an antimetabolite in which a nonclassical bioisostere replaced a carboxylic acid moiety.

While sulfonamides represent one of the first nonclassical bioisosteres used to replace the carboxyl group, there has been increased interest in the use of tetrazole as a nonclassical bioisosteric replacement for carboxylate groups. Table 43 outlines a comparison of the physicochemical properties of the carboxyl group and its anionic derivative with those of the tetrazole in both its neutral and anionic state. Replacement of the carboxylic acid moiety with a tetrazole is well known and has increasingly been used with success within different classes of medicinal agents. Comparison of these groups at physiological pH reveals that the tetrazole group is almost 10 times more lipophilic while having similar acidity, $pK_a = 4.9$, to that observed for carboxylic acids (pK_a 4.2−4.4).

Table 43. Aromatic Substituent Constants for Carboxylic Acid Bioisosteres[117]

bioisosteres	σ_p	π	MR
	0.45	−0.32	6.9
	0.00	−4.36	6.0
	0.56	−0.48	15.6
	0.35	−3.55	14.6

A recent study of second generation benzodiazepine CCK-B (cholecystokinin) antagonists (**89**, Figure 73) can serve as an illustration of the bioisosteric replacement of the carboxylate group with a tetrazole moiety resulting in enhanced potency due to the reduced hydrophilicity.[158] The effect of increasing lipophilicity, upon replacing a carboxylic acid with tetrazole, on CCK-B receptor binding can be seen in Table 44. Further replacement with an oxadiazolone ring in place of the carboxylic acid resulted in even

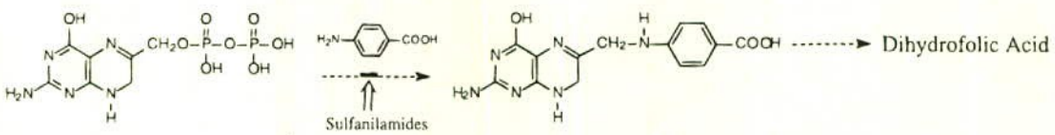
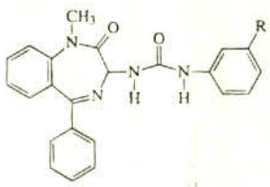


Figure 72.

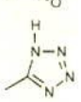
greater potency at the CCK-B receptor (Table 44). The greater activity of tetrazole and the oxadiazole is attributed to the optimal placement of the polar substituent facilitating a favorable interaction within the CCK-B receptor.



89

Figure 73.

Table 44. Receptor Binding Affinities and Solubility Properties 3-(Phenylureido)-1,4-benzodiazepines

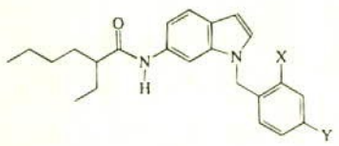
R	IC_{50}[a] (nM) CCK-B	solubility, mg/mL
	6.69	4.7
	1.02	3.74
	0.266	0.41

[a] Concentration of compound required for half-maximal inhibition of the binding of [^{125}I]BH CCK-8s to receptors in guinea pig cortical membranes.

Other commonly used isosteres for the carboxylic acid moiety, besides sulfonamides and tetrazoles, include sulfonate and phosphate. Among these bioisosteric replacements, both the sulfonates and phosphates are more hydrophilic than the carboxylate anion and are 100% ionized at physiological pH.

To illustrate the applicability of these replacements, the literature outlines a systematic structure–activity study of the carboxylic acid region in a series of indole- or indazole-derived leukotriene antagonists (**90**, Figure 74).[154] The peptidoleukotrienes are known to be the active components of the "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A).[159] SRS-A is believed to be an important biological mediator in several disorders, especially human allergic diseases. Thus, the design and development of selective antagonists of leukotrienes presents a potential target for the treatment of asthma.

In a series of leukotriene antagonists (Table 45), it was observed that the sulfonic acid analogue, (**90b**) was equipotent with the carboxylic acid (**90a**). Bioisosteric replacement with the sulfonimide moiety, which has a pK_a similar to that of the carboxylic acid,[160] resulted in a 100-fold increase in activity. Transposition of the carbonyl and sulfonyl groups resulted in a loss of activity which was similar to that of a carboxylic acid. The spatial relationship between the pendant phenyl group and the sulfone was noted as being responsible for the increased potency of analogue **90c** as compared to analogue **90d** (Table 45).



90

Figure 74.

Table 45. Biological Activity of Indole Acid Leukotriene Antagonists

compound	X	Y	test concentration (10^{-7} M)	% antagonism of LTE_4
90a	H	COOH	100	44
90b	H	SO_3H	100	48
90c	H	$CONHSO_2Ph$	1	42
90d	H	$SO_2NHCOPh$	100	37

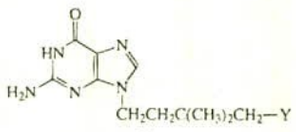
Table 46. LTE_4 Antagonism of Indole Acid Leukotriene Antagonists

compound	X	Y	test concentration (10^{-7} M)	% antagonism of LTE_4
90e	OCH_3	COOH	10	59
90f	OCH_3	1*H*-tetrazol-5-yl	10	50
90g	OCH_3	$CONHSO_2CH_3$	100	100
90h	OCH_3	$CONHSO_2Ph$	1	100

Among the methoxy analogues (**90e–h**, Table 46), it was also observed that the phenyl sulfonimide (**90h**) was 100 times more potent than the methylsulfonamide (**90g**). In this study, the tetrazole analogue was also shown to be equipotent to the carboxylic acid. The methylsulfonimide, however, was only one-tenth as active as the carboxylic acid derivative (**90e**, Table 46). The pK_a value of the methylsulfonamide is similar to that of the phenylsulfonamide and the carboxylic acid.[160] The increased potency of the phenylsulfonamide compared to the methylsulfonamide in this instance was attributed to a region of the receptor which specifically binds the phenyl of the sulfonamide (**90h**).

The phosphate, as previously noted, can be viewed as being interchangeable with the carboxylate moiety and other related bioisosteres. In a recent study, a number of functional end groups attached to the 9-position of guanine by an alkyl side chain (Figure 75), were evaluated as phosphate mimics on the basis of their ability to inhibit purine nucleoside phosphorylase (PNP).[161] This provided a sensitive method for the evaluation of the ability of these groups to occupy the phosphate binding site of PNP.

The data obtained (Table 47) reveal that the sulfonic acid interacts quite well with the phosphate binding site, while the carboxyl group does not



91

Figure 75.

Table 47. Inhibition of Purine Nucleoside Phosphorylase by Guanine Analogues

compound	Y	IC_{50} (μM)[a]
91a	PO_3H_2	0.04
91b	SO_3H	0.18
91c	SO_2NH_2	100.0
91d	COOH	8.0
91e	$CONH_2$	200.0

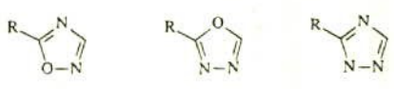
[a] Concentration required to cause 50% inhibition of calf spleen PNP.

interact as well. The sulfonamide (**91c**) and the carboxamide (**91e**), however, have little affinity for this binding site. X-ray crystallography studies show that the binding of the sulfonic acid analogue is almost identical to that of the phosphate analogues, as illustrated by the IC_{50} values. The loss of activity by substitution of the phosphate with the carboxy group was specifically related to the hydrogen bonding of the carboxyl group with the hydroxyl of serine 220 and the amide nitrogen atom of methionine 219 of PNP. These interactions pull the guanine moiety out of the position it normally occupies in the purine binding site of PNP.

4. Amide Group Bioisosteres

Bioisosteric replacements for the amide represents an area that is currently the center of focus because of its implications in peptide chemistry and the development of peptide mimetics. Peptide bonds and peptide fragments have been replaced with a wide variety of structural moieties in attempts to convert peptides into chemically stable and orally available molecules. In view of the fact that replacements for the peptide bonds have been reviewed extensively,[162-163] only some of the bioisosteric replacements of the amide will be discussed.

Esters have been widely used as replacements for amides. In the section on cyclic vs noncyclic bioisosteres, the use of heterocyclic rings as replacements for the ester moiety has been illustrated. Heterocyclic rings such as 1,2,4-oxadiazoles (**92**),[164-168] 1,3,4-oxadiazoles (**93**),[169-171] and triazoles, such as the 1,2,4-triazoles (**94**)[172] (Figure 76), have also been used as replacements for amide or ester bonds.

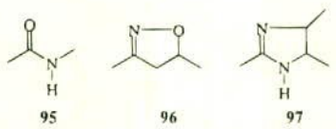


92 93 94

Figure 76.

Some of the other heterocyclic rings used in peptidomimetic chemistry include the 2-isoxazoline[173] (**96**, Figure 77) and imidazoline moieties[174] (**97**, Figure 77).

Another approach that has facilitated the design and development of HIV protease inhibitors has been



95 96 97

Figure 77.

the application of the "transition-state peptidomimetic" principle. This principle involves the replacement of the hydrolyzable peptide linkage with nonhydrolyzable transition-state isosteres.[175] Figure 79 outlines the hydrolysis of a peptide bond with its transition-state intermediate. A series of transition-state mimetics of the peptide bond is illustrated in Figure 78.

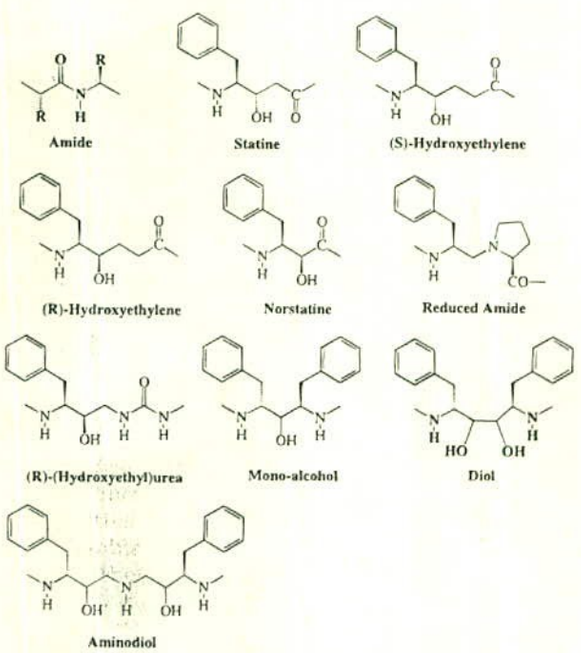


Figure 78.

Listed in Table 48 are possible bioisosteric replacements for the amide bond. The ability of these groups to be suitable bioisosteres depends on the role the amide group plays in eliciting the biological activity and the ability of the bioisostere to mimic this role as closely as possible. Two examples will be discussed, one in which the hydrogen donor and acceptor functionalities of an amide are required for maintaining biological activity and another in which the amide group functions only as a spacer between two functional groups.

Table 48. Bioisosteres of the Amide Bond

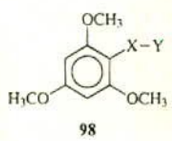
bioisostere	formula
amide	$-NHCO-$
reversed amide	$-CONH-$
thioamide	$-NHCS-$
amide homologue	$-CH_2NHCO-$
ketomethylene	$-COCH_2-$
urea	$-NHCONH-$
methyleneamino	$-CH_2NH-$
carbamate	$-NHCO_2-$
thiocarbamate	$-NHCOS-$
ester	$-CO_2-$
sulfonamide	$-NHSO_2-$
hydroxyethylene	$-CH(OH)CH_2-$



Figure 79.

The enzyme acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) catalyzes the formation of cholesteryl esters from cholesterol and fatty acyl-CoA. Accumulation of cholesterol and its esters in coronary arteries is a prominent feature observed in atherosclerotic patients. Further evidence suggests that ACAT is necessary for hepatic very low density lipoprotein secretion[176] and intestinal absorption of cholesterol.[177] Thus, inhibition of ACAT may be of therapeutic value in the treatment of atherosclerosis by reducing the amount of cholesterol absorbed in the intestine, reducing VLDL secretion, and retarding the accumulation of cholesteryl esters in the artery walls.[177] In an attempt to define the structural features for potent ACAT inhibition, a series of oleic and fatty acid analogues were synthesized with various bioisosteric replacements of the amide group. These were evaluated for their ability to inhibit ACAT *in vitro* (Table 49).[178]

Among compounds **98e–h** listed in Table 49 (Figure 80), it was observed that only the urea bioisostere **98e** retained ACAT inhibitory activity *in vitro*. Apparently, bioisosteric substitutions having both hydrogen bond donor and acceptor functionalities were required to maintain potent inhibitory activity as illustrated by the thioamide (**98d**), carbamate (**98f**), urea (**98e**), and thiocarbamates (**98g**) in Table 49. The location of the hydrogen bond donor and acceptor was important for activity since the reversed amide (**98b**) was less potent than the amide.



98

Figure 80.

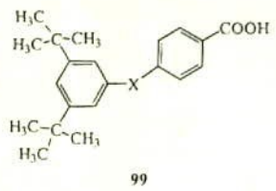
Table 49. *In Vitro* Activity of Bioisosteric Analogues of 2,4,6-Trimethoxy Anilides of Oleic and Stearic Acid

compound	X	Y	IC_{50}[a] (μM)
98a	NHCO	$C_{17}H_{33}$	0.044
98b	CONH	$C_{18}H_{35}$	9.4
98c	CH_2NH	$C_{18}H_{35}$	>100
98d	NHCS	$C_{17}H_{33}$	0.9
98e	NHCONH	n-$C_{18}H_{37}$	0.9
98f	$NHCO_2$	n-$C_{18}H_{37}$	7.1
98g	NHCOS	n-$C_{18}H_{37}$	5.7
98h	$CH_2NHCONH$	n-$C_{18}H_{37}$	>5

[a] ACAT inhibition *in vitro* in intestinal microsomes isolated from cholesterol-fed rabbits.

In contrast to the previous example, the main function of the amide group in retinobenzoic acids (**99**, Figure 81) appears to be in the positioning or spacing of the *m*-dialkylphenyl and the *p*-carboxyphenyl group.[179]

It was observed that amide (–NHCO–) group replacements[179,180] such as –CONH–,[180,181] $-SO_2NH-$, –COCH=CH–,[182,183] –N=N–[184,185] retained activity, regardless of their electronic properties or ability to act as hydrogen bond donors.

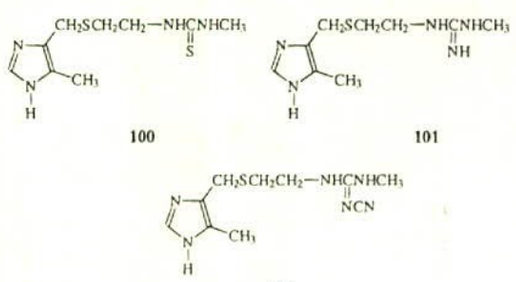


99

Figure 81.

5. Thiourea Bioisosteres

Thiourea bioisosteres have been successfully employed in the development of H_2-receptor antagonists. Histamine H_2-receptor antagonists have been widely used in the treatment of peptic ulcer disease. Side effects such as agranulocytosis observed in early clinical studies with the H_2-antagonist metiamide (**100**, Figure 82) was attributed to the thiourea moiety. Replacement with a guanidino group (**101**, Figure 82) resulted in absorption problems because of its high degree of ionization at physiological pH. Further, bioisosteric substitution with the cyanoguanidino derivative provided cimetidine (**102**, Figure 82), which was twice as active as metiamide as an inhibitor of gastric acid secretion. The presence of a polar nonbasic functional group attached to the secondary position of an (ethylthio)methyl substituent on an aromatic heterocycle exists for all four of the major H_2-antagonists which are in clinical use. These include cimetidine, famotidine, ranitidine, and nizatidine.

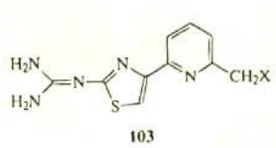


100 101

102

Figure 82.

In the continuing search for novel H_2-antagonists, a series of 2-guanidino-4-pyridylthiazole derivatives (**103**, Figure 83) were synthesized and evaluated for gastric antisecretory activity.[186] Replacement of the cyano group in the cyanoguanidine moiety with electron-withdrawing groups such as a sulfonylalkyl group or nitromethine resulted in retention of activity. However these analogues were less potent than cimetidine (Table 50).



103

Figure 83.

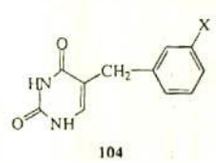
Table 50. Pharmacological Activities of 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles

X	% inhibition of gastric secretion[a]
cimetidine	53
$NHC(=NCN)NHCH_3$	15
$NHC(=NSO_2CH_3)NHCH_3$	24
$NHC(=CHNO_2)NHCH_3$	18

[a] Inhibition of histamine-stimulated gastric acid secretion in the lumen-perfused stomachs of the anesthetized rats.

6. Halogen Bioisosteres

The last class of isosteres which will be discussed are the isosteres for the halogens. Halogens have been replaced by electron-withdrawing groups such as a cyano or trifluoromethyl group. Replacements of this type were observed in a series of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-5-benzyluracils (**104**, Figure 84) that were tested for inhibition of liver uridine phosphorylase (UrdPase).[187] Uridine phosphorylase is an enzyme that catalyzes the reversible phosphorolysis of pyrimidine nucleosides. Uridine phosphorylase is responsible for the degradation of chemotherapeutic agents such as 5-fluoro-2′-deoxyuridylic acid.[188] Thus, the development of agents belonging to this class has been of chemotherapeutic interest.[189] Within the series of 5-benzyluracils, it was suggested that electron-withdrawing groups at the 3-position decreased potency. This hypothesis was supported by the observation that replacement of the chloro atom with stronger electron-withdrawing groups such as the cyano or the trifluromethyl resulted in less potent analogues (Table 51).



104

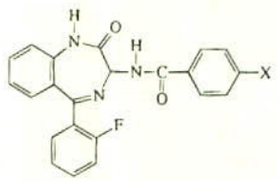
Figure 84.

Table 51. Uridine Phosphorylase Inhibition of 5-Benzyluracils

compound	X	IC_{50}[a] (μM)
104a	Cl	2.5
104b	CN	13.2
104c	CF_3	21.4

[a] Concentration of inhibitor that results in 50% decrease in reaction velocity.

Another illustration of such nonclassical replacements for halogen was illustrated in a structure–activity relationship study of cholescystokinin-A receptor antagonists (**105**, Figure 85).[190] In the section on carboxylate bioisosteres the pharmacological basis behind the design of CCK-A receptor antagonists has been discussed. Here again CCK receptor antagonists have been proposed as potentially useful in the treatment of appetite disorders, abnormalities of gastric motility, biliary tract disease, pain management, and psychiatric disorders.[191] As illustrated in Table 52 replacement with nonclassical bioisosteres of the halogens in the benzodiazepines resulted in retention of antagonistic activity at the CCK-A receptor.



105

Figure 85.

Table 52. Pancreas Receptor Binding Affinities for 3-(Benzoylamino)benzodiazepines

compound	X	$-\log(IC_{50})$[a]
105a	Cl	8.54
105b	CN	7.37
105c	CF_3	7.70

[a] Micromolar concentration of maximal inhibition of binding of [^{125}I]CCK-33 or [^{125}I]CCK-8 to rat pancreas.

IV. Conclusion

Bioisosteres modulate biological activity by virtue of subtle differences in their physicochemical properties. Systematic correlation of physicochemical parameters with observed biological activity has been very effective in highlighting subtle differences within bioisosteric groups which often increase activity. Of significance is the ability of these bioisosteric groups to define some of the essential requirements of the pharmacophore. This is especially important when the synthesis of a large number of drug candidates for evaluation is not economically feasible. A number of less known replacements have not been reviewed because of their inability to demonstrate bioisosterism in more than a single class of agents. In this review, an attempt has been made to explain the rationale behind the use of bioisosteric replacements using examples from current literature. It is hoped that this systematic approach will facilitate the use of bioisosteric replacements in future structure–activity studies.

V. Acknowledgments

We thank Dr. David Kimball of Bristol-Myers Squibb, Inc., and our colleagues Dr. Joseph E. Rice and Ms. Jung Sun Kim in the Graduate Program in Pharmaceutical Science at Rutgers College of Pharmacy for their review and comments.

XII. References

(1) Martin, Y. C. A Practitioner's Perspective of the Role of Quantitative Structure-Activity Analysis in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*,229–237.
(2) Friedman, H. L. Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity. *NASNRS* **1951**, *206*, 295–358.
(3) Thornber, C. W. Isosterism and Molecular Modification in Drug Design. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563–580.
(4) Lipinski, C. A. Bioisosterism in Drug Design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1986**, *21*, 283–291.
(5) Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287–371.
(6) Hansch, C. The Physicochemical Approach to Drug Design and Discovery. *Drug Dev. Res.* **1981**, *1*, 267.
(7) Langmuir, I. Isomorphism, Isosterism and Covalence. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543–1559.
(8) Seifriz, W. Pathogenicity and Isosterism. *Science* **1948**, *107*, 15–16.
(9) Grimm, H. G. Structure and Size of the Non-metallic Hydrides *Z. Electrochem.* **1925**, *31*, 474–480.
(10) Grimm, H. G. On the Systematic Arrangement of Chemical Compounds from the Perspective of Research on Atomic Composition; and on Some Challenges in Experimental Chemistry. *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557–564.
(11) Erlenmeyer, H.; Leo, M. On Pseudoatoms. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1171–1186.

(12) Burger, A. In *Medicinal Chemistry*, 3rd ed.; Burger, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970; pp 64–80.
(13) Pauling, L. In *The Nature of the Chemical Bond*, 2nd ed.; Cornell University Press: New York, 1940; pp 189.
(14) Zhang, W; Koehler, K. F.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M. Synthesis of Benzo-Fused Benzodiazepines Employed as Probes of the Agonist Pharmacophore of Benzodiazepine Receptors. *J. Med. Chem.* **1994**, *34*, 745–757.
(15) Phillipps, G. H.; Bailey, E. J.; Bain, B. M.; Borella, R. A.; Buckton, J. A.; Clark, J. C.; Doherty, A. E.; English, A. F.; Fazakerley, H.; Laing, S. B.; Lane-Allman, E.; Robinson, J. D.; Sanford, P. E.; Sharatt, P. J.; Steeples, I. P.; Stonehouse, R. D.; Williamson, C. Synthesis and Structure-Activity Relationships in a series of Anti-inflammatory Corticosteroid Analogues, Halomethyl Androstane-17β-Carbothionates and 17β-Carboselenoates. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3717–3729.
(16) Tonelli, G.; Thibault, L.; Ringler, I. A Bio-assay for the Concomitant Assessment of the Antiphlogistic and Thymolytic Activities of Topically Applied Corticoids. *Endocrinology* **1965**, *77*, 625–634.
(17) Skagerberg, B.; Bonelli, D.; Clementi, S.; Cruciani, G.; Ebert, C. Principal Properties for Aromatic Substituents. A Multivariate Approach for Design in QSAR. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1989**, *8*, 32–38.
(18) Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press Inc.: New York, 1976; Suppl. 1.
(19) Fusco, T.; Chiavarelli,S.; Palazzo, G.; Bovet, D. Research on Synthetic Curare. Part II Arylalkyl Derivatives with Two Quaternary Ammonium Functional Groups. *Gazz. Chim. Ital.* **1948**, *78*, 951.
(20) Kelley, J. L.; Mclean, Ed. W.; Ferris, R. M.; Howard, J. L. Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 6,9-Disubstituted Purines. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1020–1024.
(21) Bennett, L. L.; Simpson, L., Jr.; Golden, J.; Barker, T. L. The Primary Site of Inhibition by 6-Mercaptopurine on the Purine Biosynthetic Pathway in Some Tumors *in Vivo*. *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1574–1580.
(22) LePage, G. A.; Junga, I. G.; Bowman, B. Biochemical and Carsinostatic Effects of 2'-Deoxythioguanosine. *Cancer Res.* **1964**, *24*, 835–840.
(23) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, D. S.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. K.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers 2. 3-Substituted-4-aryl-1,4 dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyrimidines. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629–2635.
(24) Hine, J. In *Physical Organic Chemistry*; Hine, J., Ed.; McGraw Hill Book Co. Inc.: New York, 1962; p 28.
(25) Kimmey, M. B. NSAIDs, Ulcers and Prostaglandins. *J. Rheumatol.* **1992**, *19* (Suppl. 36), 68–73.
(26) Peskar, B. M. The Synthesis of Prostaglandins by Human Gastric Mucosa and its Modification by Drugs. *Biochem. Biophys. Acta* **1977**, *487*, 307–314.
(27) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Kostlan, C. R.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D. Synthesis and Biological Evaluation of 5-[[3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene] oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: Novel Dual 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors with Anti-inflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 322–328.
(28) Vane, J. R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a mechanism of Action of Aspirin-like Drugs. *Nature (New Biol.)* **1971**, *231*, 232–235.
(29) Huheey, J. E. The Electronegativity of groups. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3284–3291.
(30) Fournie-Zaluski, M. C.; Coric, P.; Turcaud, S.; Rousselet, N.; Gonzalez, W; Barbe, B.; Pham, I.; Jullian, N.; Michel, J. B.; Roques, B. P. New Dual Inhibitors of Neutral Endopeptidase and Angiotensin-Converting Enzyme: Rational Design, Bioavailability, and Pharmacological Responses in Experimental Hypertension. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1070–1083.
(31) Bott, G.; Field, L.; Sternhell, S. Steric effects. A Study of a Rationally Designed System. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618–5626.
(32) Chae, M.; Swenn, K.; Kanugula, S.; Dolan, M. E.; Pegg, A. E.; Moschel, R. C. 8-Substituted O^6-Benzylguanine, Substituted 6(4)-(Benzyloxy)pyrimidine, and Related Derivatives as Inactivators of Human O^6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 359–365.
(33) Takemoto, T.; Eda, M.; Okada, T.; Sakashita, H.; Matzno, S; Gohda, M.; Ebisu, H.; Nakamura, N.; Fukaya, C.; Hihara, M.; Eiraku, M.; Yamanouchi, K.; Yokoyama, K. Novel Potassium Channel Openers. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New N-(Substituted-3-pyridyl)-N'-alkylthioureas and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 18–25.
(34) Pendergast, W.; Johnson, J. V.; Dickerson, S. H.; Dev, I. K.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Hall, W. R.; Humphreys, J.; Kelly, J. M.; Wilson, D. C. Benzoquinazoline Inhibitors of Thymidylate Synthase: Enzyme Inhibitory Activity and Cytotoxicity of some 3-Amino- and 3-Methylbenzo[f]quinazolin-1(2H)-ones. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2279–2291.
(35) Roberts, D. An Isotopic Assay for Thymidylate Synthethase. *Biochemistry* **1966**, *5*, 3546–3548.
(36) Dev, I. K.; Yates, B. B.; Atashi, J.; Dallas, W. S. Catalytic Role of Histidine 147 in Escherischia Coli Thymidylate Synthase. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 19132–19137.
(37) Saunders, J.; Freedman, S. B. The Design of Full Agonists for the Cortical Muscarinic Receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, (Suppl.), 70–75.
(38) Rogers, E. F.; Brown, H. D.; Rasmussen, I. M.; Heal, R. E. The Structure and Toxicity of DDT Insecticides. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2991–2999.
(39) Büchi, V. J.; Bruhin, H. K.; Perlia, X. Relations Between the Physicochemical Properties, the Chemical Reactivity, and the Local Anesthetic Activity of 4-Substituted Diethylaminoethyl Esters of Benzoic Acid. *Arzneim. Forsch.* **1971**, *7*, 1003–1017.
(40) Ahmad, A.; Mond, J. J. 8-Hydroxyguanosine and 8-Methoxyguanosine Possess Immunostimulating Activity for B Lymphocytes. *Cell. Immunol.* **1985**, *94*, 276–280.
(41) Li, X; Singh, S. M.; Cote, J.; Laplante, S.; Veilleux, R.; Labrie, F. Synthesis and in Vitro Evaluation of 4-Substituted N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-17β-carboxamides as 5α-Reductase Inhibitors and Anti-androgens. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1456–1461.
(42) Wrobel, J.; Millen, J.; Sredy, J.; Dietrich, A.; Kelly, J. M.; Gorham, B. J.; Sestanj, K. Orally Active Aldolase Reductase Inhibitors Derived from Bioisosteric Substitutions on Tolrestat. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2493–2500.
(43) Bonnet, P. A.; Robins, R. K. Modulation of Leukocyte Genetic Expression by Novel Purine Nucleoside Analogues. A New Approach to Antitumor and Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 635–653.
(44) Walsh, D. A.; Franzyshen, S. K.; Yanni, J. M. Synthesis and Anti-allergy Activity of 4-(Diarylhydroxymethyl)-1-[3-(aryloxy)propyl] piperidines and Structurally Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 105–118.
(45) Wheland, G. W. In *Resonance in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1955; pp 695–784.
(46) Michne, W. F.; Schroeder, J. D.; Guiles, J. W.; Treasurywala, A. M.; Weigelt, C. A.; Stansberry, M. F.; McAvoy, E.; Shah, C. R.; Baine, Y.; Sawutz, D. G.; Miller, P. B.; Stankunas, B. M.; Reid, J.; Bump, E.; Schlegel, D. Novel Inhibitors of the Nuclear Factor of Activated T Cells (NFAT)-Mediated Transcription of β-Galactosidase: Potential Immunosuppressive and Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2557–2569.
(47) Counsell, R. E.; Klimstra, P. D.; Nysted, L. N.; Ranney, R. E. Hypocholesterolemic Agents. V. Isomeric Azacholesterols. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 45–48.
(48) Lide, D. R. In *Handbook of Chemistry and Physics*, 71st ed.; CRC Press Inc.: Boca Raton, 1990; pp 9–5.
(49) Saeed, A.; Mcmillin, J. B.; Wolkowicz, P. E.; Brouillette, W. J. 3-Amino-5,5-dimethylhexanoic Acid. Synthesis, Resolution, and Effects on Carnitine Acyltransferases. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3247–3251.
(50) Yamakawa, T.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. Retinobenzoic Acids. 5. Retinoidal Activities of Compounds Having a Trimethylsilyl or Trimethylgermyl Groups in Human Promyelocytic Leukemia Cell HL-60. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1430–1437.
(51) Hunt, R.; Renshaw, R. R. On Some Effects of Arsonium, Stibonium, Phosphonium and Sulphonium Compounds on the Autonomic Nervous System. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1925**, *25*, 315–355.
(52) Grisar, J. M.; Marciniak, G.; Bolkenius, F. N.; Verne-Mismer, J.; Wagner, E. R. Cardioselective Ammonium, Phosphonium and Sulfonium Analogues of α-Tocopherol and Ascorbic Acid That Inhibit *in Vitro* and *ex Vivo* Lipid Peroxidation and Scavenge Superoxide Radicals. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2880–2886.
(53) Eydoux, F.; Chlenov, M. A.; Réglier, M. Synthesis of Indane Derivatives as Mechanism-Based Inhibitors of Dopamine β-Hydroxylase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 941–944.
(54) Alousi, A. A.; Edelson, J. Amrinone. In *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*; Goldberg, M. E., Ed.; American Pharmaceutical Association: Washington, DC, 1982; Vol. 3, pp 120–147.
(55) Alousi, A. A.; Stankus, G. P.; Stuart, J. C.; Walton, L. H. Characterization of the Cardiotonic Effects of Milrinone, a New and Potent Cardiac Bipyridine, on Isolated Tissues From Several Animal Species. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1983**, *5*, 804–811.
(56) Singh, B.; Lesher, G. Y. Synthesis of Analogs of Amrinone: 4-(3,4-Disubstitutedphenyl)pyridines and Derivatives Thereof. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 933–937.
(57) Singh, B.; Bacon, E. R.; Robinson, S.; Fritz, R. K.; Lesher, G. Y.; Kumar, V.; Dority, J. A.; Reuman, M.; Kuo, G.; Eissenstat, M. A.; Pagani, E. D.; Bode, D. C.; Bentley, R. G.; Connell, M. J.; Hamel, L. T.; Silver, P. J. Novel cAMP PDE III Inhibitors: Imidazo [4,5-b] pyridin-2(3H)-ones and Their Analogs. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 248–254.

(58) Brewer, M. D.; Burgess, M. N.; Dorgan, R. J. J.; Elliott, R. L.; Mamalis, P.; Manger, B. R.; Webster, R. A. B. Synthesis and Anthelmintic Activity of a Series of Pyrazino [2,1-a][2]benzazepine Derivatives. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2058−2062.
(59) Forest, M.; Lahouratate, P.; Martin, M.; Nadler, G.; Quiniou, M. J.; Zimmermann, R. G. A Novel Class of Cardiotonic Agents: Synthesis and Biological Evaluation of 5-Substituted 3,6-Dihydrothiadiazin-2-ones with Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibiting and Myofibrillar Calcium Sensitizing Properties. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163−172.
(60) Ahluwalia, G. S.; Jayaram, H. N.; Cooney, D. A. In *Concepts, Clinical Developments, and Therapeutic Advances in Cancer Chemotherapy*; Martinus Nijhoff Publishers: Boston, 1987; Chapter 3.
(61) Franchetti, P.; Cristalli, G.; Grifantini, M.; Cappellacci, L.; Vittori, S.; Nocentini, G. Synthesis and Anti-tumor Activity of 2β-D-Ribofuranosyloxazole-4-carboxamide. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2849−2852.
(62) Lakhan, R.; Ternai, B In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Ed.; Academic Press: New York, 1974; Vol. 17, p 173.
(63) Uno, T.; Kondo, H.; Inoue, Y.; Kawata, Y.; Sotomura, M.; Iuchi, K.; Tsukamoto, G. Synthesis of Anti-microbial Agents 3. Syntheses and Antibacterial Activities of 7-(4-Hydroxypiperazin-1-yl) quinolones. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2929−2932.
(64) Yoshino, K.; Kohno, T.; Morita, T.; Tsukamoto, G. Organic Phosphorus Compounds. 2. Synthesis and Coronary Vasodilator Activity of (Benzothiazolylbenzyl) phosphonate Derivatives. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1528−1532.
(65) Dunn, D. L.; Scott, B. S.; Dorsey, E. D. Analysis of Pilocarpine and Isopilocarpine in Ophthalmic Solutions By Normal-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 446.
(66) Sauerberg, P.; Chen, J.; WoldeMussie, E.; Rapoport, H. Cyclic Carbamate Analogues of Pilocarpine. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1322−1326.
(67) Sun, Q.; Gatto, B.; Yu, Chiang, Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. Synthesis and Evaluation of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3638−3644.
(68) Wang, J. C. DNA Topoisomerases. *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 665−697.
(69) Dodds, E. C.; Goldberg, L.; Lawson, W.; Robinson, R. Estrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds. *Nature (London)* **1938**, *141*, 247−248.
(70) Walton, E.; Brownlee, G. Isomers of Stilboestrol and its Esters. *Nature* **1943**, *151*, 305−306.
(71) Blanchard, E. W.; Stuart, A. H.; Tallman, R. C. Studies On A New Series of Synthetic Estrogenic Substances. *Endocrinology* **1943**, *32*, 307.
(72) Baker, B. R. Some Analogs of Hexestrol. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1572.
(73) Macchia, B.; Balsamo, A.; Lapucci, A.; Martinelli, A.; Macchia, F.; Breschi, M. C.; Fantoni, B.; Martinotti, E. An Interdisciplinary Approach to the Design of New Structures Active at the β-Adrenergic Receptor. Aliphatic Oxime Ether Derivatives. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 153−160.
(74) Balsamo, A.; Breschi, M. C.; Chini, M.; Doniano, P.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Macchia, B.;Macchia, M.; Manera, C.; Martinelli, A.; Martini, C.; Martinotti, E.; Nieri, P.; Rosello, A. Conformationally Restrained β-Blocking Oxime Ethers: Synthesis and β-Adrenergic Properties of Diasteroisomeric Anti and Syn (2-(5′-Isoxazolidinyl)-ethanolamines. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 751−764.
(75) Balsamo, A.; Dell'Omodarme, G.; Lapucci, A.; Macchia, M.; Orlandini, E.; Ferni, G.; Pinza, M. Synthesis and β-Adrenergic Activity of New Completely Aliphatic β-(Methyleneaminoxy)-propanolamine Derivatives. XVIIth National Meeting of the Italian Chemical Society, Genova, 1992.
(76) Triggle, D. J. In *Burger's Medicinal Chemistry*; Wolff, M. E., Ed.; Wiley: New York, 1981; Chapter 41.
(77) Weiner, N. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Gilman, A., Goodman, L. S., Eds.; Macmillan: New York, 1980; Chapters 8 and 9.
(78) Petrongolo, C.; Macchia, B.; Macchia, F.; Martinelli, A. J. Molecular Orbital Studies on the Mechanism of Drug-Receptor Interaction. 2. β-Adrenergic Drugs. An Approach to Explain the Role of the Aromatic Moiety. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1645−1653.
(79) Macchia, B.; Macchia, F.; Martinelli, A. MO Studies on the Mechanism of Drug-Receptor Interaction. 3. Adrenergic Drug Reactivity of Tazolol. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 515−520.
(80) Macchia, B.; Balsamo, A.; Lapucci, A.; Macchia, F.; Martinelli, A.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Baldacci, M.; Mengozzi, G.; Soldani, G.; Domiano, P. Molecular Design, Synthesis, and Antiinflammatory Activity of a Series of β-Aminoxypropionic Acids. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1423−1430.
(81) Balsamo, A.; Broccali, G.; Lapucci, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Orlandini, E.; Rossello, A. Synthesis and Antimicrobial Properties of Substituted β-Aminoxypropionyl Penicillins and Cephalosporins. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1398−1401.
(82) Balsamo, A.; Lapucci, A.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Nencetti, S.; Rossello, A.; Cristina, T. 2-(Methyleneaminoxy)methylmorpholine Derivatives. Synthesis and Antidepressant Activity. *Farmaco* **1994**, *49*, 77−82.
(83) Macchia, B.; Balsamo, A.; Breschi, M. C.; Chiellini, G.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Martini, C.; Nardini,C.; Nencetti, S.; Rossello, A.; Scatizzi, R. The [(Methyloxy)imino]methyl Moiety as a Bioisoster of Aryl. A Novel Class of Completely Aliphatic β-Adrenergic Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1518−1525.
(84) MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Brookfield, F.; Kelleher, F.; Stevenson, G.; Owens, A.; Swain, C.; Baker, R.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J.; Ball, R. Identification Of L-Tryptophan Derivatives With Potent And Selective Antagonist Activity At The NK_1 Receptor. *J. Med Chem.* **1994**, *37*, 1269−1274.
(85) MacLeod, A. M.; Cascieri, M. A.; Merchant, K. J.; Sadowski, S.; Hardwicke, S.; Lewis, R. T.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J. M.; Fong, T. M.; Shepeard, S.; Tattersall, F. D.; Hargreaves, R.; Baker, R. Synthesis and Biological Evaluation of NK_1 Antagonists Derived from L-Tryptophan. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 934−941.
(86) Lewis, R. T.; Macleod, A. M.; Merchant, K. J.; Kelleher, F.; Sanderson, I.; Herbert, R. H.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ball, R. G.; Hoogsteen, K. Tryptophan-Derived NK_1 Antagonists: Conformationally Constrained Heterocyclic Bioisosteres Of The Ester Linkage. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 923−933.
(87) Freedman, S. B.; Harley, E. A.; Patel, S.; Newberry, N. R.; Gilbert, M. J.; McKnight, A. T.; Tang, J. K.; Maguire, J. J.; Mundunkotuwa, N. T.; Baker, R.; Street, L. J.; MacLeod, A. M.; Saunders, J.; Iversen, L. L. A Novel Series of Nonquaternary Oxadiazoles Acting as Full Agonists at Muscarinic Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **1990**, *101*, 575−580.
(88) Eglen, R. M.; Harris, G. C.; Ford, A. P. D. W.; Wong, E. H. F.; Pfister, J. R.; Whiting, R. L. The Action of (±)L-660,863 [(+)3-(3-amino-1,2,4-oxadiazole-5-yl)quinuclidine] at Muscarinic Receptor Subtypes In vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1992**, *345*, 375−381.
(89) Sauerberg, P.; Kindtler, J. W.; Nielsen, L.; Sheardown, M. J.; Honoré, T. Muscarinic Cholinergic Agonists and Antagonists of the 3-(3-Alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine Type. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 687−692.
(90) Saunders, J.; Cassidy, M.; Freedman, S. B.; Harley, E. A.; Iversen, L. L.; Kneen, C.; MacLeod, A. M.; Merchant, K.; Snow, R. J.;Baker, R. Novel Quinuclidine-Based Ligands For The Muscarinic Cholinergic Receptor. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1128−1138.
(91) Street, L. J.; Baker, R.; Book, T.; Kneen, C. O.; MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Showell, G. A.; Saunders, J.; Herbert, R. H.; Freedman, S. B.; Harley, E. A. Synthesis and Biological Activity of 1,2,4-oxadiazoles derivatives: Highly Potent and Efficacious Agonists for Cortical Muscarinic Receptors. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2690−2697.
(92) Freedman, S. B.; Harley, E. A.; Marwood, R. S.; Patel, S. In vivo Characterization of Novel Efficacious Muscarinic Receptor Agonists. *Eur. J. Pharm.* **1990**, *187*, 193−199.
(93) Sauerberg, P.; Larsen, J.-J.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. A Novel Class of Conformationally Restricted Heterocyclic Muscarinic Agonists. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1004−1009.
(94) Krogsgaard-Larsen, P.; Pedersen, H.; Falch, E. Eur. Pat. Appl. 336 555, 11 Oct 1989.
(95) Sauerberg, P.; Olesen, P. H.; Nielsen, S.; Treppendahl, S.; Sheardown, M. J.; Honoré, T.; Mitch, C. H.; Ward, J. S.; Pike, A. J.; Bymaster, F. P.; Sawyer, B. D.; Shannon, H. E. Novel Functional M_1 Selective Muscarinic Agonists. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(1,2,5-Thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2274−2283.
(96) Moltzen, E. K.; Pedersen, H.; Bøgesø, K. P.; Meier, E.; Frederiksen, K.; Sánchez, C.; Lembøl, L. H. Bioisosteres of Arecoline: 1,2,3,6-Tetrahydro-5-pyridyl-Substituted and 3-Piperidyl-Substituted Derivatives of Tetrazoles and 1,2,3-Triazoles. Synthesis and Muscarinic Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4085−4099.
(97) MacDonald, R. L.; Olsen, R. W. $GABA_A$ Receptor Channels. *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, *17*, 569−602.
(98) Bonanno, G.; Raiteri, M. Multiple $GABA_B$ Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 259−261.
(99) Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Jørgensen, F. S.; Schousboe, A. $GABA_A$ Receptor Agonists, Partial Agonists and Antagonists. Design and Therapeutic Prospects. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2489−2505.
(100) Krogsgaard-Larsen, P.; Johnston, G. A. R.; Curtis, D. R.; Game, C. J. A.; McCulloch, R. M. Structure and Biological Activity of a Series of Conformationally Restricted Analogues of GABA. *J. Neurochem.* **1975**, *25*, 803−809.
(101) Krogsgaard-Larsen, P.; Hjeds, H.; Curtis, D. R.; Lodge, D.; Johnston, G. A. R. Dihydromuscimol, Thiomuscimol and Related Heterocyclic Compounds as GABA Analogues. *J. Neurochem.* **1979**, *32*, 1717−1724.

(102) Krogsgaard-Larsen, P.; Falch, E.; Hjeds, H. Heterocyclic Analogues of GABA: Chemistry, MolecularPharmacology and Therapeutic Aspects. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 67−120.
(103) Krogsgaard-Larsen, P.; Hjeds, H.; Falch, E.; Jørgensen, F. S.; Nielsen, L. Recent Advances in GABA Agonists, Antagonists and Uptake Inhibitors: Structure-Activity Relationships and Therapeutic Potential. *Adv. Drug. Res.* **1988**, *17*, 381−456.
(104) Krogsgaard-Larsen, P.; Johnston, G. A. R.; Lodge, D.; Curtis, D. R. A New Class of GABA Agonist. *Nature (London)* **1977**, *268*, 53−55.
(105) Krogsgaard-Larsen, P.; Mikkelsen, H.; Jacobsen, P.; Falch, E.; Curtis, D. R.; Peet, M. J.; Leah, J. D. 4,5,6,7-Tetrahydroisothiazolo[5,4-c]pyridin-3-ol and Related Analogues of THIP. Synthesis and Biological Activity. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 895−900.
(106) Arnt, J.; Krogsgaard-Larsen, P. GABA Agonists and Potential Antagonists Related to Muscimol. *Brain Res.* **1979**, *177*, 395−400.
(107) Byberg, J. R.; Labouta, I. M.; Falch, E.; Hjeds, H.; Krogsgaard-Larsen, P.; Curtis, D. R.; Gynther, B. D. Synthesis And Biological Activity Of A GABA-A Agonist Which Has No Effect On Benzodiazepine Binding And Structurally Related Glycine Antagonists. *Drug Des. Delivery* **1987**, *1*, 261−274.
(108) Kristiansen, U.; Lambert, J. D. C.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. Electrophysiological Studies of The $GABA_A$ Receptor Ligand, 4-PIOL, on Cultured Hippocampal Neurones. *Br. J. Pharmacol.* **1991**, *104*, 85−90.
(109) Buur, J. R. B.; Hjeds, H.; Krogsgaard-Larsen, P.; Jørgensen, F. S. Conformational Analysis and Moleculer Modelling of a Partial $GABA_A$ Agonist and a Glycine Antagonist Related to the $GABA_A$ Agonist, THIP. *Drug Des. Discovery* **1993**, *10*, 213−229.
(110) Frølund, B.; Kristiansen, U.; Brehm, L.; Hansen, A. B.; Krogsgaard-Larsen, P.; Falch, E. Partial GABAA Receptor Agonists. Synthesis and in Vitro Pharmacology of a Series of Nonannulated Analogs of 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3287−3296.
(111) Johnson, R. L.; Rajakumar, G.; Mishra, R. K. Dopamine Receptor Modulation of Pro-Leu-Gly-NH_2 Analogues Possessing Cyclic Amino Acid Residues at the C-Terminal Position. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2100−2104.
(112) Chiu, S.; Paulose, C. S.; Mishra, R. K. Effect of L-Proyl-L-Leucyl-Glycinamide (PLG) on Neuroleptic-Induced Catalepsy and Dopamine/Neuroleptic Receptor Bindings. *Peptides* **1981**, *2*, 105−111.
(113) Srivastava, L. K.; Bajwa, S. B.; Johnson, R. L.; Mishra, R. K. Interaction of L-Proyl-L-Leucyl-Glycinamide with Dopamine D_2 Receptor: Evidence for Modulation of Agonist Affinity States in Bovine Striatal Membranes. *J. Neurochem.* **1988**, *50*, 960−968.
(114) Yu, K. L.; Rajakumar, G.; Srivastava, L. K.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. Dopamine Receptor Modulation by Conformationally Constrained Analogues of Pro-Leu-Gly-NH_2. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1430−1436.
(115) Sreenivasan, U.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. Synthesis and Dopamine Receptor Modulating Activity of Lactam Conformationally Constrained Analogues of Pro-Leu-Gly-NH_2. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 256−263.
(116) Subasinghe, N. L.; Bontems, R. J.; McIntee, E.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. Bicyclic Thaizolidine Lactam Peptidomimetics of the Dopamine Receptor Modulating Peptide Pro-Leu-Gly-NH_2 *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2356−2361.
(117) Hansch, C.; Leo, L. In *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*; Heller, S. R., Cons. Ed.; American Chemical Society: Washington, 1995; Chapter 13.
(118) Larsen, A. A.; Lish, P. M. A New Bioisostere: Alkylsulphonamidophenethanolamines *Nature* **1964**, *203*, 1283.
(119) Larsen, A. A.; Gould, W. A.; Roth, H. R.; Comer, W. T.; Uloth, R. H.; Dungan, K. W.; Lish, P. M. Sulfonanilides. II. Analogs of Catecholamines. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 462−472.
(120) Kaiser, C.; Colella, D. F.; Schwartz, M. S.; Garvey, E.; Wardell, J. R. Adrenergic Agents. 1. Synthesis and Potential -Adrenergic Agonist Activity of Some Catecholamine Analogs Bearing a Substituted Amino Functionality in the Meta Position. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 49−57.
(121) Ross, S. B. In Vivo Inactivation of Catecholamines in Mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1963**, *20*, 267.
(122) Clark, R. D.; Caroon, J. M.; Isaac, N. E.; McClelland, D. L.; Michel, A. D.; Petty, T. A.; Rosenkranz, R. P.; Waterbury, L. D. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N,N-di-n-Propyldopamine Cogeners Containing Phenolic Bioisosteres. *J. Pharm. Sci.* **1987**, *76*, 411−415.
(123) Seiler, M. P.; Markstein, R. *In Vivo* Regulation of Muscarinic Cholinergic Receptors in Embryonic Chick Brain. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *22*, 281−289.
(124) McDermed, J. D.; McKenzie, G. M.; Freeman, H. S. Synthesis and Dopaminergic Activity of (±)-, (+)-, and (−)-2-Dipropylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthlene. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 547−549.
(125) Tedesco, J. T.; Seeman, P.; McDermed, J. D. The Conformation of Dopamine At Its Receptor: Binding of Mono-hydroxy-2-aminotetralin Enantiomers and Positional Isomers. *Mol. Pharmacol.* **1979**, *16*, 369−381.
(126) Asselin, A.; Humber, L.; Voith, K.; Metcalf, G. Drug Design via Pharmacophore Identification. Dopaminergic Activity of 3H-benz[e]indol-8-amines And Their Mode of Interaction with the Dopamine Receptor. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 648−654.
(127) Rosei, E. A.; Fraser, R.; Morton, J. J.; Brown, J. J.; Lever, A. F.; Robertson, J. I. S.; Trust, P. M. Labetalol, an α- and β-adrenergic Blocking Drug in the Treatment of Hypertension. *Am. Heart J.* **1977**, *93*, 124−125.
(128) Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. Labetalol: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Hypertension. *Drugs* **1978**, *15*, 251−270.
(129) Asselin, A. A.; Humber, L. G.; Crosilla, D.; Oshiro, G.; Wojdan, A.; Grimes, D.; Heaslip, R. J.; Rimele, T. J.; Shaw, C. Indole-Phenol Bioisosterism. Synthesis and Antihypertensive Activity of a Pyrrolo Analogue of Labetalol. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1009−1015.
(130) Hashiguchi, H.; Takahashi, H. Inhibition of Two Copper-Containing Enzymes, Tyrosinase and Dopamine β-hydroxylase by L-Mimosine. *Mol. Pharmacol.* **1977**, *13*, 362−367.
(131) Inoue, S.; Shamura, T.; Tsurvoka, T.; Ogawa, Y.; Wanatabe, H.; Yoshidea, J.; Nuda, T. L-β-(5-Hydroxy-2-pyridyl)-alanine and L-β-(3-Hydroxyureido)-alanine from Steptomyces. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2669−2677.
(132) Norton, S. J.; Sanders, E. DL-4,5-Dihydroxy-2-pyridylalanine, An Analog of 3,4-Dihydroxyphenylalanine. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 961−963.
(133) Harris, R. N. L.; Teitel, T. Potential Wool Growth Inhibitors. 2(1H)-Pyridone Analogs of Mimosine. *Austr. J. Chem.* **1977**, *30*, 649−655.
(134) Hansch, C.; Leo, A. In *Substituent Constants For Correlation Analysis in Chemistry and Biology*; Wiley Interscience: New York, 1979; Chapter 6.
(135) Gapinski, D. M.; Mallett, B. E.; Froelich, L. L.; Jackson, W. T. Benzophenone Dicarboxylic Acid Antagonists of Leukotriene B_4. 1. Structure-Activity Relationships of the Benzophenone Nucleus. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2798−2807.
(136) Brain, S. D.; Camp, R.; Cunningham, F. M. Leukotriene B_4-like Material in Scale of Psoriatic Skin Lesions. *Br. J. Pharmacol.* **1984**, *83*, 313−317.
(137) Brain, S. D.; Camp, R.; Dowd, P.; Black, A. K.; Greaves, M. J. The Release of Leukotriene B4-like Material in Biologically Active Amounts from the Lesional Skin of Patients with Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* **1984**, *83*, 70−73.
(138) Sharon, P.; Stentson, W. F. Enhanced Synthesis of Leukotriene B4 by Colonic Mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **1984**, *86*, 453−460.
(139) Peskar, B. M.; Dreyling, K. W.; May, B.; Thieves, M.; Morgenroth, K.; Goebell, H.; Peskar, B. A. Increased Formation of Leukotriene B4 and Sulphidopeptide-leukotrienes by Rectal Mucosa of Patients' with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gut* **1985**, *26*, A542.
(140) Calhoun, W.; Carlson, R. P.; Crossley, R.; Datko, L. J.; Dietrich, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A.; Shepherd, R. G. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1473−1481.
(141) Chihiro, M.; Nagamoto, H.; Takemura, I.; Kitano, K.; Komatsu, H.; Sekiguchi, K.; Tabusa, F.; Mori, T.; Tominaga, M.; Yabuuchi, Y. Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of Supreoxide Production by Human Neutrophils: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 353−358.
(142) Hanna, N. B.; Bhattacharya, B. K.; Robins, R. K.; Avery, T. L.; Revankar, G. R. Sulfinosine Cogeners: Synthesis and Antitumor Activity in Mice of Certain N9-Alkyl Purines and Purine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 177−183.
(143) Shah, S. K.; Brause, K. A.; Chandler, G. O.; Finke, P. E.; Ashe, B. M.; Weston, H.; Knight, W. B.; Maycock, A. L.; Doherty, J. B. Inhibition of Human Leukocyte Elastase. 3. Synthesis and Activity of 3'-Substituted Cephalosporins. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2529−2535.
(144) Rizzi, J. P.; Schnur, R. C.; Hutson, N. J.; Kraus, K. G.; Kelbaugh, P. R. Rotationally Restricted Mimics of Rigid Molecules: Nonspirocyclic Hydantoin Aldose Reductase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1208−1213.
(145) Muchowski, J. M.; Galeazzi, E.; Greenhouse, R.; Guzman, A.; Perez, V.; Ackerman, N.; Ballaron, S. A.; Roviti, J. R.; Tomolonis, A. J.;Young, J. M.; Rooks, W. H. Synthesis and Anti-inflammatory and Analgesic Activity of 5-Aroyl-6-(methylthio)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo [1,2-a] pyrrole-1-carboxylic Acids and 1-Methyl-4-(methylthio)-5-aroylpyrrole-2-acetic Acids. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1202−1207.
(146) Sarges, R.; Peterson, M. J. Sorbinil: A Member of the Novel Class of Spirohydantoin Aldose Reductase Inhibitors. *Metabolism* **1986**, *35* (4 Suppl. 1), 101−104.
(147) Sarges, R.; Schnur, R. C.; Belletire, J. L.; Peterson, M. J. Spiro Hydantoin Aldose Reductase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 230−243.
(148) DeFronzo, R. A. The Triumvirate: Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes* **1988**, *37*, 667−687.

(149) Turner, R. C.; Matthews, D. R.; Clark, A.; O'Rahilly, S.; Rudenski, A. S. Pathogenesis of NIDDM- a Disease of Deficient Insulin Secretion. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* **1988**, *2*, 327−342.
(150) Goldman, J. M. Oral Hypoglycemic Agents: an Update of Sulfonylureas. *Drugs Today* **1989**, *25*, 689−695.
(151) Kolterman, O. G.; Prince, M. J.; Olefsky, J. M. Insulin Dependent Diabetes Mellitus: Impact of Sulfonylureas agents in Vivo and in Vitro. *Am. J. Med.* **1983**, *74* (Suppl. 1A), 82−101.
(152) Dow, R. L.; Bechle, B. M.; Chou, T. T.; Clark, D. A.; Hulin, B.; Stevenson, R. W. Benzyloxazolidine-2,4-diones as Potent Hypoglycemic Agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1538−1544.
(153) Hulin, B.; Clark, D. A.; Goldstein, S. W.; McDermott, R. E.; Dambek, P. J.; Kappeler, W. H.; Lamphere, C. H.; Lewis, D. M.; Rizzi, J. P. Novel thaizolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1853−1864.
(154) Yee, Y. K.; Bernstein, P. R.; Adams, E. J.; Brown, F. J.; Cronk, L. A.; Hebbel, K. C.; Vacek, E. P.; Krell, R. D.; Snyder, D. W. A Novel Series of Selective Leukotriene Antagonists: Exploration and Optimazation of the Acidic Region in 1,6-Disubstituted Indoles and Indazoles. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2437−2451.
(155) Domagk, G. Chemotherapy of Bacterial Infections. *Deut. Med. Wochschr.* **1935**, *61*, 250−3.
(156) Tréfouel, J.; Tréfouel, J. Mme.; Nitti, F.; Bovet, D. Action of *p*-aminophenylsulfamide in Experimental Streptococcus Infections of Mice and Rabbits. *Compt. Rend. Soc. Bio.* **1935**, *120*, 756−758.
(157) Anand, N. In *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed.; Wolff, M. E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1979; Part II, Chapter 13.
(158) Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Mellin, E. C.; Newton, R. C.; Verber, D. F.; Freedman, S. B.; Smith, A. J.; Patel, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Fletcher, A. E.; Chapman, K. L.; Anderson, P. S.; Freidinger, R. M. Second-Generation Benzodiazepine CCK-B Antagonists. Development of Subnanomolar Analogs with Selectivity and Water Solubility. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 722−724.
(159) Hammarstrom, S.; Murphy, R. C.; Clark, D. A.; Mioskowski, C.; Corey, E. J. Structure of Leukotriene C. Identification of the Amino Acid Part. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *91*, 1266.
(160) Schaaf, T. K.; Hess, H. J. Synthesis and Biological Activity of Carboxyl-Terminus Modified Prostaglandin Analogues. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1340.
(161) Guida, W. C.; Elliott, R. D.; Thomas, H. J.; Secrist III, J. A.; Babu, Y. S.; Bugg, C. E.; Erion, M. D.; Ealick, S. E.; Montgomery, J. A. Structure-Based Design of Inhibitors of Purine Nucleoside Phosphorylase. 4. A Study of Phosphate Mimetics. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1109−1114.
(162) Spatola, A. F. In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*; Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1983; Vol. VII, pp 267−357.
(163) Giannis, A.; Kolter, T. Peptidomimetics for Receptor Ligands-Discovery, Development, and Medical Perspectives. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244−1267.
(164) Boyd, S. A.; Fung, A. K. L.; Baker, W. R.; Mantei, R. A.; Stein, H. H.; Cohen, J.; Barlow, J. L.; Klinghofer, V.; Wessale, J. L.; Verburg, K. M.; Polakowski, J. S.; Adler, A. L.; Calzadilla, S. V.; Kovar, P.; Yao, Z.; Hutchins, C. W.; Denissen, J. F.; Grabowski, B. A.; Cepa, S.; Hoffman, D. J.; Garren, K. W.; Kleinert, H. D. Nonpeptide Renin Inhibitors with Good Intraduodenal Bioavailability and Efficacy in Dog. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2991−3007.
(165) Andersen, K. E.; Jørgensen, A. S.; Braestrup, C. Oxadiazoles as Bioisosteric Transformations of Carboxylic Functionalities. Part I. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 393−399.
(166) Carroll, F. I.; Gray, J. L.; Abraham, P.; Kuzemko, M. A.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. 3-Aryl-2-(3′-substituted-1′,2′,4′-oxadiazol-5′-yl)tropane Analogues of Cocaine: Affinities at the Cocaine Binding Site at the Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine Transporters. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2886−2890.
(167) Street, L. J.; Baker, R.; Castro, J. L.; Chambers, M. S.; Guiblin, A. R.; Hobbs, S. C.; Matassa, V. G.; Reeve, A. J.; Beer, M. S.; Middlemiss, D. N.; Noble, A. J.; Stanton, J. A.; Scholey, K.; Hargreaves, R. J. Synthesis and Serotonergic Activity of 5-(oxadiazolyl)tryptamines: Potent Agonists for 5-HT_{1D} Receptors. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1529−1538.
(168) Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W. P.; Messer, W. P. Jr. Design, Synthesis, and Neurochemical Evaluation of 5-(3-Alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines as M_1 Muscarinic Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 842−847.
(169) Adelstein, G. W.; Yen, C. H.; Dajani, E. Z.; Bianchi, R. G. 3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propylcycloalkylamines, A Novel Series of Antidiarrheal Agents *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1221−1225.
(170) Tully, W. R.; Gardner, C. R.; Gillespie, R. J.; Westwood, R. 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as Agonists and Inverse Agonists at Benzodiazepine Receptors. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2060−2067.
(171) Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. Comparison of Azabicyclic Esters and Oxadiazoles as Ligands for the Muscarinic Receptor. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726−2735.
(172) Thompson, S. K.; Eppley, A. M.; Frazee, J. S.; Darcy, M. G.; Lum, R. T.; Tomaszek, T. A., Jr.; Ivanhoff, L. A.; Morris, J. F.; Sternberg, E. J.; Lambert, D. M.; Fernandez, A. V.; Petteway, S. R., Jr.; Meek, T. D.; Metcalf, B. W.; Gleason, J. G. Synthesis and Antiviral Activity of a Novel Class of HIV-1 Protease Inhibitors Containing Heterocyclic P_1'-P_2' Amide Bond Isosteres. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2441−2446.
(173) Kim, B. H.; Chung, Y. J.; Keum, G.; Kim, J.; Kim, K. A New Peptide Bond Surrogate: 2-Isoxazoline in Pseudodipeptide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6811−6814.
(174) Jones, C. F. R.; Ward, G. J. Amide Bond Isosteres: Imidazolines in Pseudopeptide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3853−3856.
(175) Clercq, E. D. Toward Improved Anti-HIV Chemotherapy: Therapeutic Strategies for Intervention with HIV Infections *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491−2517.
(176) Suckling, K. E.; Stange, E. F. Role of Acyl-CoA: Cholesterol Acyl Transferase in Cellular Cholesterol Metabolism. *J. Lipid Res.* **1985**, *26*, 647−671.
(177) Sliskovic, D. R.; White, A. D. Therapeutic Potential of ACAT Inhibitors as Lipid Lowering and Anti-atherosclerotic Agents. *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *11*, 194−199.
(178) Roark, W. H.; Roth, B. D.; Holmes, A.; Trivedi, B. K.; Kieft, K. A.; Essenburg, A. D.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L. Inhibitors of Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase (ACAT). 2. Modification of Fatty Acid Anilide ACAT Inhibitors: Bioisosteric Replacement of the Amide Bond. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1662−1668.
(179) Kagechika, H.; Himi, T.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. Retinobenzoic Acids. 4. Conformation of Aromatic Amides with Retinoidal Activity. Importance of *trans*-Amide Structure for the Activity. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2292−2296.
(180) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. New Type Inducers of Differentiation of Human HL-60 Promyelocytic Leukemia Cells. Terephthalic Anilides. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4209−4212.
(181) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Himi, T.; Shudo, K. Retinobenzoic Acids. 1. Structure-Activity Relationships of Aromatic Amides with Retinoidal Activity. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2182−2192.
(182) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. Differentiation Inducers of Human Promyelocytic Leukemia Cells HL-60. Phenylcarbamoylbenzoic Acids and Polyene Amides. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2275−2278.
(183) Shudo, K.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y. Chalcone Carboxylic Acids. Potent Differentiation Inducers of Human Promyelocytic Cells HL-60. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 404−407.
(184) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. Retinobenzoic Acids. 2. Structure-Activity Relationships of Chalcone-4-carboxylic Acids and Flavone-4′-carboxylic Acids. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 834−840.
(185) Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. Differentiation Inducers of Human Promyelocytic Leukemia Cells HL-60, Azobenzenecarboxylic Acids and Stilbenecarboxylic Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5597−5600.
(186) Katsura, Y.; Inoue, Y.; Tomishi, T.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. Studies on Antiulcer Drugs. 7. 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles as Histamine H_2-Receptor Antagonists with Potent Gastroprotective Effects Against Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Induced Injury. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 57−66.
(187) Orr, F. G.; Musso, D. L.; Boswell, G. E.; Kelley, J. L.; Joyner, S. S.; Davis, S. T.; Baccanari, D. P. Inhibition of Uridine Phosphorylase: Synthesis and Structure-Activity Relationships of Aryl-Substituted 5-Benzyluracils and 1-[(2-Hydroxyethoxy)-methyl]-5-benzyluracils. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3850−3856.
(188) el Kouni, M. H.; el Kouni, M. M.; Naguib, F. M. N. Differences in Activities and Substrate Specificity of Human and Murine Pyrimidine Nucleoside Phosphorylases: Implications for Chemotherapy with 5-Fluoropyrimidines. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 3687−3693.
(189) Chu, M. Y. W.; Naguib, F. M. N.; Iltzsch, M. H.; el Kouni, M. H.; Chu, S. H.; Cha, S.; Calabresi, P. Potentiation of 5-Fluoro-2′-Deoxyuridine Antineoplastic Activity By the Uridine Phosphorylase Inhibitors Benzylacyclouridine and Benzyloxybenzylacyclouridine. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 1852−1856.
(190) Tokarski, J. S.; Hopfinger, A. J. Three-Dimensional Molecular Shape Analysis-Quantitative Structure-Activity Relationship of a Series of Cholecystokinin-A receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3639−3654.
(191) Gertz, B. J. Potential Clinical Applications of a CCK Antagonist. In *Neurol. Neurobiol., 47*; Wang, R. Y., Schoenfeld, R., Eds.; Alan R. Liss: New York, 1988; pp 327−342.

CR950066Q