

Am



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-019136- -00000-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001289- -00009-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 272

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE SALICITADOS ACETILADOS CON
ÁCIDOS GRASOS Y COMPOSICIONES A PARTIR DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07C 233/18

71. SOLICITANTE: CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: Massachusetts, Estados Unidos de América.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 14-019136- -00000-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU
DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU



No. 11-001289- -00009-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 272

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	19 Blackstone Street Cambridge,	Massachusetts 02139,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Apellidos y Nombre

C.C. 22.468.787

Documento de identificación

147463 CSJ

Tarjeta profesional

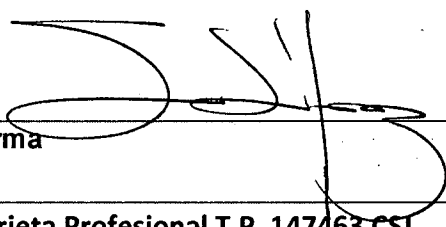
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente 11-001.289 De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha
----------------------------	-------

6. Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 22.468.787	Tarjeta Profesional T.P. 147463 CSJ

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2009/049982	Fecha 08 de Julio de 2009
Publicación Internacional No.		WO 2010/006085 A1	Fecha 14 de Enero de 2010
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE SALICITADOS ACETILADOS CON ÁCIDOS GRASOS Y COMPOSICIONES A PARTIR DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07C 233/18		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 19 Blackstone Street Cambridge,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Massachusetts 02139,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.MILNE,		Jill C.	Estadounidense
2.JIROUSEK,		Michael R.	Estadounidense
3.BEMIS,		Jean E.	Estadounidense
4.SMITH,		Jesse J.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
1.169 Mason Terrace,	Brookline,	Massachusetts 02446,	Estados Unidos de América
2.350 Third Street #2204,	Cambridge,	Massachusetts 02142,	Estados Unidos de América
3.256 Appleton Street,	Arlington,	Massachusetts 02476,	Estados Unidos de América
4.226 Beal Road,	Waltham,	Massachusetts,	Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ	
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	clarkemodet@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1. Estados Unidos de América	US	61/104,364	2008/10/10
2. Estados Unidos de América	US	61/078,983	2009/07/08
3. Estados Unidos de América	US	61/148,658	2009/01/30
4. Estados Unidos de América	US	61/104,363	2008/10/10
5. Estados Unidos de América	US	61/104,366	2008/10/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-001196 // 14-00	Fecha 08/01/2014 30/01/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

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 INVENCION

[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

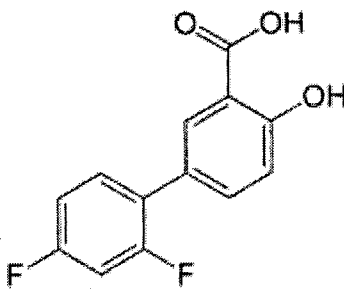
[0003] En las vías inflamatorias subyace la patofisiología clave de muchas enfermedades crónicas y agudas. La inflamación sin resolver es importante en muchas enfermedades crónicas, incluyendo, pero sin estar limitadas por, las enfermedades cardíacas, la aterosclerosis, la diabetes tipo 1 y tipo 2, la 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).

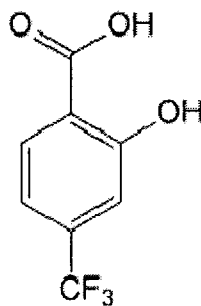
NF κ B es una familia de factores de la transcripción que incluye a p50 (NF κ B1), p52 (NF κ B2), p65 (RelA), c-Rel y RelB. Estos factores nucleares se mantienen en el citoplasma en un estado inactivo, en forma de complejos o pares diméricos, por el I κ B un factor inhibidor de NF κ B. Entre otras, las proteínas I κ B incluyen I κ B α , I κ B β e I κ B ϵ . El complejo inactivo NF κ B se libera desde el citoplasma mediante fosforilación de la proteína I κ B a través de quinasas tales como la IKK β . Las quinasas que regulan la actividad NF κ B, son activadas mediante respuestas inmunes o tensiones celulares. Por lo tanto, en el complejo NF κ B citoplasmático, tal como el I κ B/p65/p50, el I κ B se fosforila mediante quinasas tales como la IKK β y libera pares diméricos de NF κ B al núcleo, tal como el p65/p50. En el núcleo, el NF κ B regula la expresión genética de factores proinflamatorios tales como las citoquinas, como por ejemplo TNF α , IL-6 e IL-1 β . 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 κ B liberados, el NF κ 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 κ 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 PGH₂. 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 ha demostrado tener actividad inhibitoria sobre el IKK β y, por lo tanto, inhibe a la NF κ 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:



[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 osteoartritis 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-6 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] Los 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 .

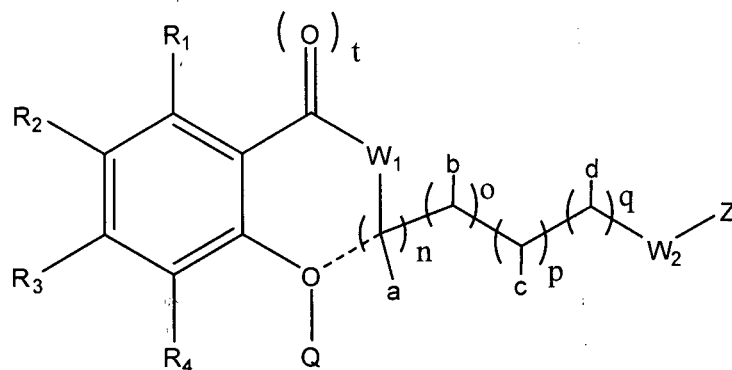
[0015] La capacidad de atenuar de manera simultánea las vías proinflamatorias, por ejemplo aquellas que afectan los niveles de proteína-C reactiva (CRP) y citoquinas TNF α e IL-6, y al mismo tiempo estimular las vías antiinflamatorias mediante la derivación de ácidos grasos omega-3, tales como DHA y 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 INVENCION

[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 simultánea por incremento de las vías antiinflamatorias y por disminución de las vías

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, prodrugas, 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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

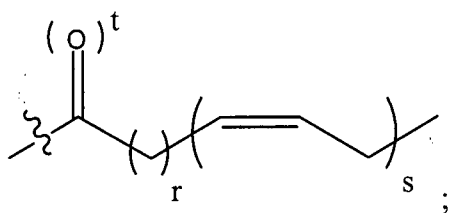
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

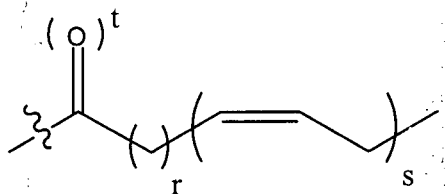
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H o



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



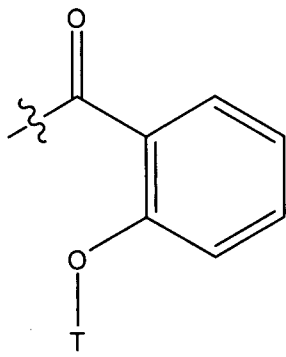
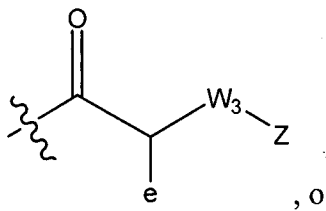
en el compuesto;

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 ,



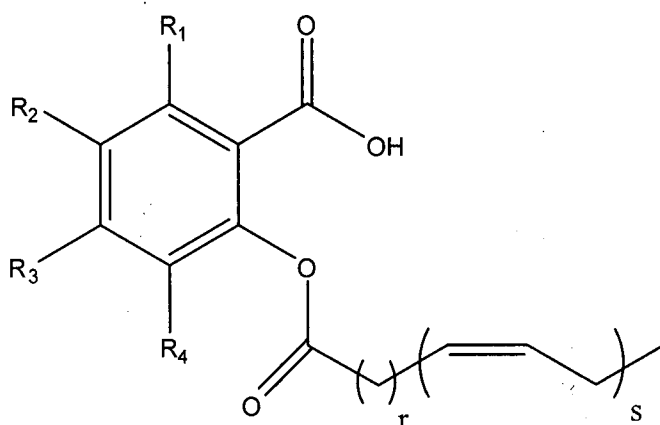
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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**:



Fórmula Ia

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

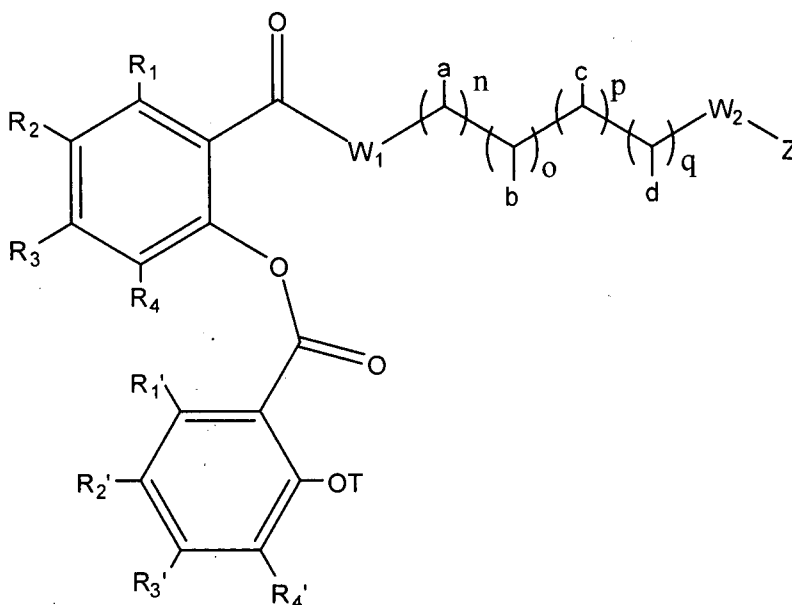
en donde

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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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

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

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;

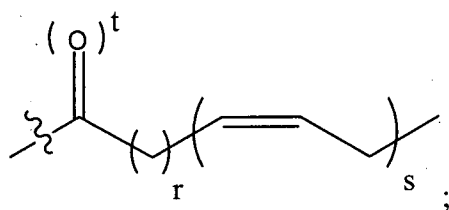
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

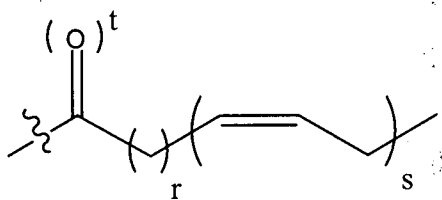
d es H o $C(O)OH$;

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;

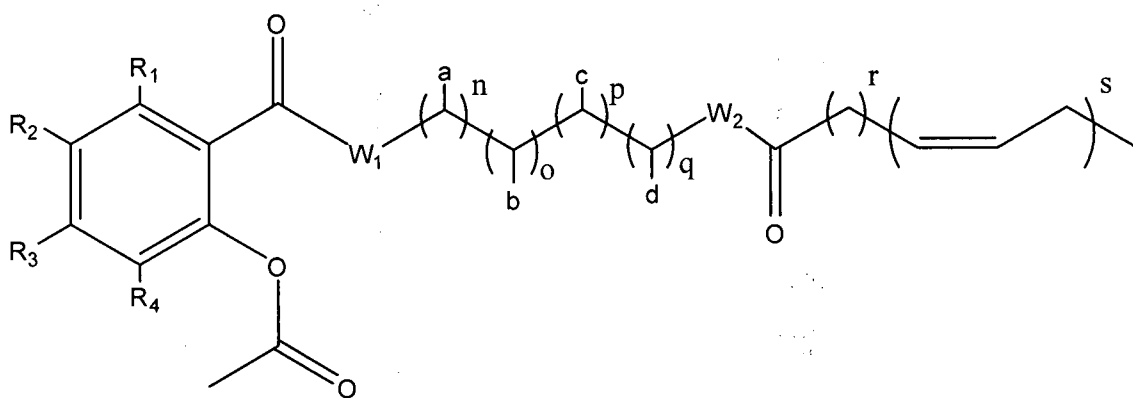
cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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**:



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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

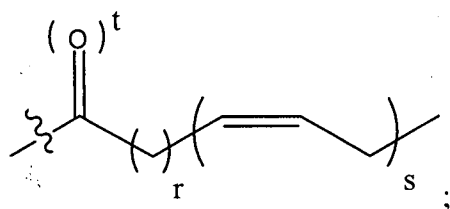
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

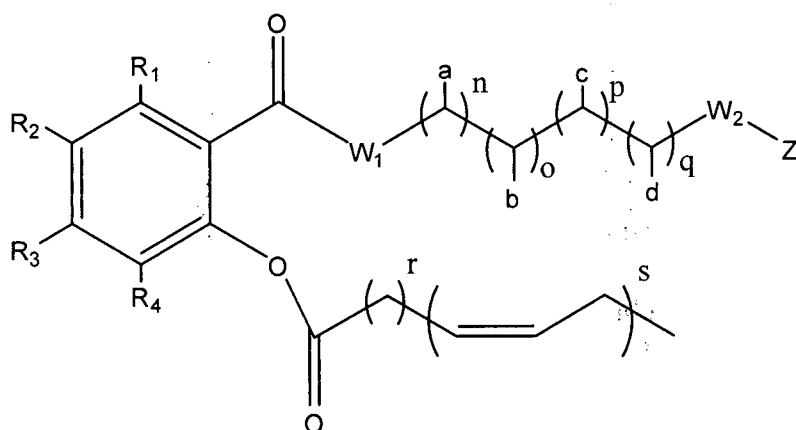


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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**:



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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

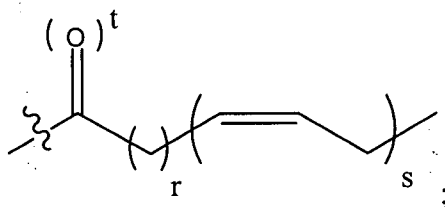
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

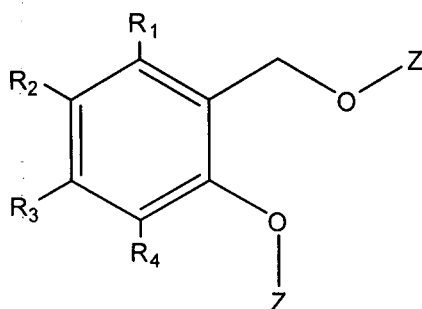


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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**:



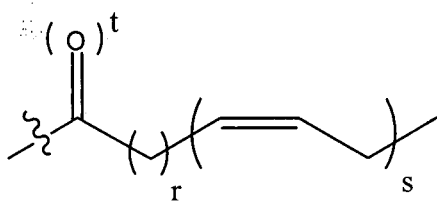
Fórmula Ie

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

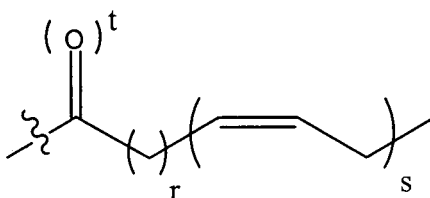
en donde

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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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



con la condición que hay, por lo menos, un



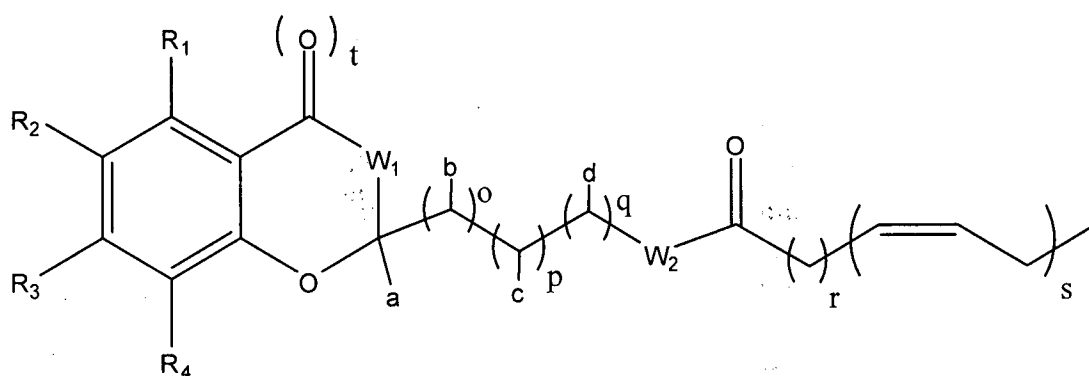
en el compuesto;

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**:



Fórmula If

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

en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ es O o NH;

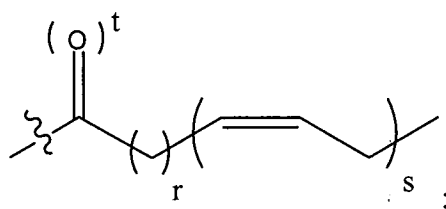
W₂ es nulo, O o NH;

a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

Z es H, o



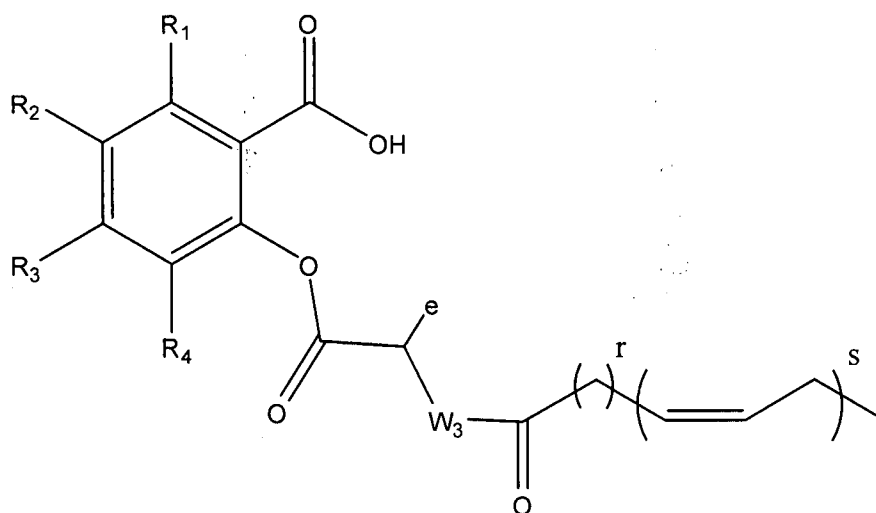
cada o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

W_3 es nulo, O o NR;

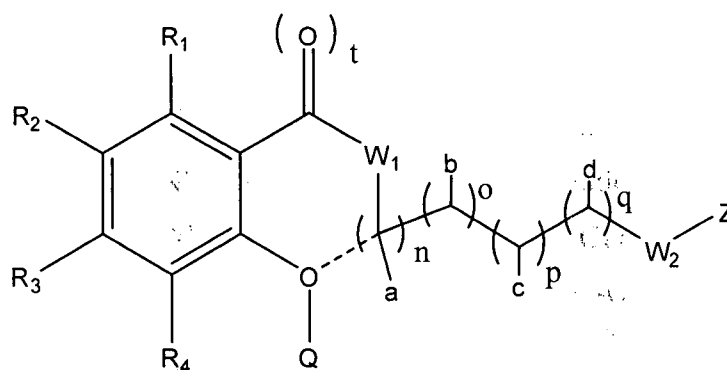
R es H o C_1-C_3 alquilo;

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

15

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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

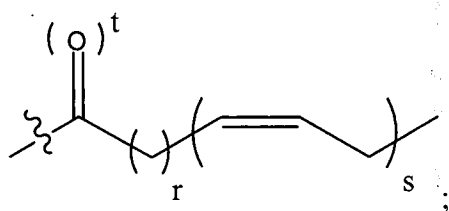
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

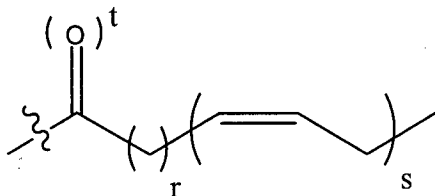
d es H o $C(O)OH$;

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



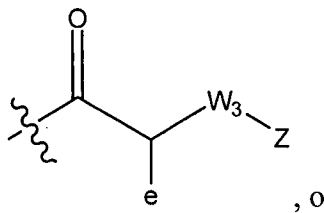
en el compuesto;

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,



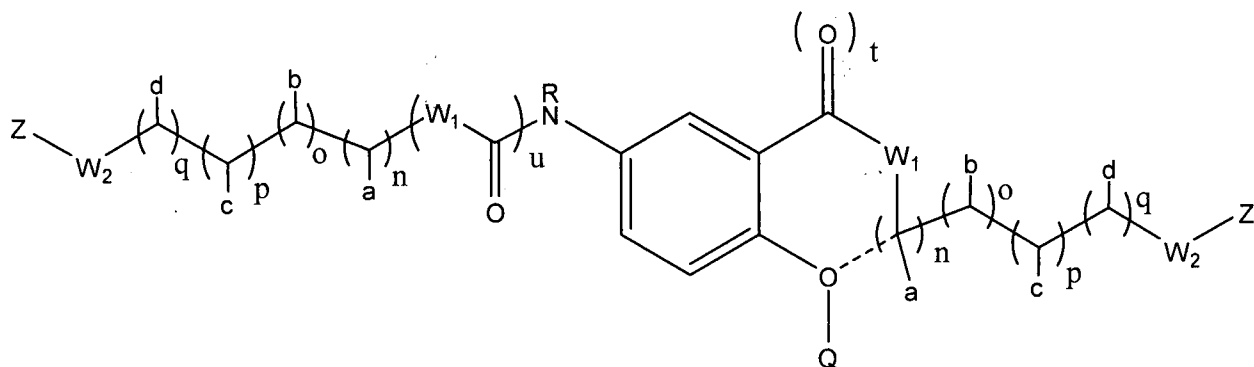
16



W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

T es H, C(O)CH₃ o Z.

[0026]



Fórmula III

en donde

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

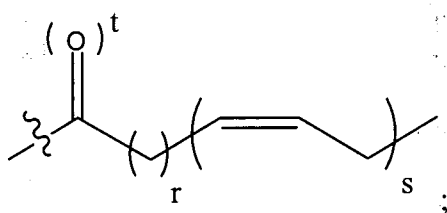
cada a y c son, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

cada b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

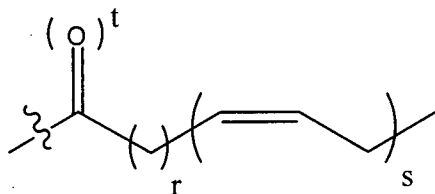
cada d es H o C(O)OH;

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;

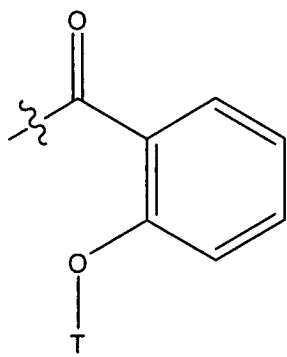
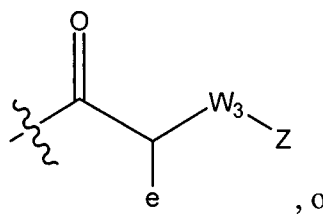
cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

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)CH₃, Z,



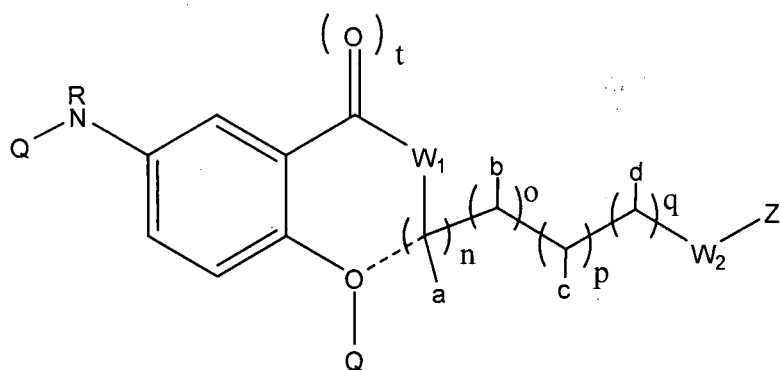
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

R es H o C₁-C₃ alquilo; y

T es H, C(O)CH₃ o Z.

[0027] 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;

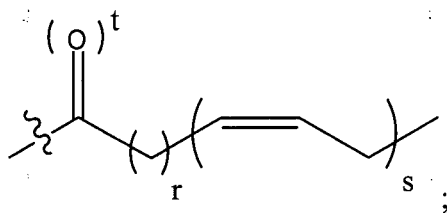
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

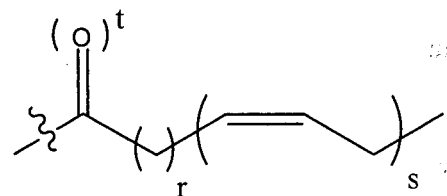
cada d es H o $C(O)OH$;

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, un



en el compuesto;

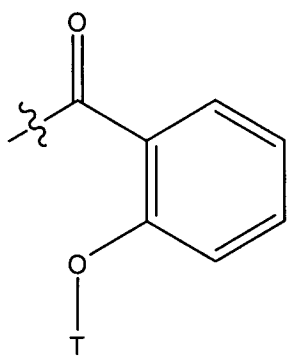
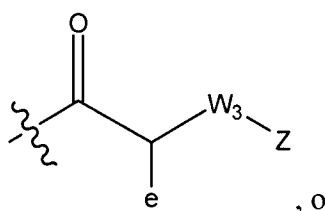
cada r es, de manera independiente, 2, 3 o 7;

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,



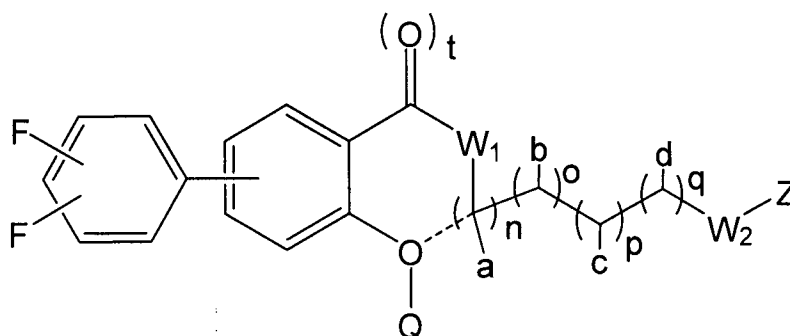
cada e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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;

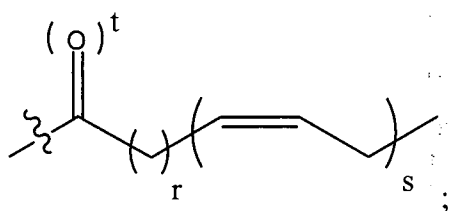
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

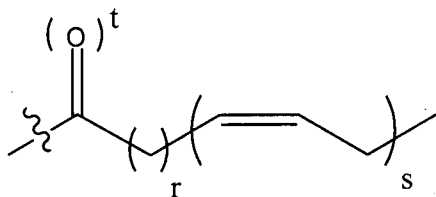
d es H o $C(O)OH$;

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



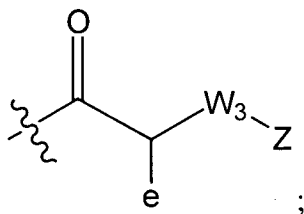
en el compuesto;

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

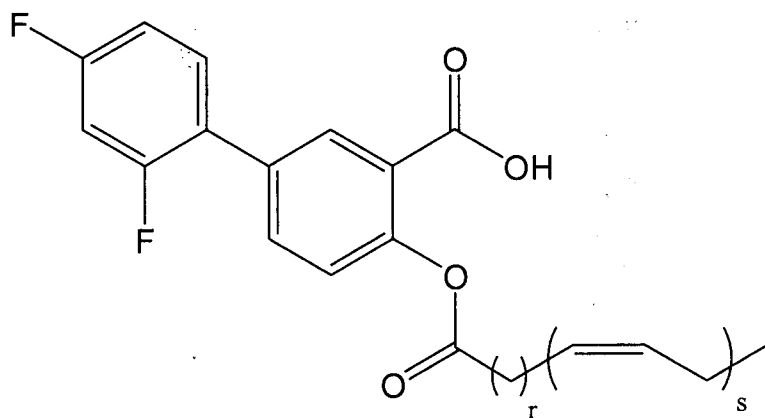


e es H , $-C(O)OH$, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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

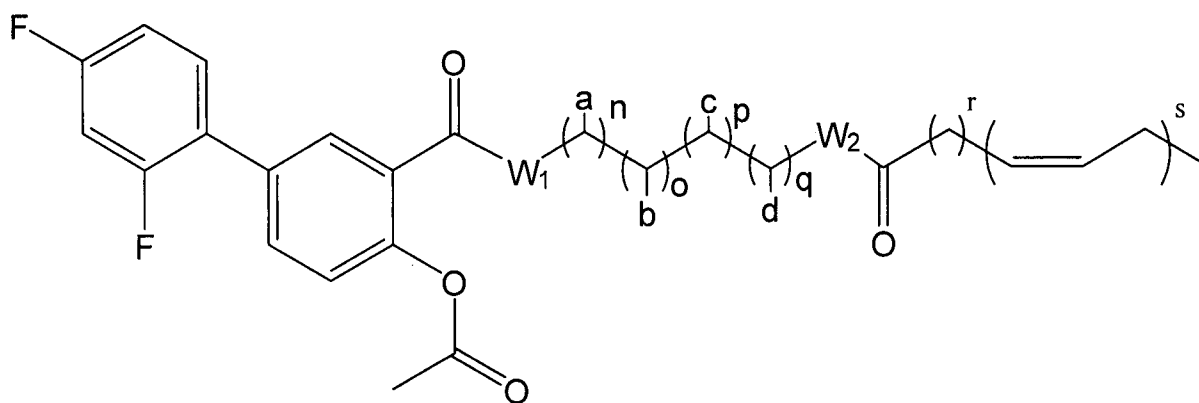
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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, prodrógas, 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;

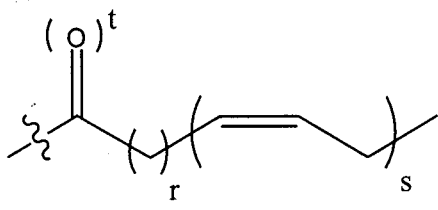
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

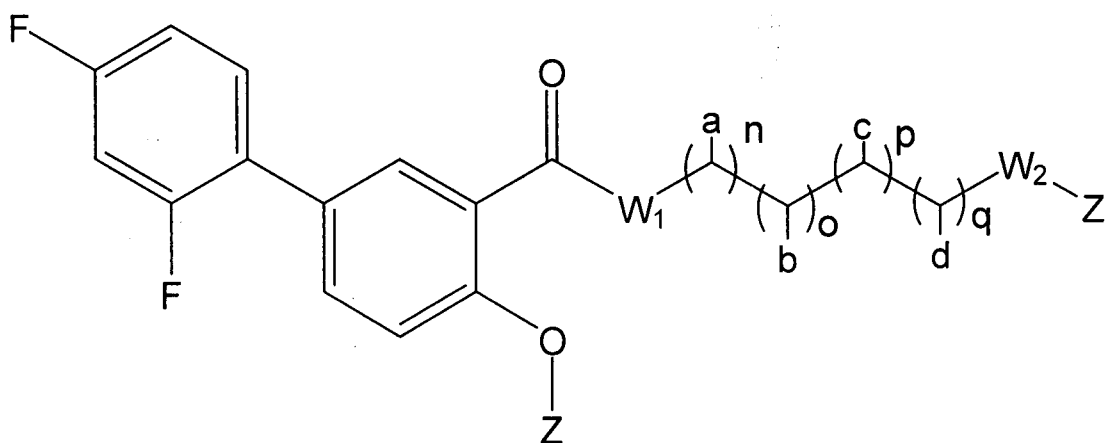


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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;

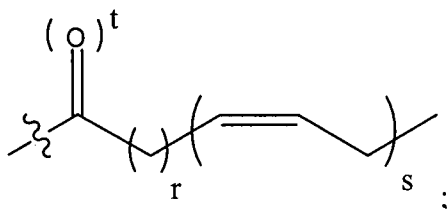
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

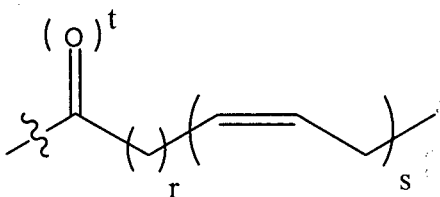
d es H o $C(O)OH$;

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



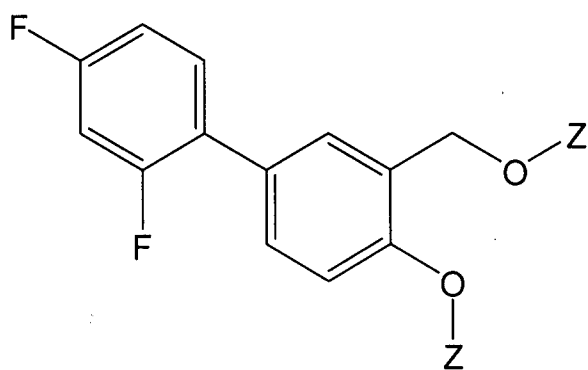
en el compuesto;

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**:

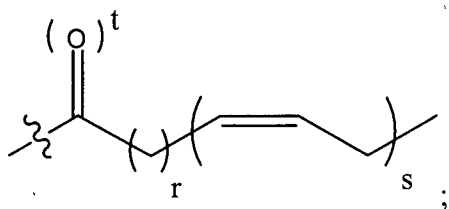


Fórmula IVd

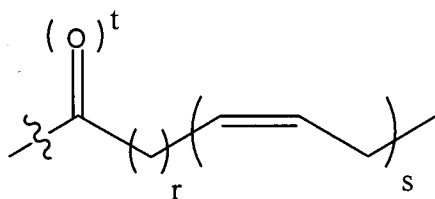
las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

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



con la condición que hay al menos un



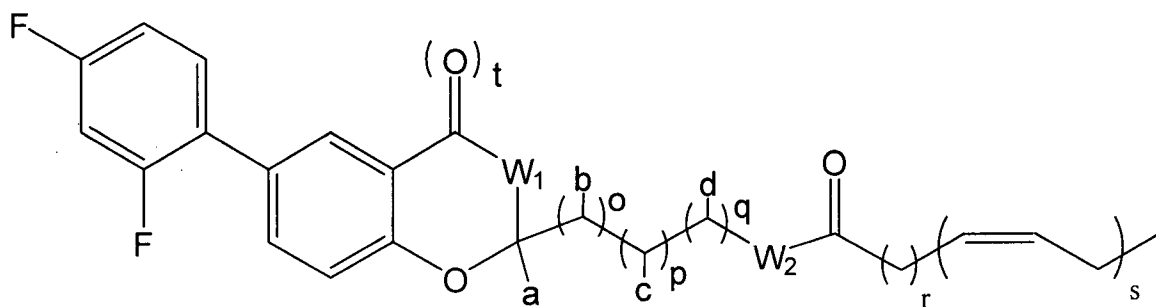
en el compuesto;

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;

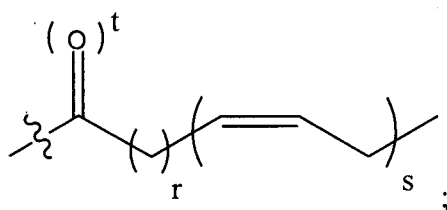
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

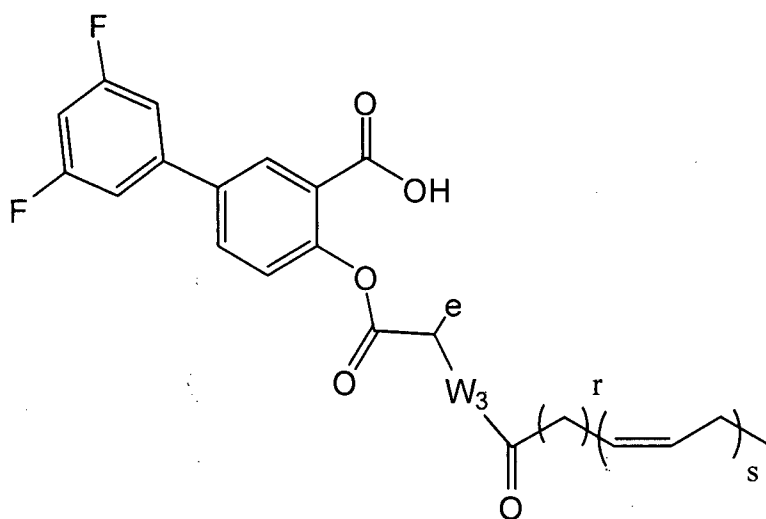


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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;

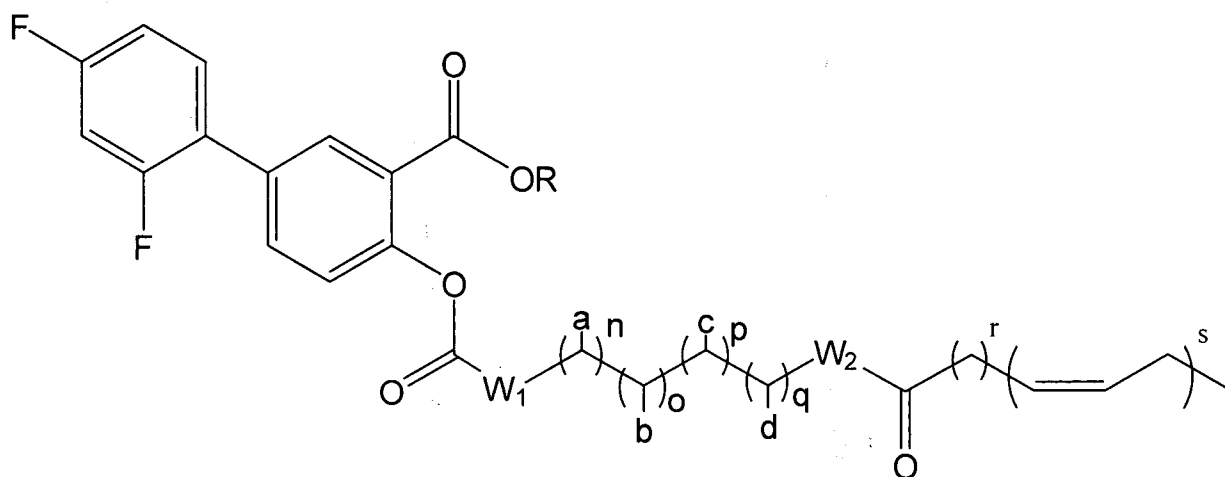
W_3 es nulo, $-O-$, $-N(R)-$; y

R es H o C_1 - C_3 alquilo,

r es 2 o 3; y

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 C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente nulo, O o NH;

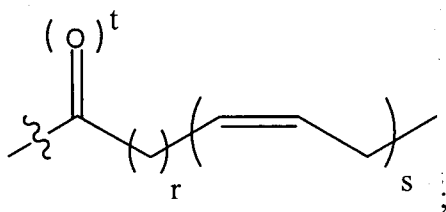
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, o C(O)OH;

b es H, CH₃, 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

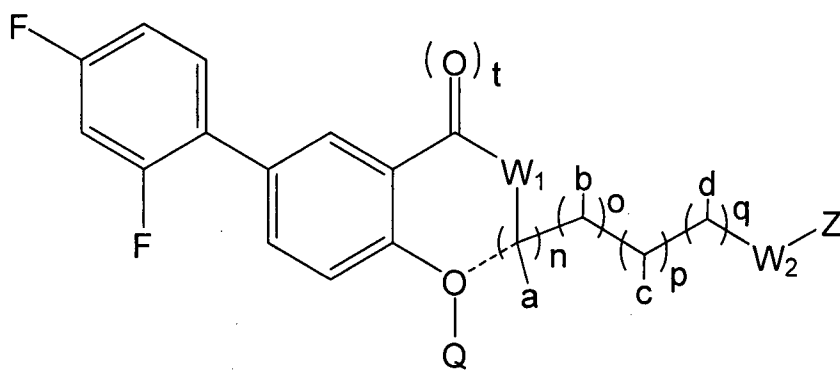


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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;

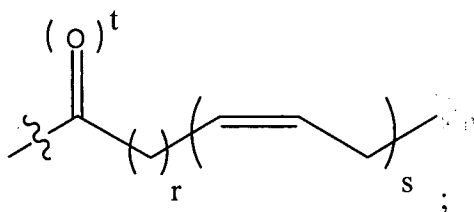
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

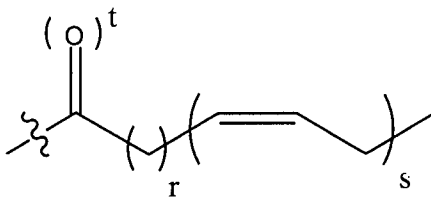
d es H o $C(O)OH$;

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



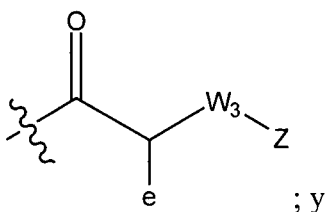
en el compuesto;

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

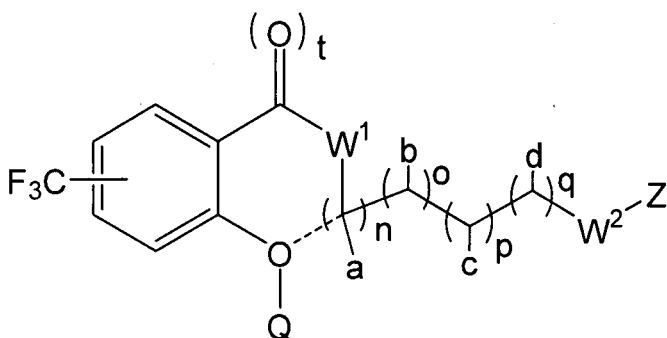


W_3 es nulo, -O-, -N(R)-;

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;

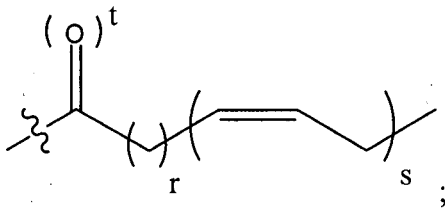
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH;

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

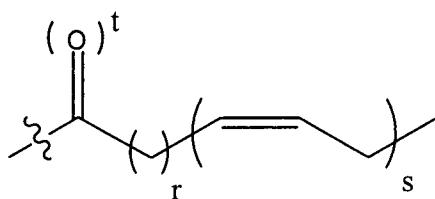
d es H o C(O)OH;

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



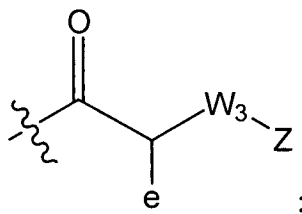
en el compuesto;

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

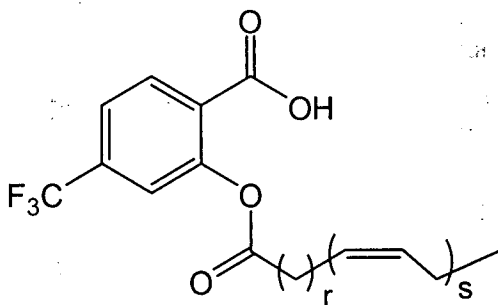


e es H , $-C(O)OH$ o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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

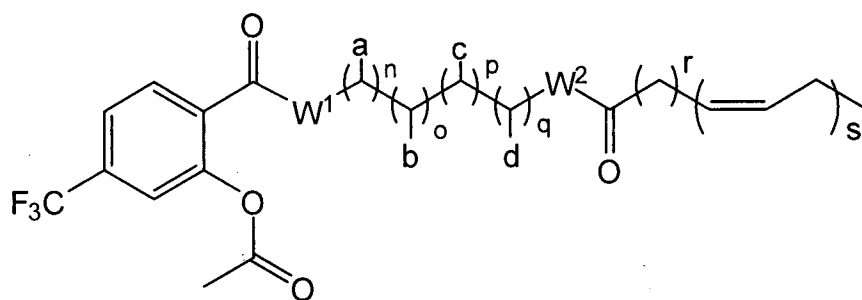
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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;

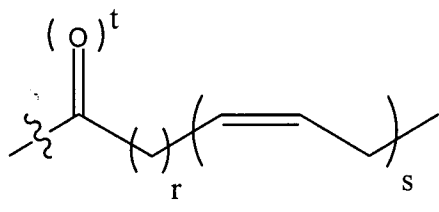
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

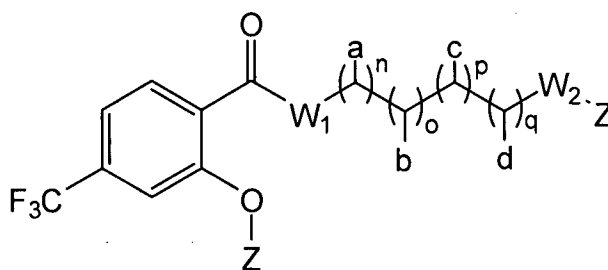


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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;

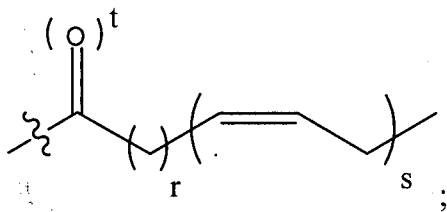
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

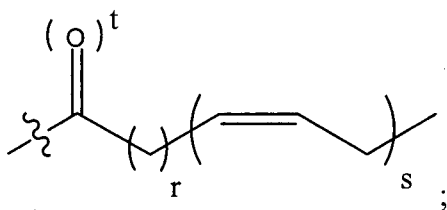
d es H o C(O)OH;

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

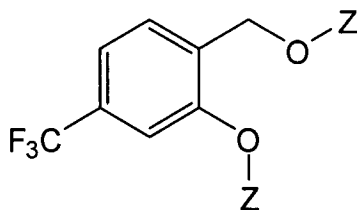


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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 VIId**:

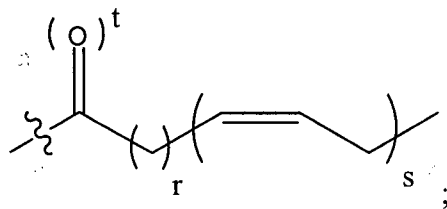


Fórmula VIId

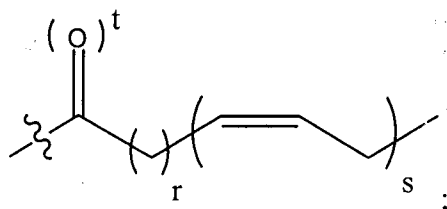
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde

cada Z es, de manera independiente, H, -C(O)CH₃ o

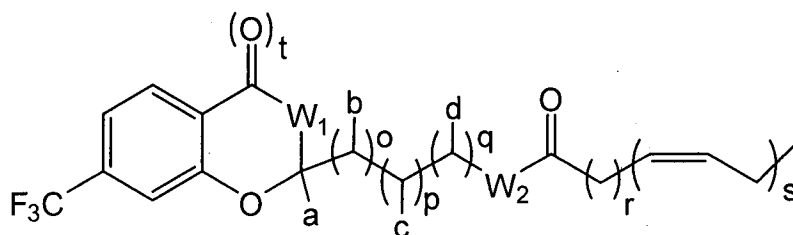


con la condición que, por lo menos un, Z sea



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

W₁ es O o NH;

W₂ es nulo, O o NH;

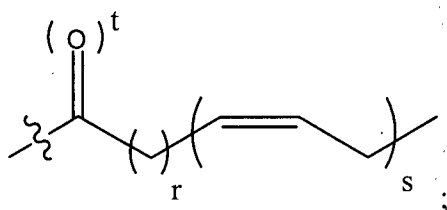
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, 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

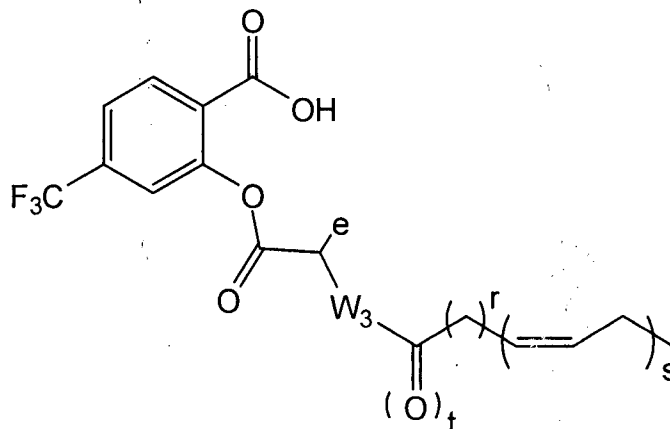


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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 VI f**:



Fórmula VI_f

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;

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

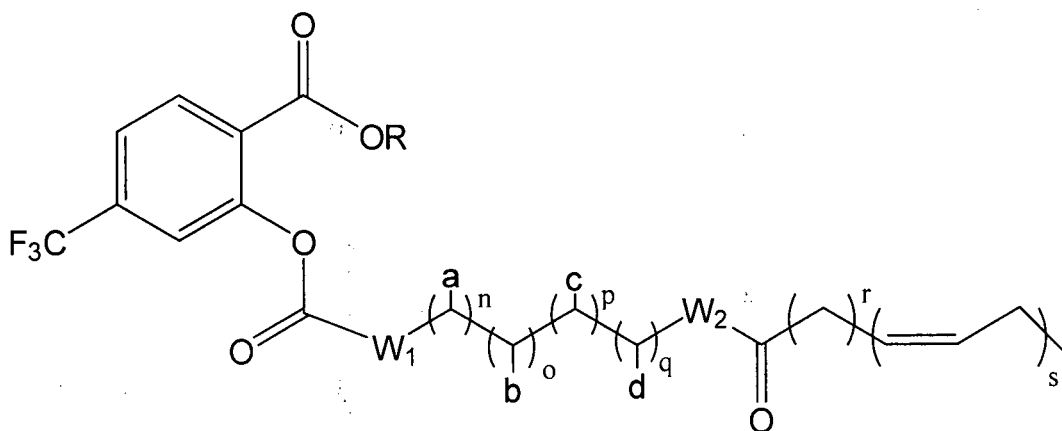
R es H o C₁-C₃ alquilo,

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 VI_g**:



Fórmula VI_g

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

en donde

R es H o C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

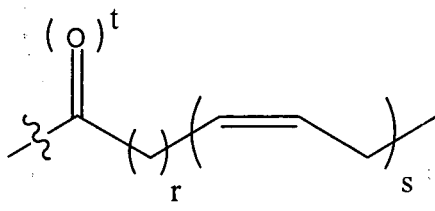
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, 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

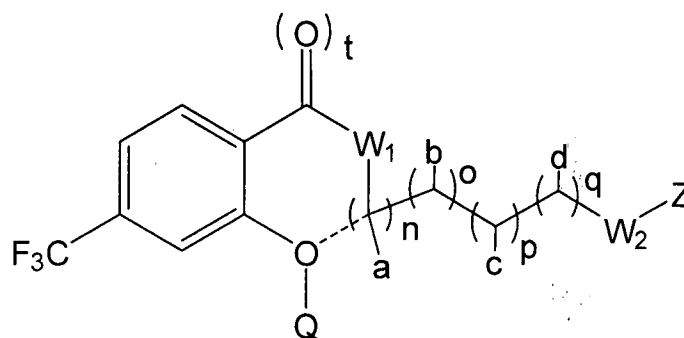


cada r es, de manera independiente, 2 o 3;

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

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

[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

W₁ y W₂ 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;

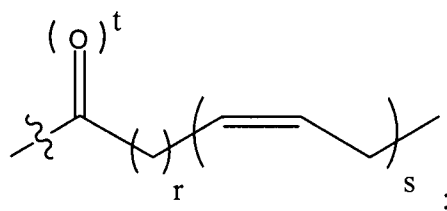
a y c son, cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

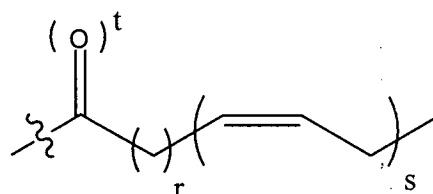
d es H o C(O)OH;

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



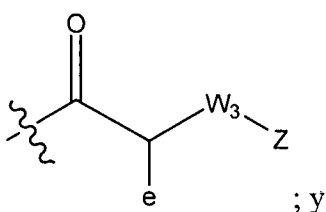
en el compuesto;

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)CH₃, Z, o

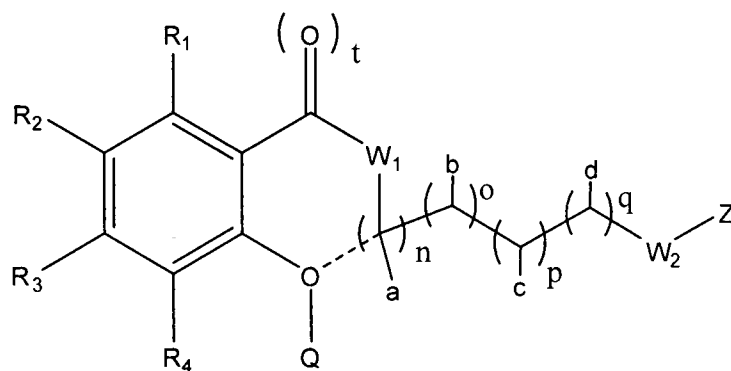


W_3 es nulo, $-O-$, $-N(R)-$;

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.

[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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

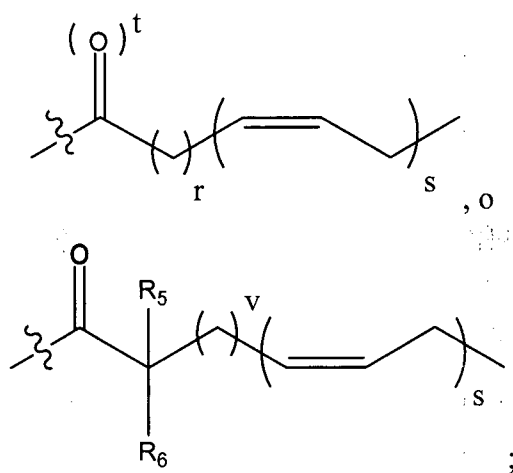
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

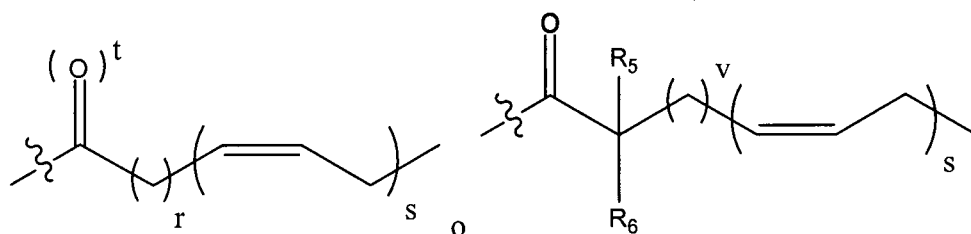
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



con la condición que hay al menos uno de



en el compuesto;

cada r es de manera independiente 2 o 3;

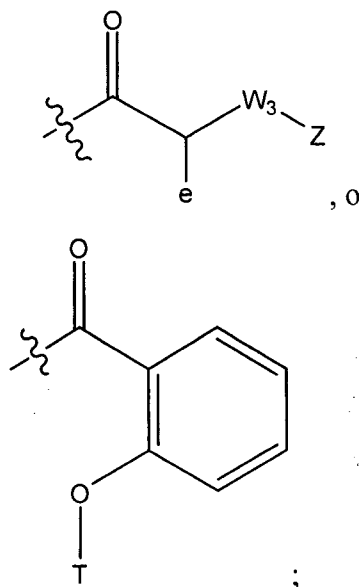
cada s es de manera independiente 5 o 6;

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;

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



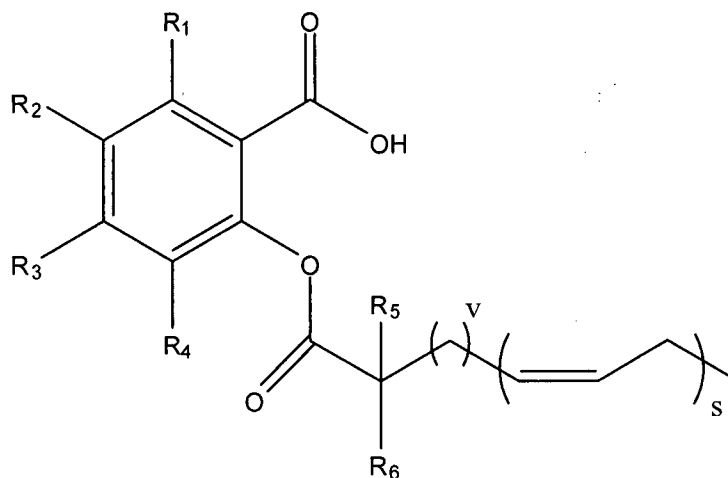
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

R es H o C₁-C₃ alquilo; y

T es H, C(O)CH₃ 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

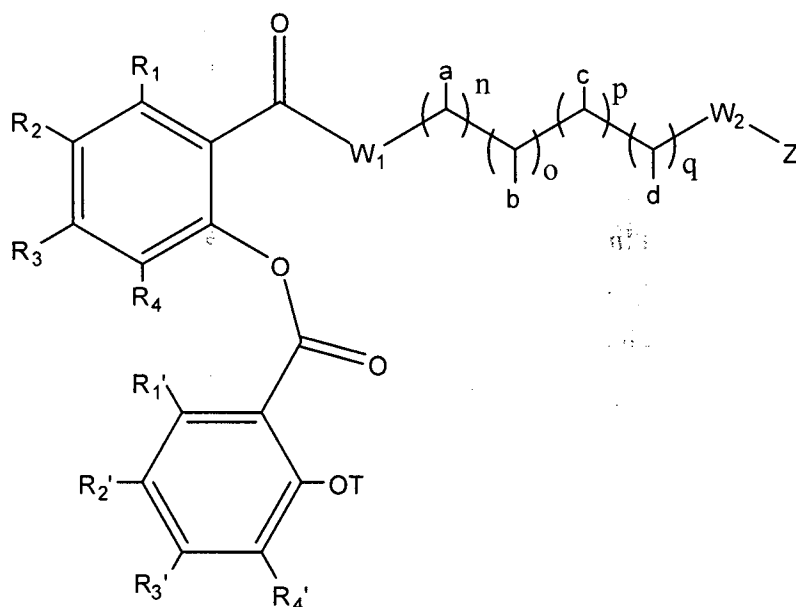
R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

s es 5 o 6;

v es 1 o 2; y

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' y R₄' son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W₁ y W₂ son NH, entonces ambos W₁ y W₂ pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

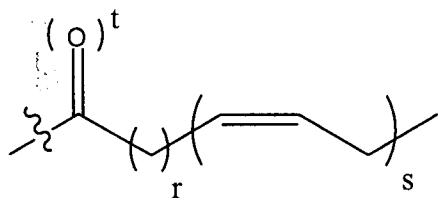
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

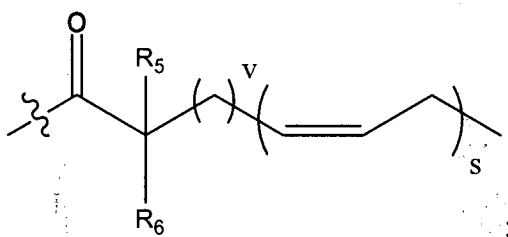
b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

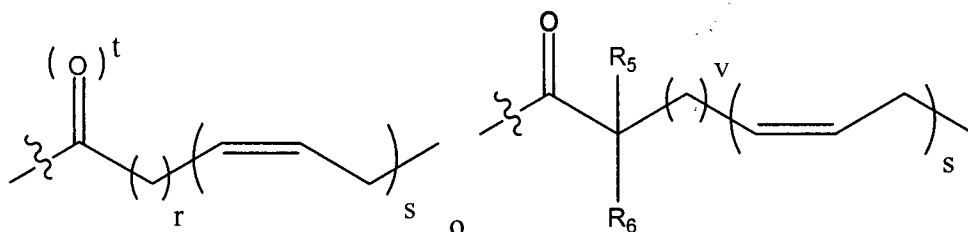
cada uno de n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,





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;

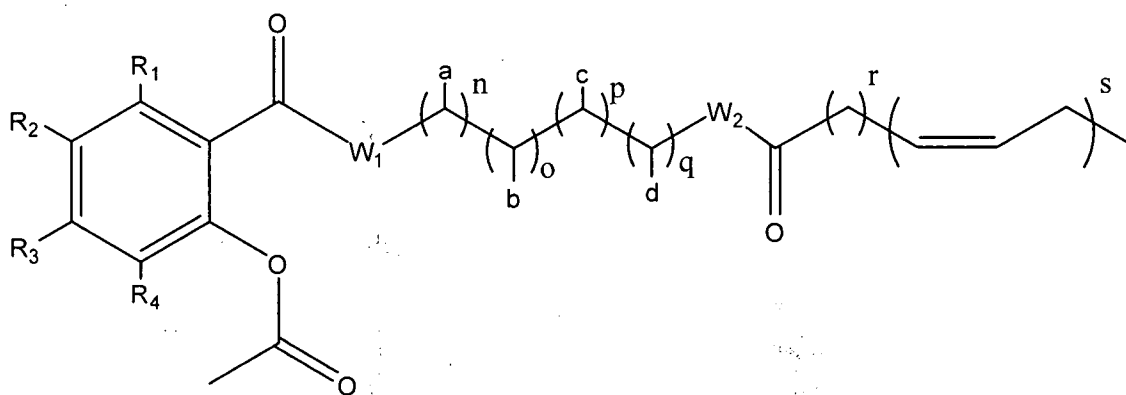
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

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),

-N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂,
 -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃
 alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W₁ y W₂ son NH, entonces ambos W₁ y W₂ pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

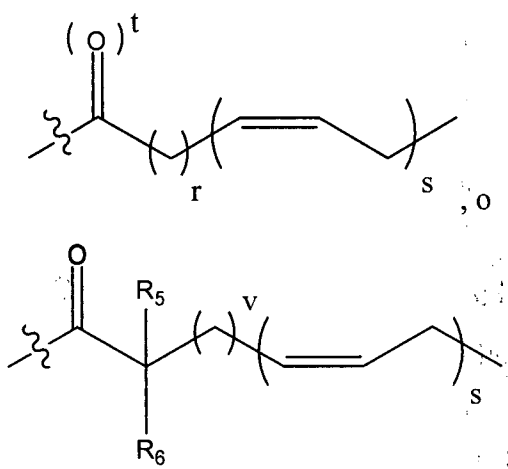
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

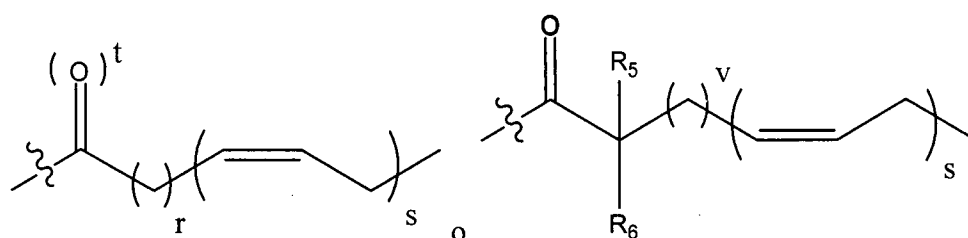
d es H o C(O)OH;

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;

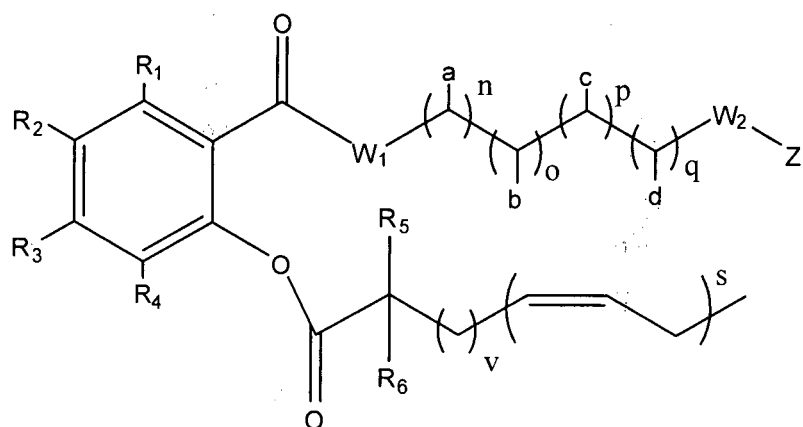
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2; y

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

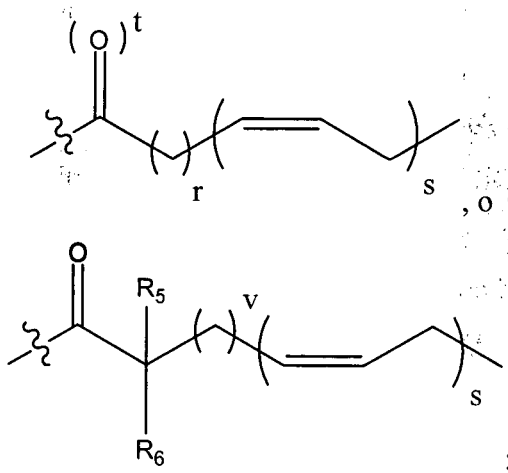
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

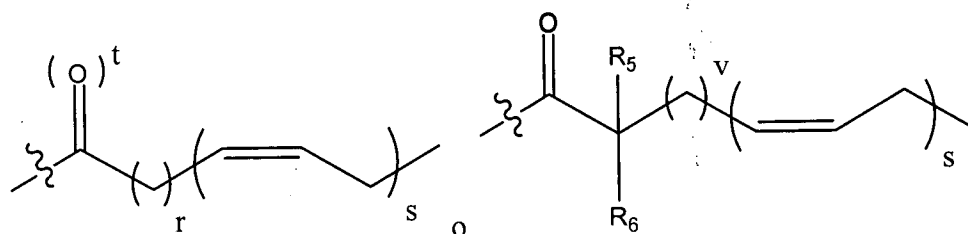
d es H o $C(O)OH$;

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;

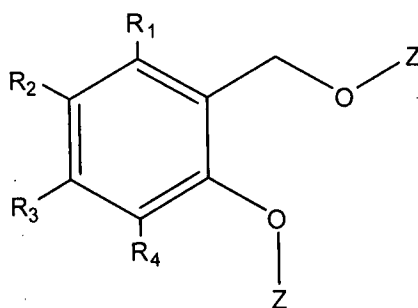
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2; y

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

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



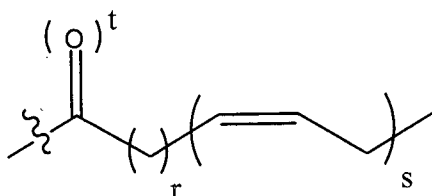
Fórmula Ie'

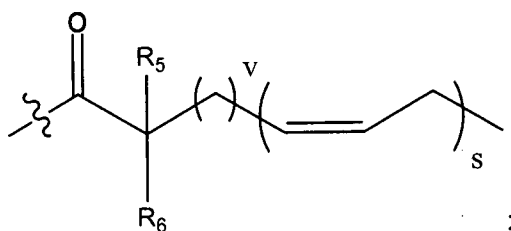
y las sales, hidratos, solvatos, prodrugas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

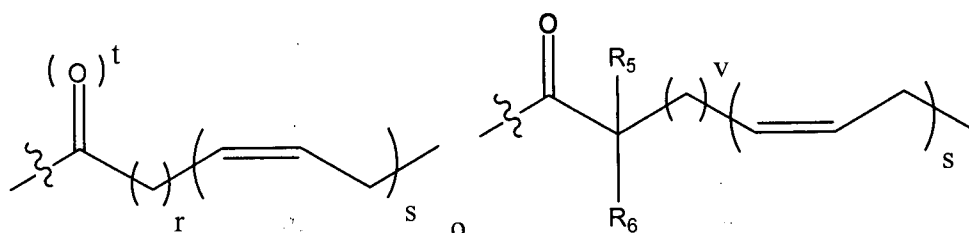
R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

cada Z es, de manera independiente, H, -C(O)CH₃,





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



en el compuesto;

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

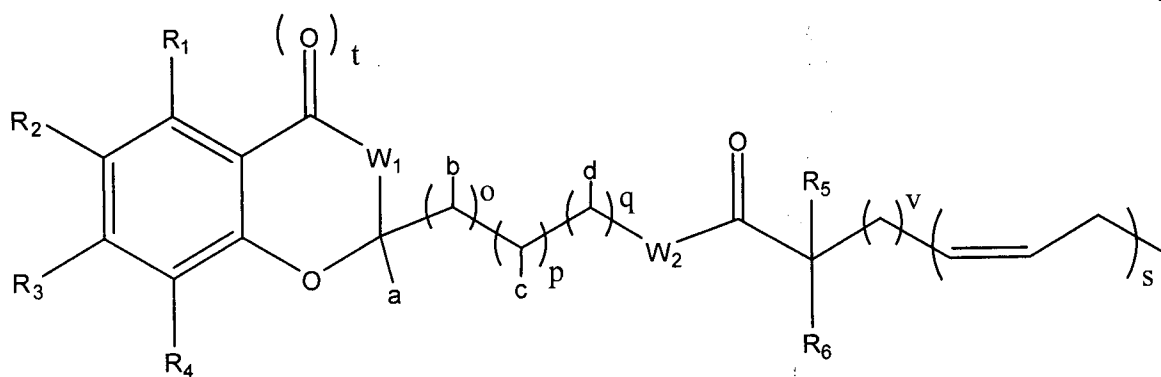
cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

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 ,

-C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ es O o NH;

W₂ es nulo, O o NH;

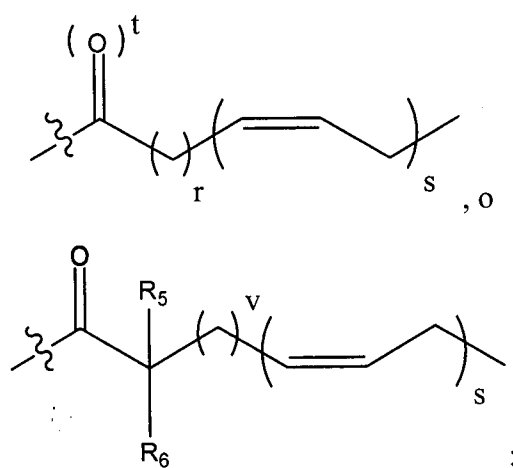
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

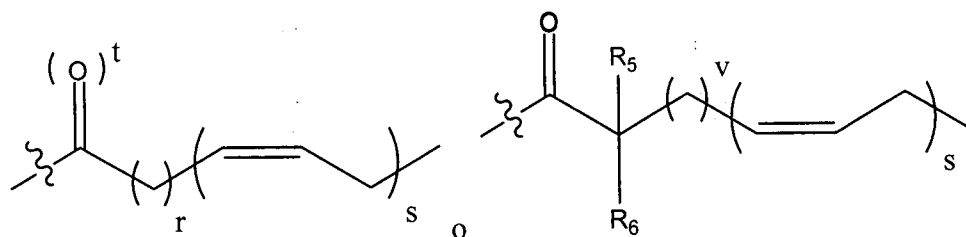
d es H o C(O)OH;

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;

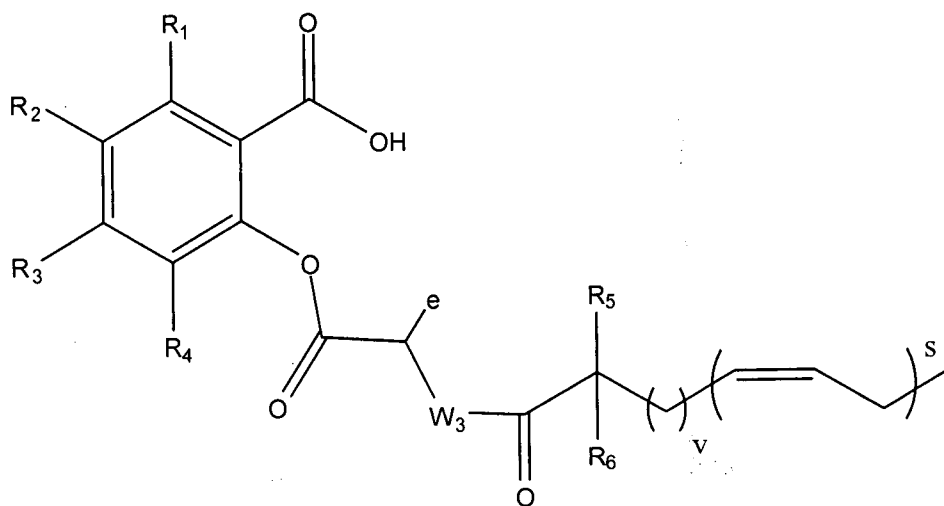
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

[0053] 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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

W_3 es nulo, O o NH;

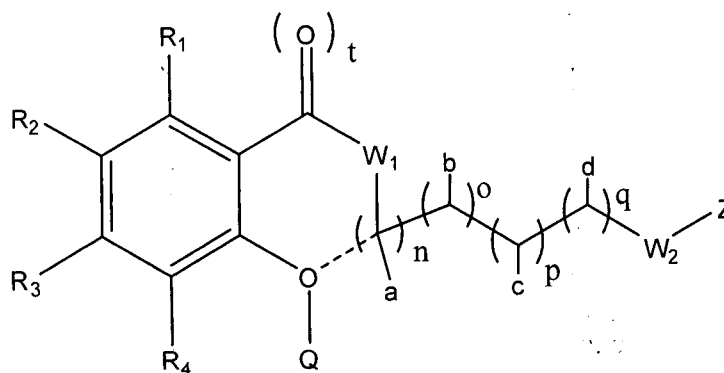
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

v es 1 o 2;

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

s es 5 o 6.

[0054] 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 uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH_2 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

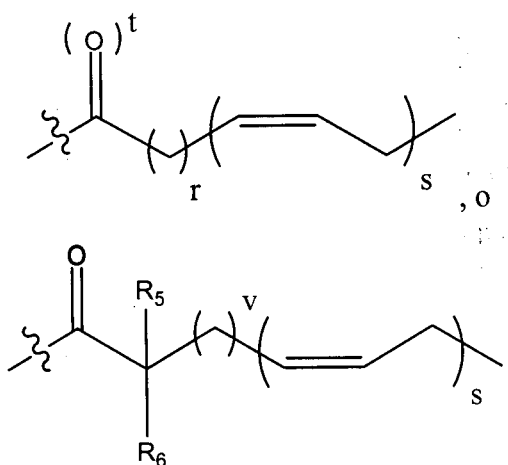
a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

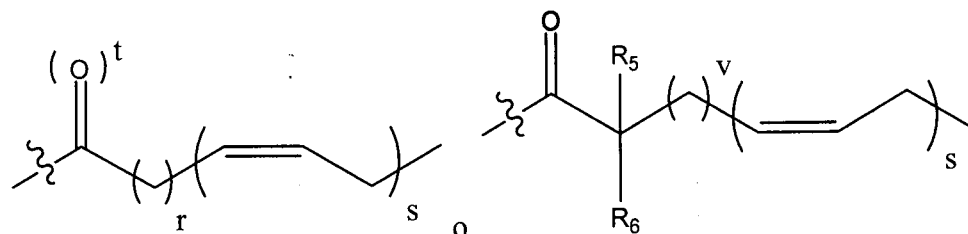
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



con la condición que hay al menos un



en el compuesto;

cada r es 7;

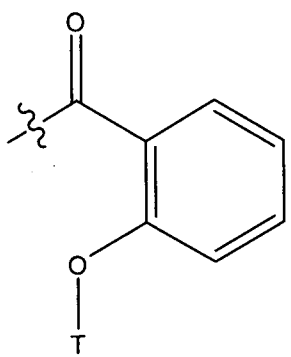
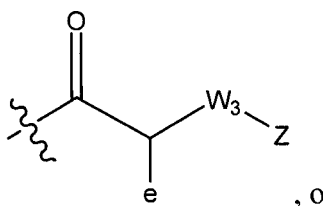
cada s es 3;

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, 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,



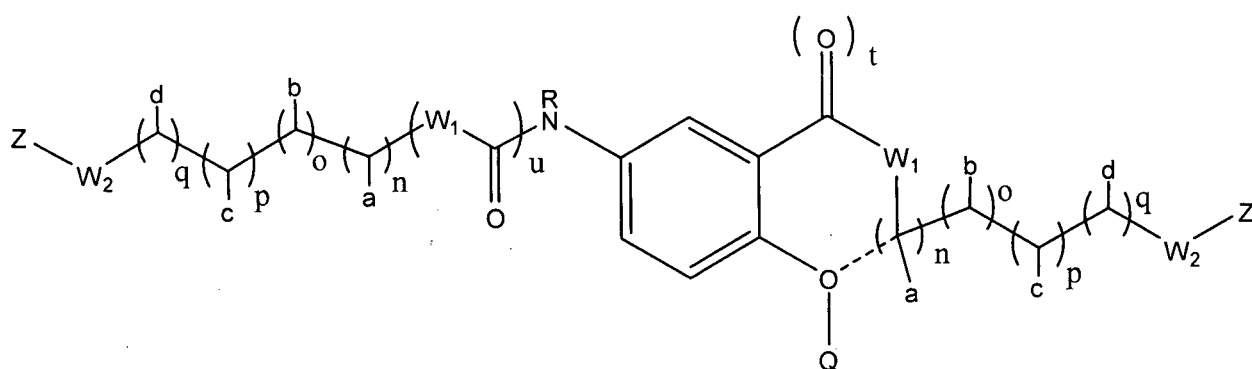
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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;

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

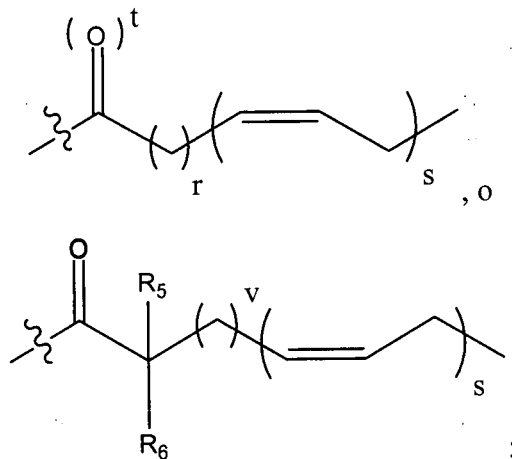
cada a y c son, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

cada b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

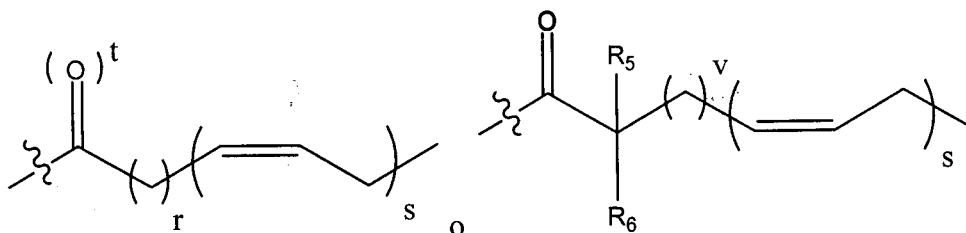
cada d es H o C(O)OH;

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

cada Z es H,



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;

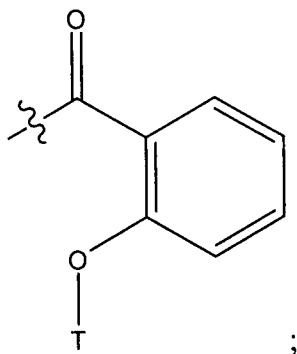
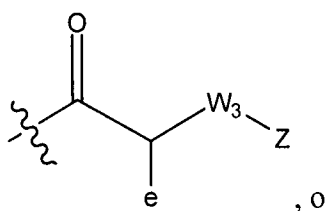
cada v es 1 o 2;

cada R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

u es 0 o 1;

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

Q es nulo, C(O)CH₃, Z,



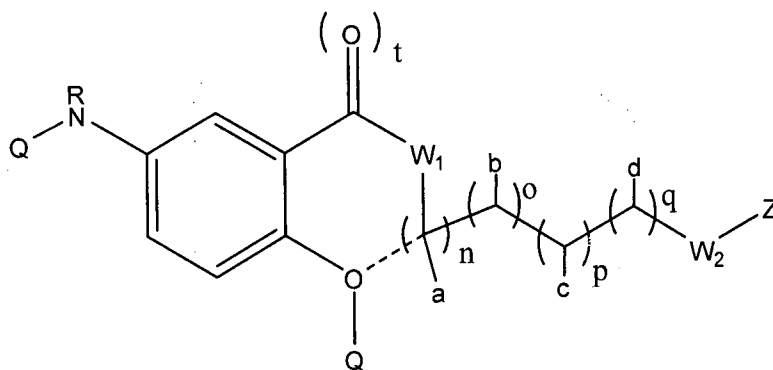
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

R es H o C₁-C₃ alquilo; y

T es H, C(O)CH₃ 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 W₁ y W₂ son, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W₁ y W₂ son NH, entonces ambos W₁ y W₂ pueden ser tomados juntos para formar un resto de piperidina;

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

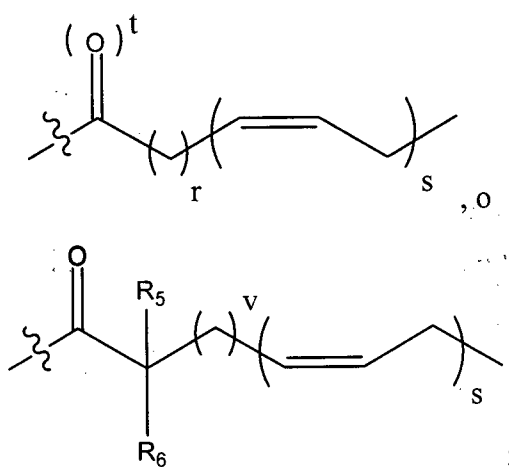
cada a y c son, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

cada b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

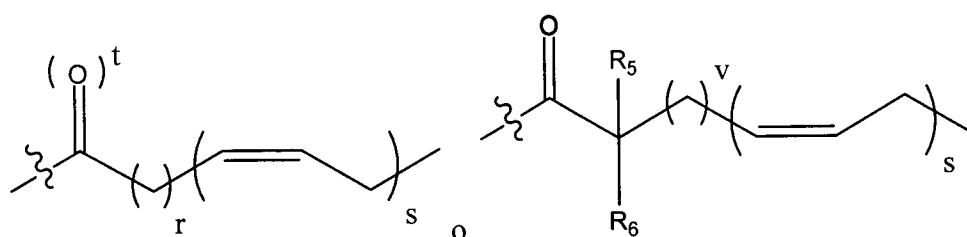
cada d es H o C(O)OH;

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

cada Z es H,



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;

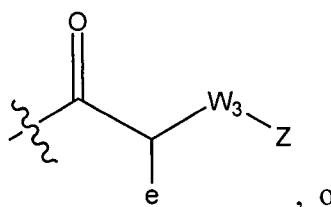
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

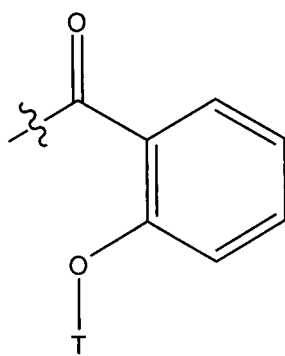
cada v es 1 o 2;

cada R₅ y R₆ son, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

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

cada Q es nulo, C(O)CH₃, Z,





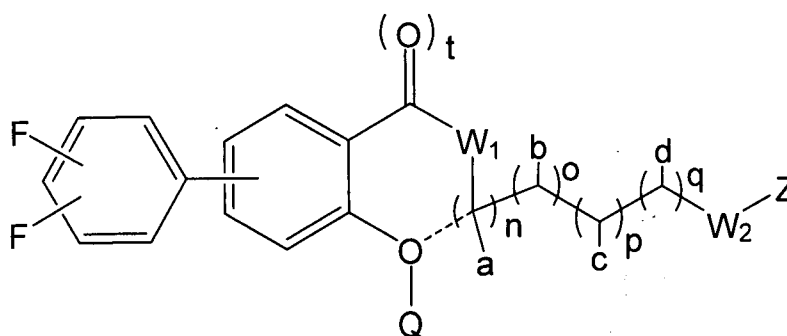
cada e es H o uno cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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;

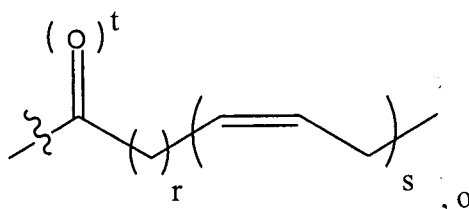
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o $C(O)OH$;

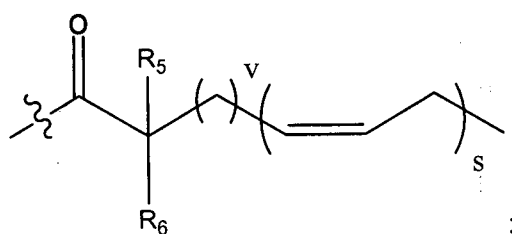
b es H, CH_3 , $C(O)OH$ o O-Z;

d es H o $C(O)OH$;

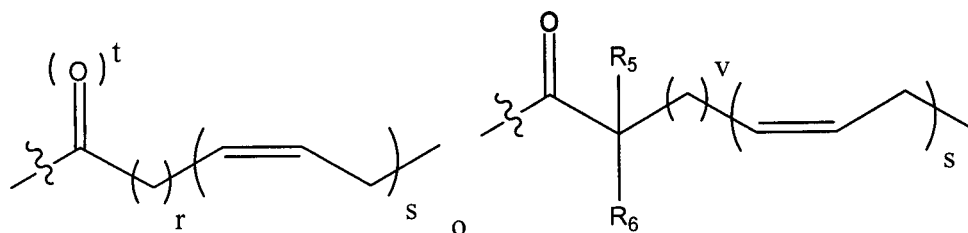
cada n, o, p y q es, de manera independiente, 0 o 1;

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;

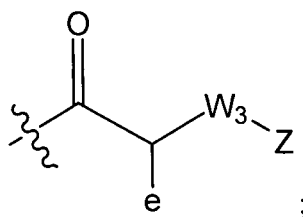
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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 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

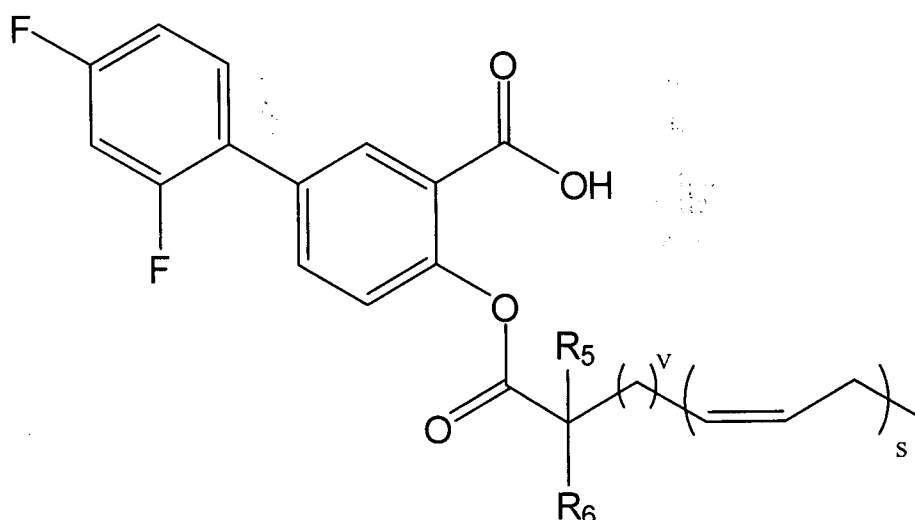


e es H, - $C(O)OH$, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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;

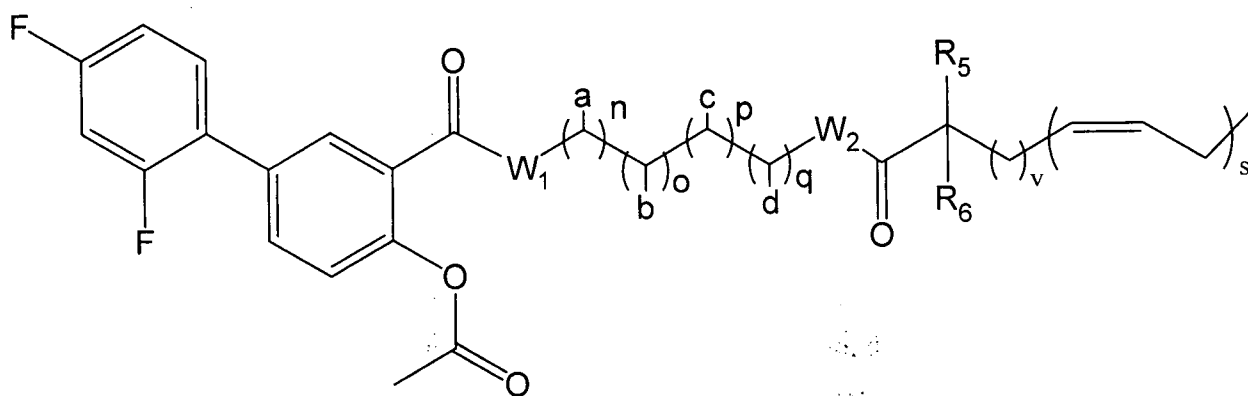
en donde

v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

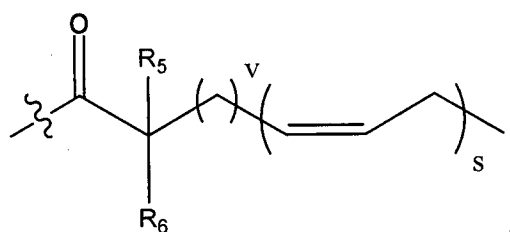
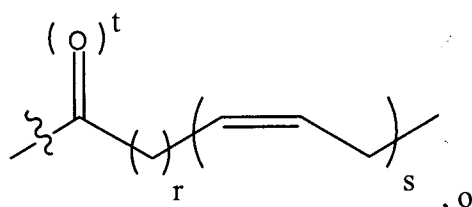
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

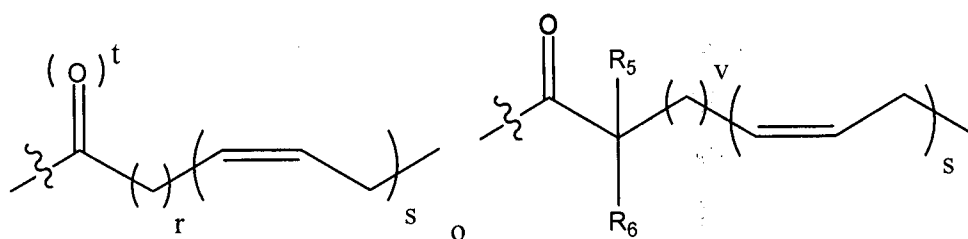
d es H o C(O)OH;

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;

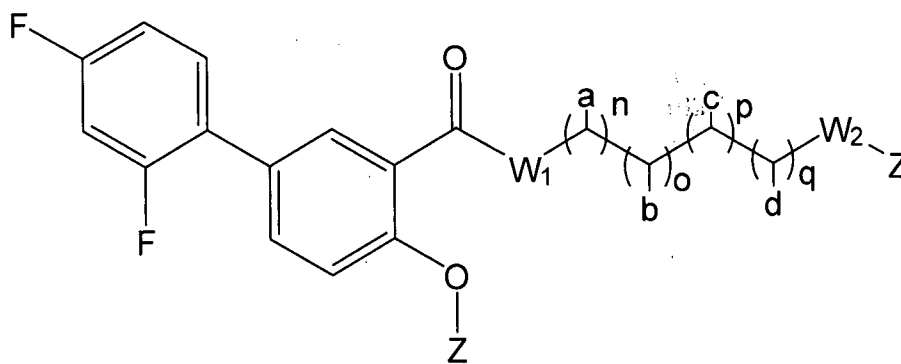
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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;

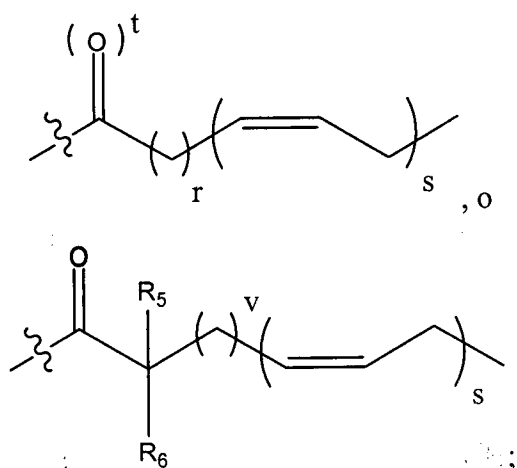
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

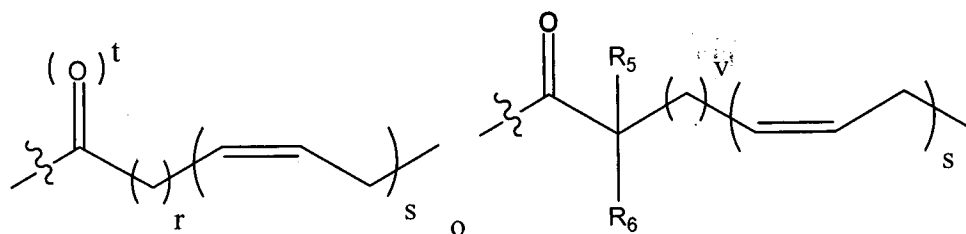
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es nulo, H,



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



en el compuesto;

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

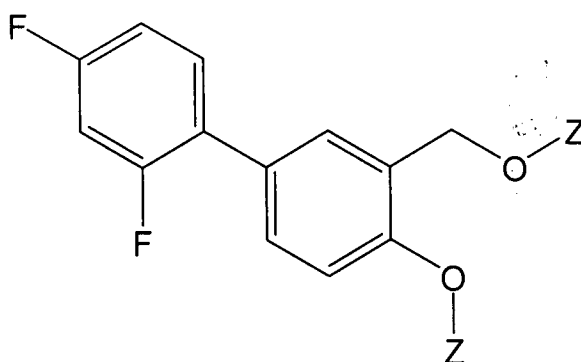
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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.

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

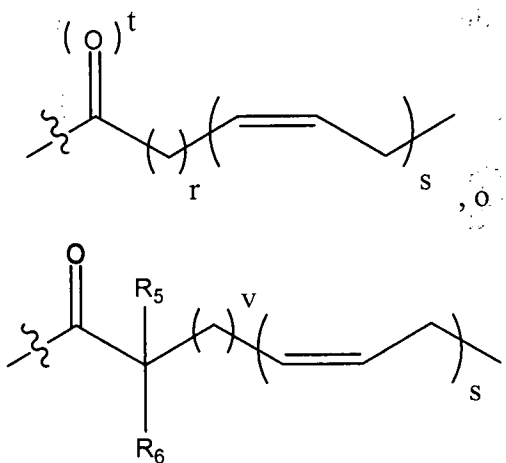


Fórmula IVd'

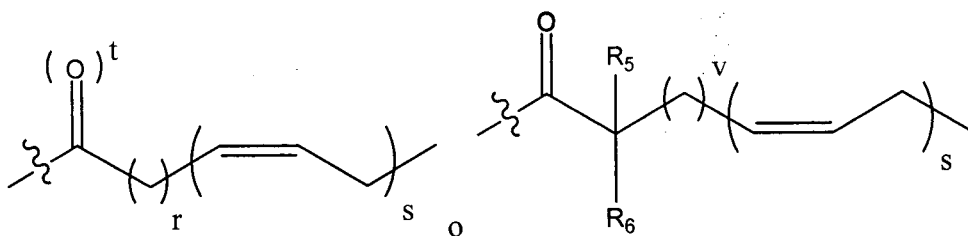
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es nulo, H,



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



en el compuesto;

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

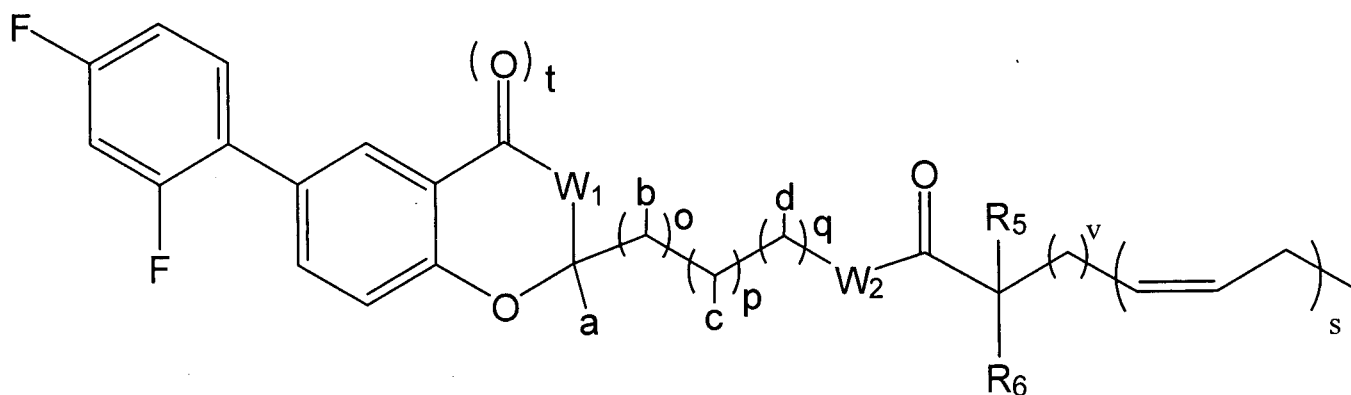
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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.

[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;

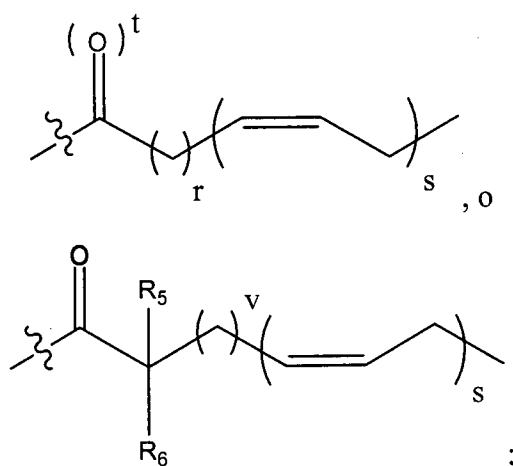
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

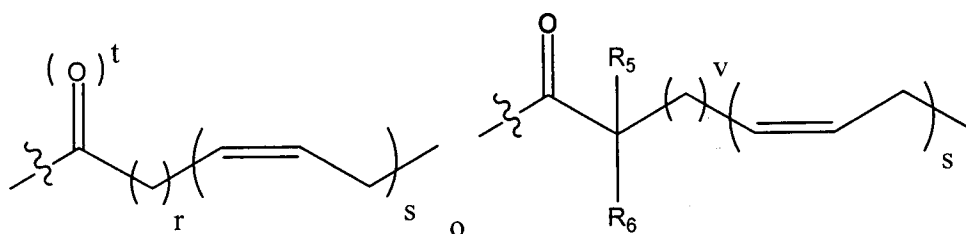
d es H o $C(O)OH$;

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;

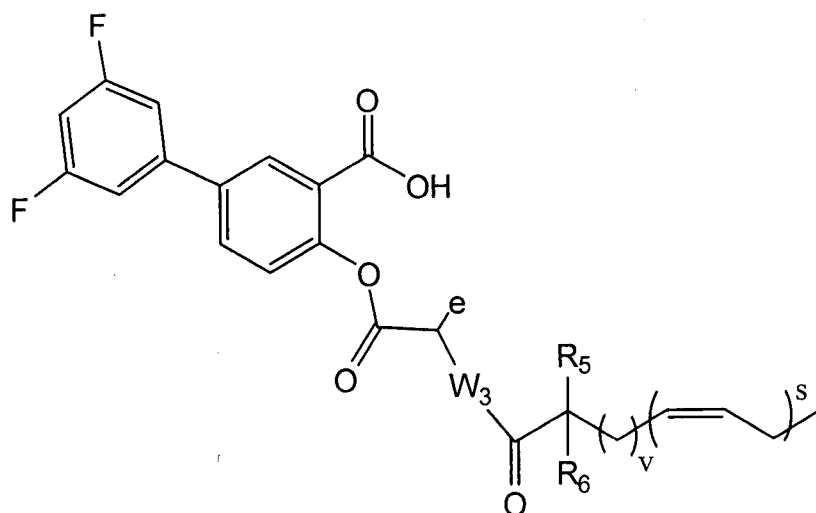
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo.

[0063] 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

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;

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

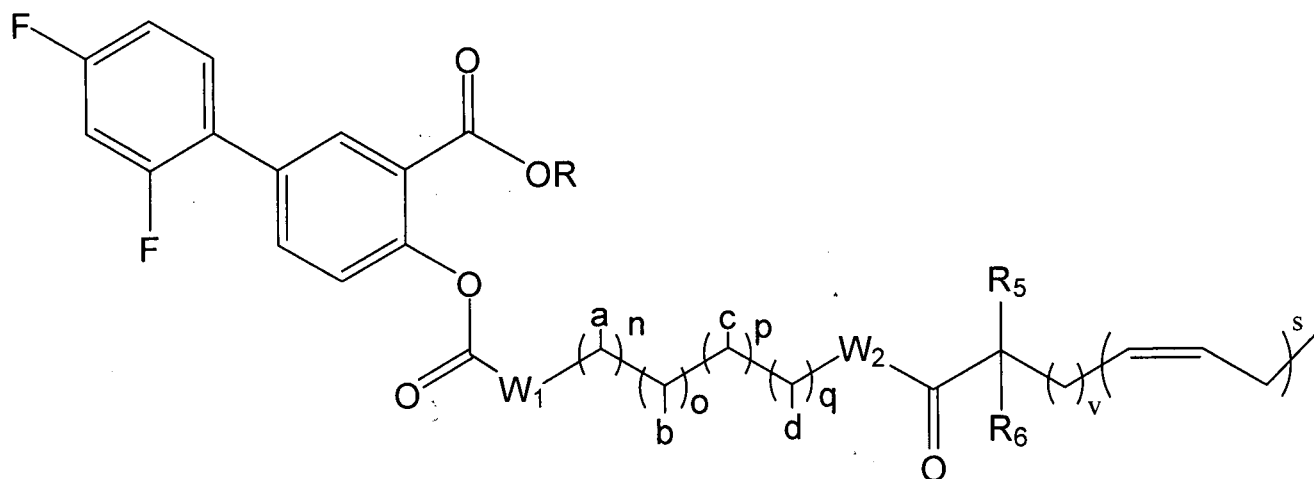
W_3 es nulo, -O-, -N(R)-; y

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;

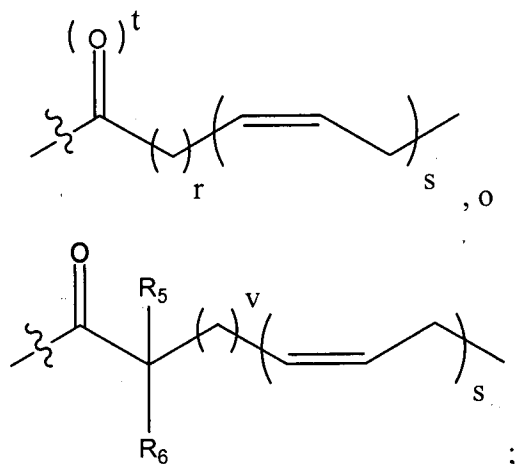
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH;

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

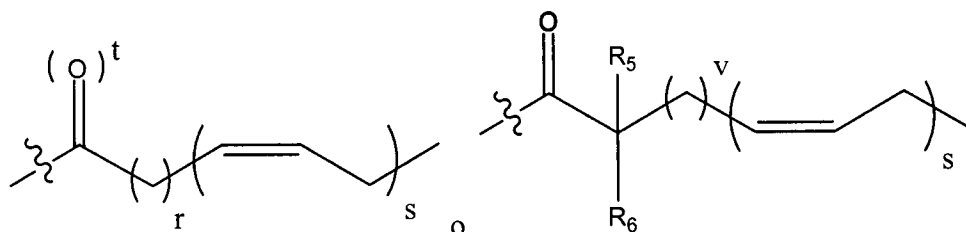
d es H o C(O)OH;

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;

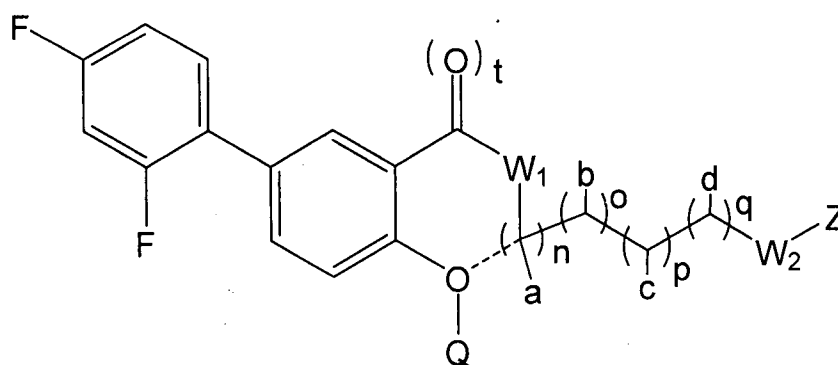
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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, 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;

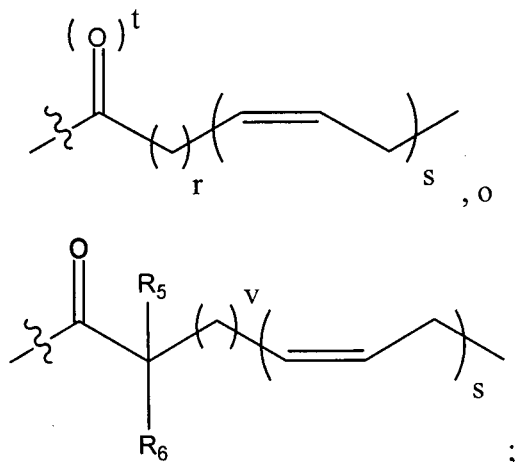
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

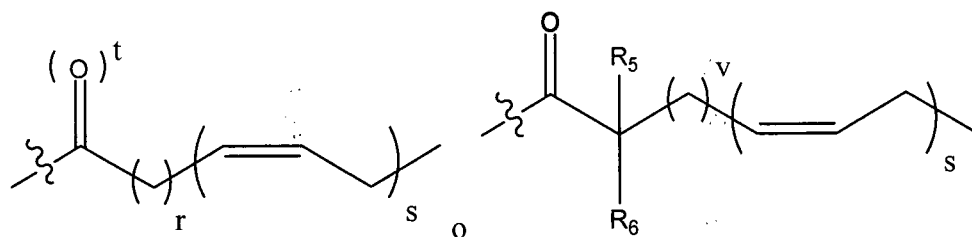
d es H o $C(O)OH$;

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

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



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



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

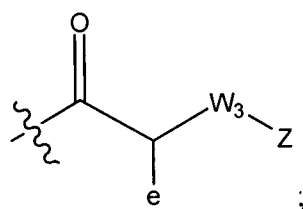
cada s es, de manera independiente, 3;

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, 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

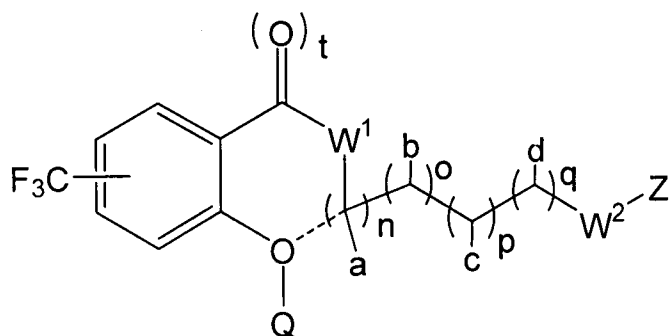


W_3 es nulo, $-O-$, $-N(R)-$;

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;

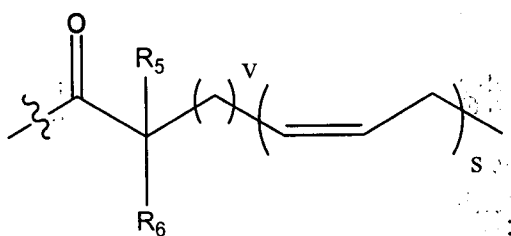
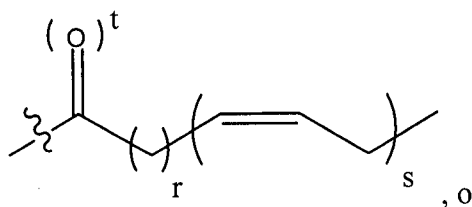
a y c son cada uno, de manera independiente, H , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

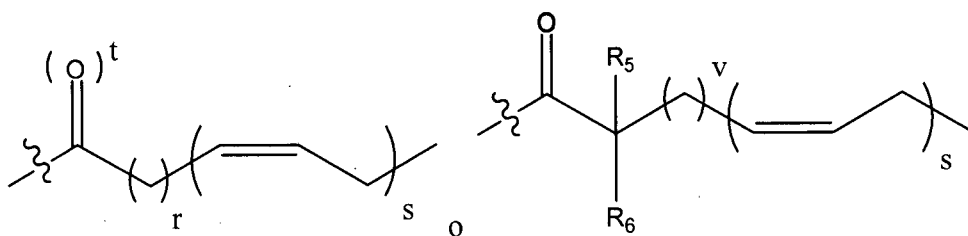
d es H o $C(O)OH$;

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;

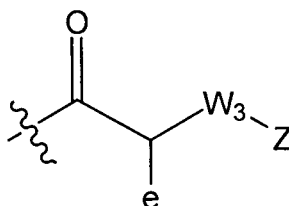
cada s es, de manera independiente, un entero desde 1 hasta 10;

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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo;

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

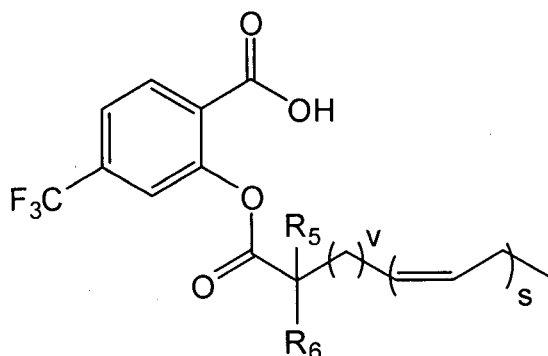


e es H , $-C(O)OH$, o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

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

R es H o C_1 - C_3 alquilo.

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



Fórmula VIa'

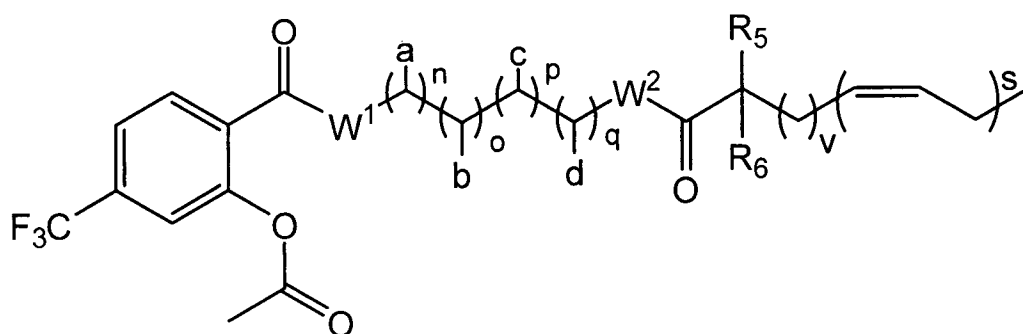
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

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, 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;

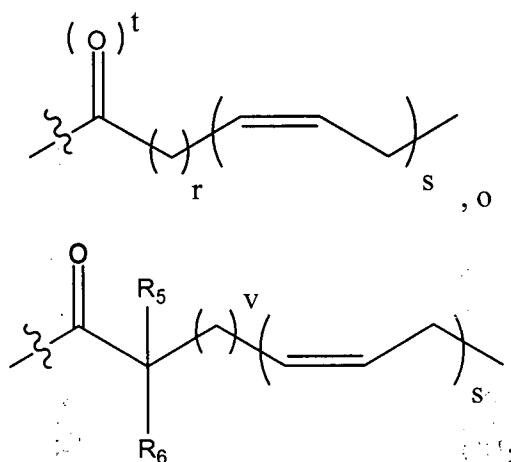
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH;

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

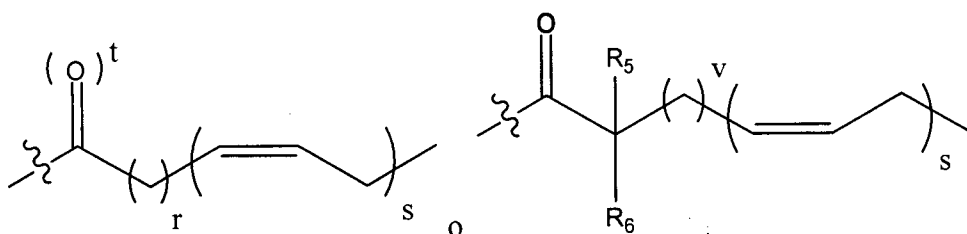
d es H o C(O)OH;

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;

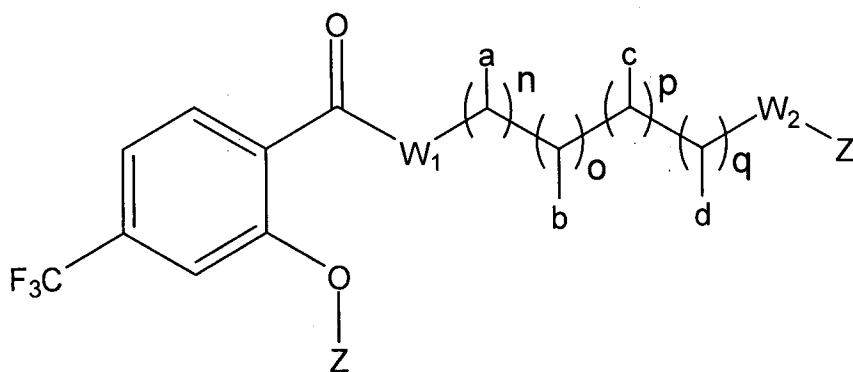
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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, 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;

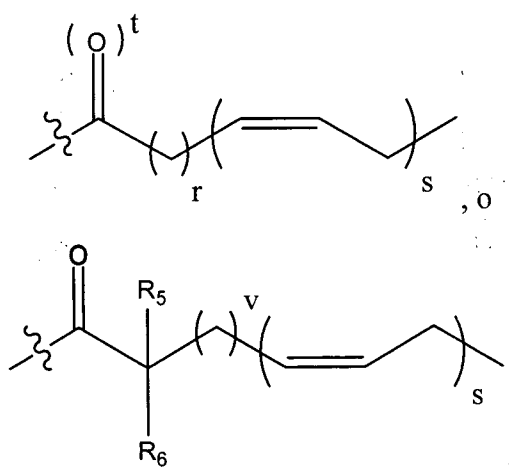
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH;

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

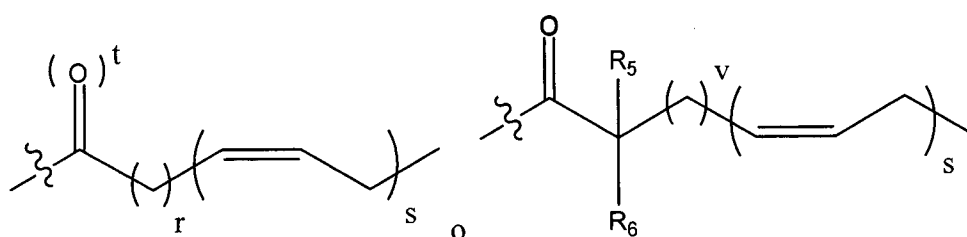
d es H o C(O)OH;

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

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



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



en el compuesto;

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

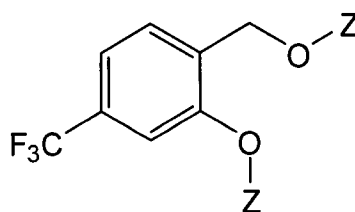
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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.

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

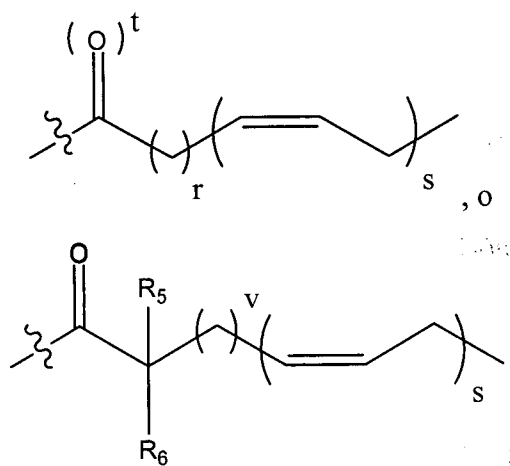


Fórmula VIId'

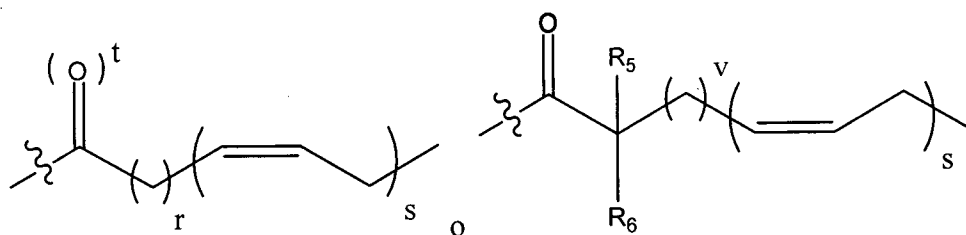
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es de manera independiente H,



con la condición que hay al menos un



en el compuesto;

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

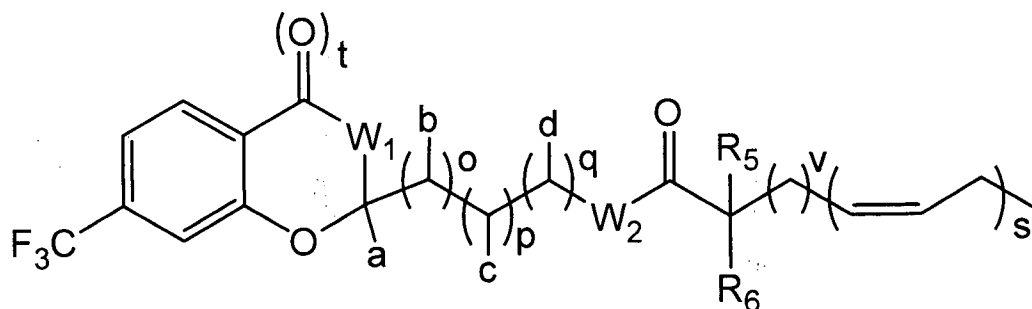
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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.

[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;

W_2 es nulo, O o NH;

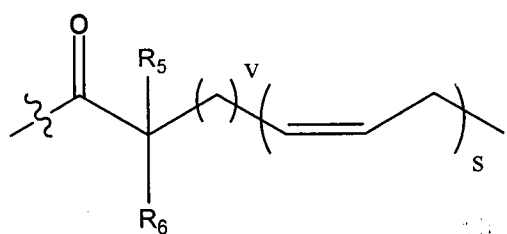
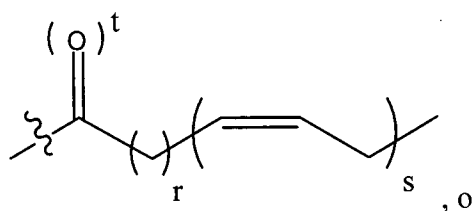
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

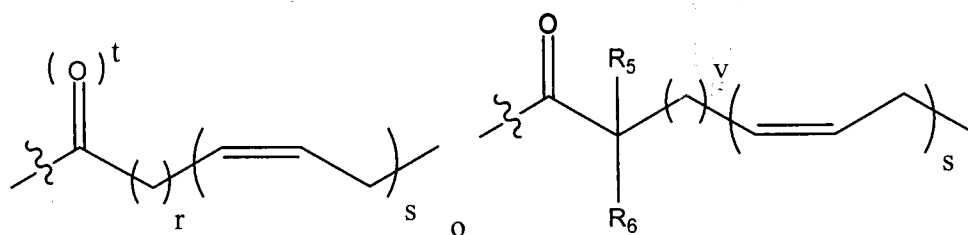
d es H o $C(O)OH$;

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;

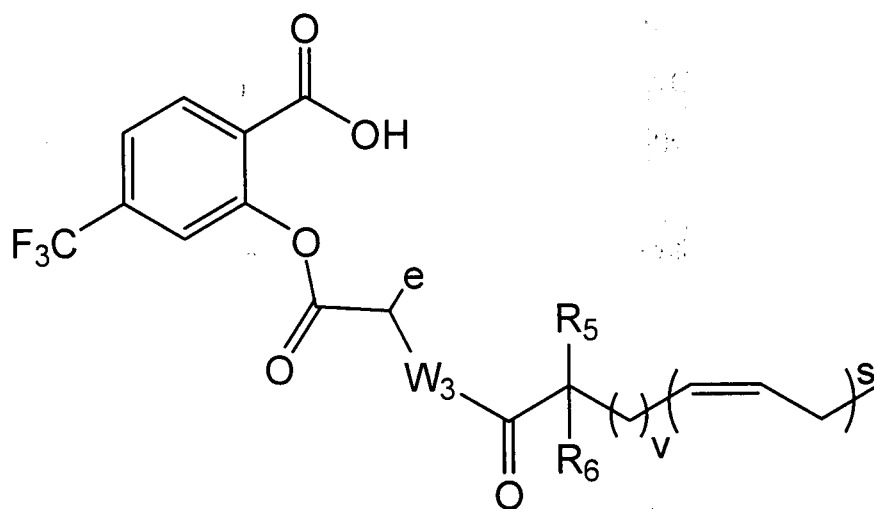
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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 VI'**:



Fórmula VI f'

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;

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

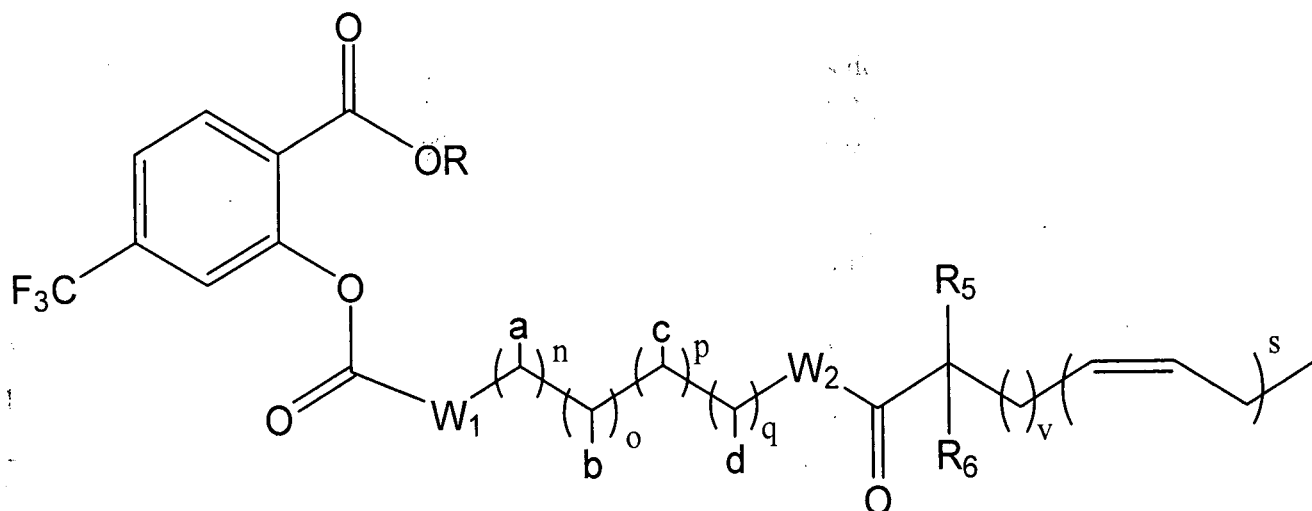
R es H o C₁-C₃ alquilo,

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

s es 5 o 6.

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



Fórmula VI g'

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

en donde

R es H o C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH;

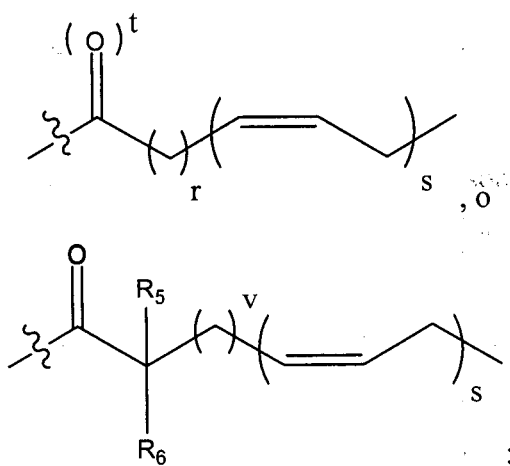
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

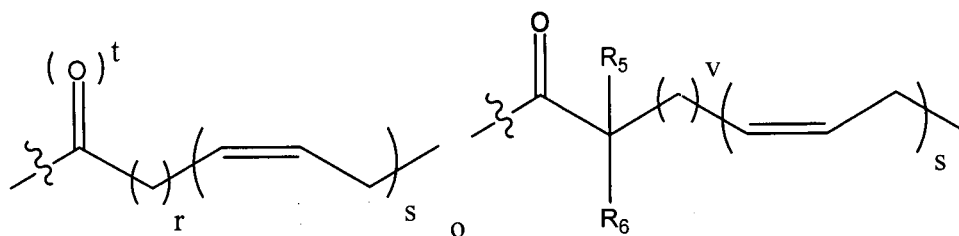
d es H o C(O)OH;

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;

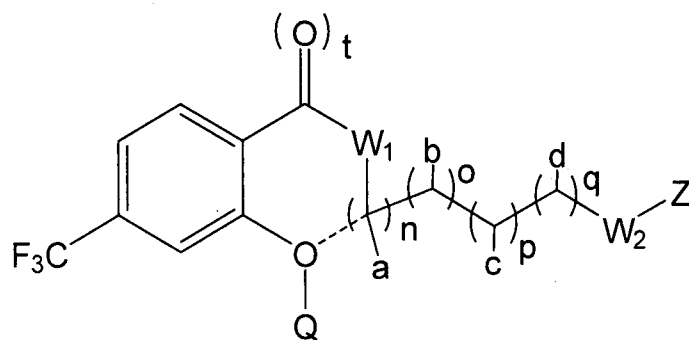
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

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

70



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;

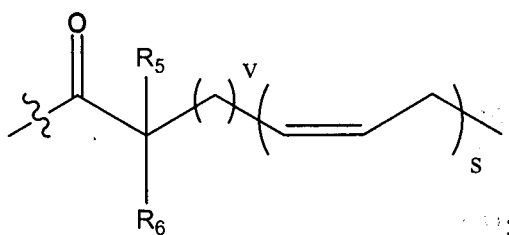
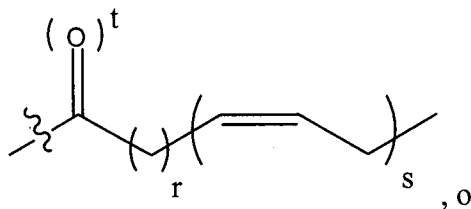
a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

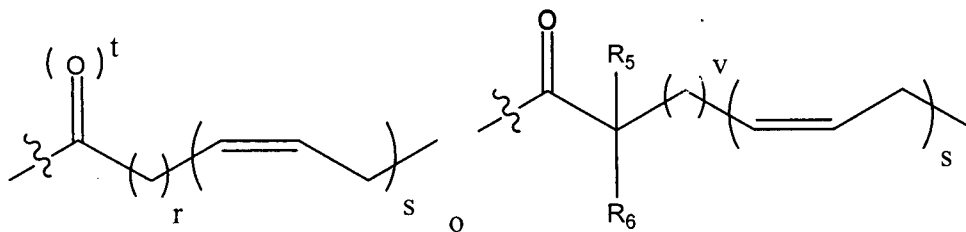
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



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



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

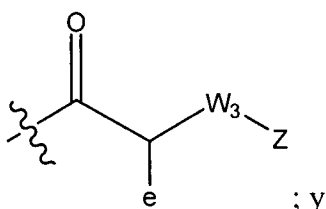
cada s es, de manera independiente, 3;

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

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrogeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH₃, Z o



W₃ es nulo, -O-, -N(R)-;

R es H o C₁-C₃ 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 C₁-C₆ 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. Otras 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 TNF α .

[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 TNF α 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 TNF α , receptores TNF α 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 vía 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 NF κ B. 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 NF κ B y el TNF α 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 específicamente 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] “C₁-C₃ alquilo” hace referencia a una cadena lineal o ramificada de hidrocarburos saturados, que contiene 1-3 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₃ incluye, pero no está limitado por, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

[0094] “C₁-C₄ 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 C₁-C₄ incluye, pero no está limitado por, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

[0095] “C₁-C₅ alquilo” hace referencia a una cadena, lineal o ramificada, de hidrocarburos saturados que contienen 1-5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos C₁-C₅ alquilo incluyen, pero no están limitados por, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo, isopentilo y neopentilo.

[0096] “C₁-C₆ alquilo” hace referencia a una cadena, lineal o ramificada, de hidrocarburos saturados que contienen 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos C₁-C₆ 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,

Cisteína, 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, amonato(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.

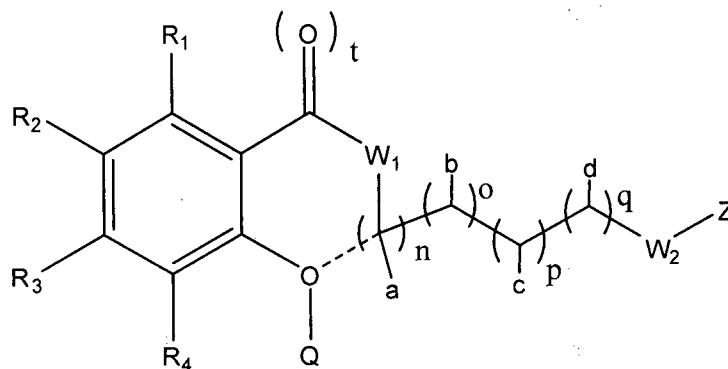
[0108] Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente y poseen las definiciones indicadas: DCC es diciclohexilcarbodiimida, CDI es 1,1'-carbonyldiimidazol, EDC es clorhidrato de 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida, HEPES es el ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, AS es el ácido salicílico, 5-ASA es el ácido 5-aminosalicílico, SDS es dodecil sulfato (sal de sodio), TNF es el factor 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 VI f, 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

R₁, R₂, R₃, R₄, W₁, W₂, 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, R₂ es Cl o F.

[0112] En otras realizaciones, R₃ es Cl o F.

[0113] En algunas realizaciones, W₁ es O.

[0114] En algunas realizaciones, W₂ es O.

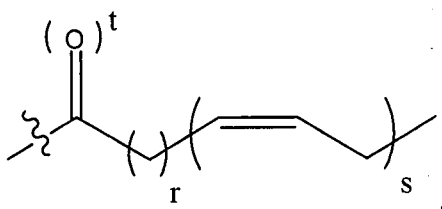
[0115] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N substituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0116] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N substituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ 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, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

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



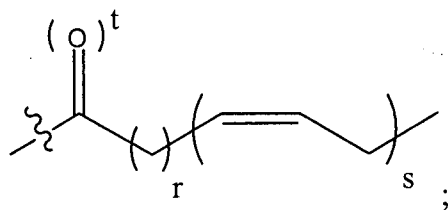
y t es 1.

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

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

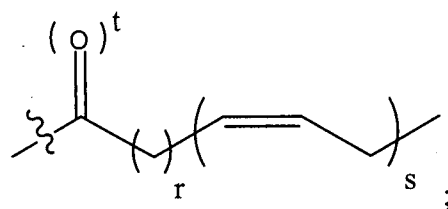
[0121] En algunas realizaciones, n es 0.

[0122] En algunas realizaciones, Z es



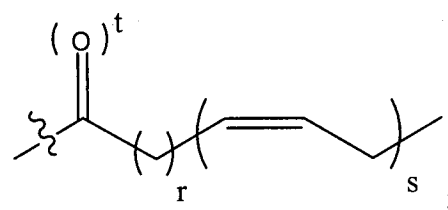
y r es 2.

[0123] En algunas realizaciones, Z es



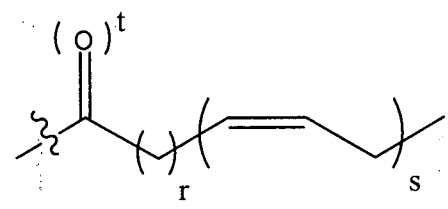
y r es 3.

[0124] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0125] En algunas realizaciones, Z es



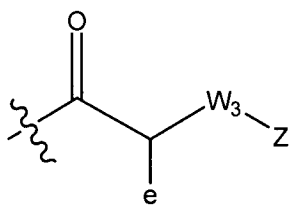
y s es 6.

[0126] En algunas realizaciones, t es 1.

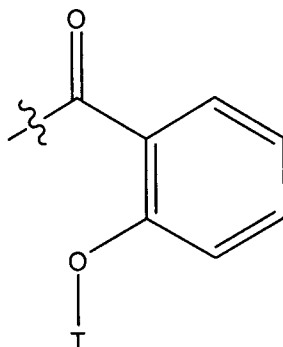
[0127] En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃.

[0128] En algunas realizaciones, Q es Z.

[0129] En algunas realizaciones, Q es



[0130] En algunas realizaciones, Q es



[0131] En algunas realizaciones, T es H.

[0132] En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃.

[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.

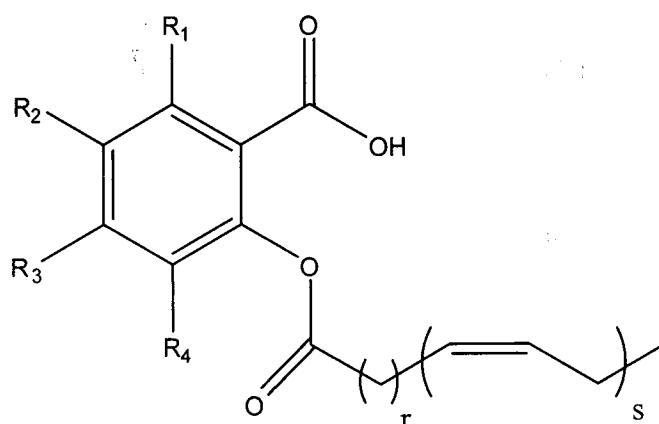
[0135] En algunas realizaciones, e es H.

[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**:



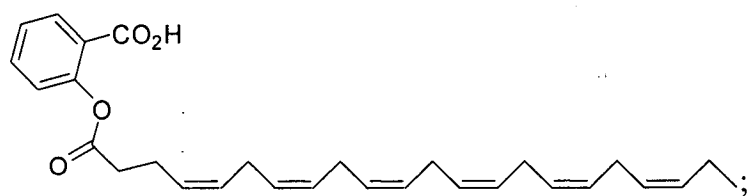
Fórmula Ia

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

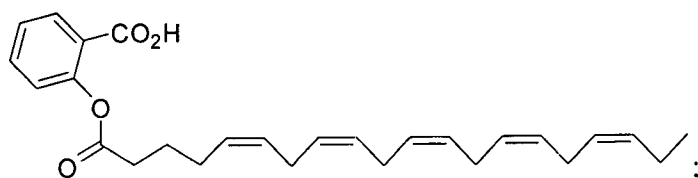
en donde

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

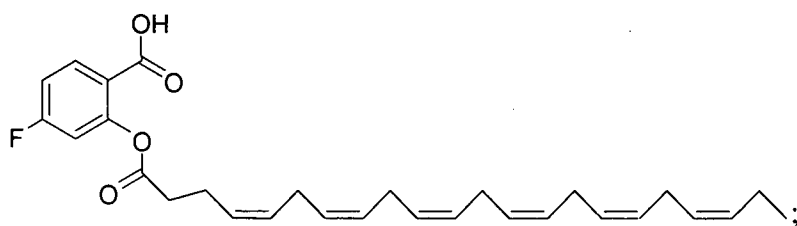
- [0138] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F.
- [0139] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.
- [0140] En algunas realizaciones, r es 2.
- [0141] En algunas realizaciones, r es 3.
- [0142] En algunas realizaciones, s es 5.
- [0143] En algunas realizaciones, s es 6.
- [0144] En algunas realizaciones, t es 1.
- [0145] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la **Fórmula Ia** se muestran a continuación:



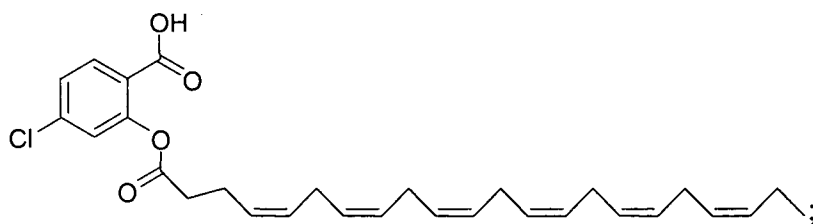
Ia-1



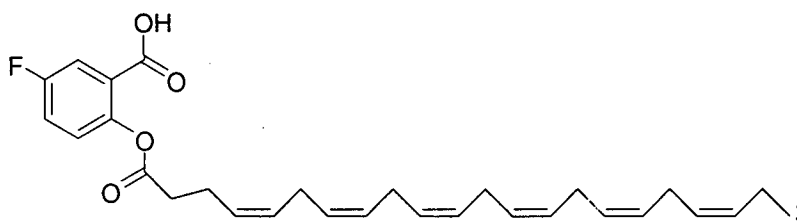
Ia-2



Ia-3

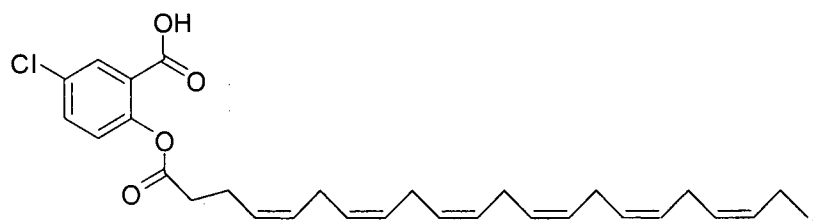


Ia-4



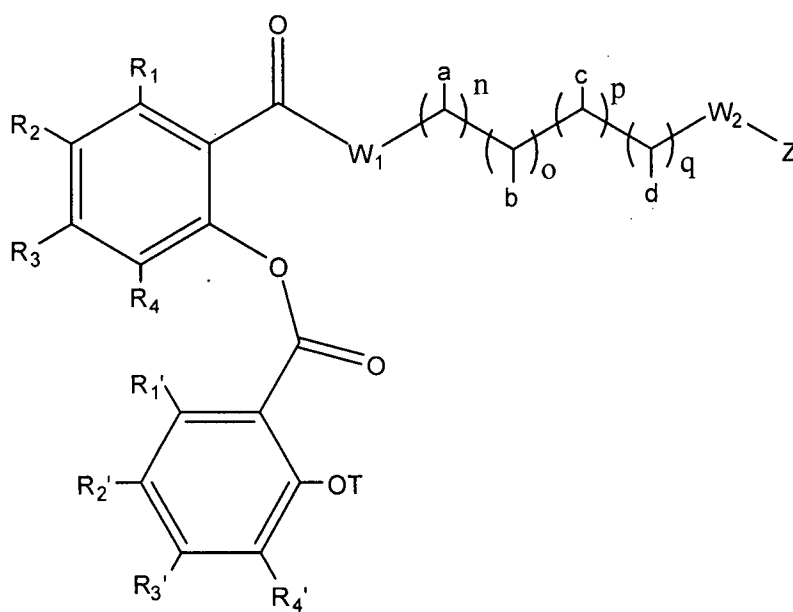
Ia-5

y



Ia-6

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



Fórmula Ib

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.

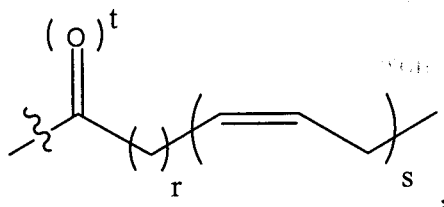
[0148] En otras realizaciones, R_3 es Cl ó F.

[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



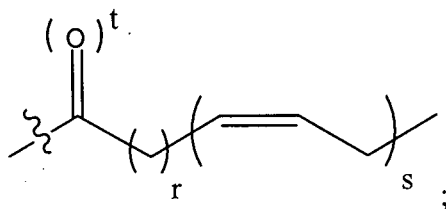
y t es 1.

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

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

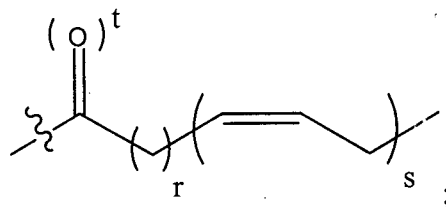
[0154] En algunas realizaciones, n es 0.

[0155] En algunas realizaciones, Z es



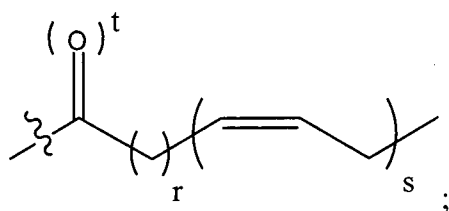
y r es 2.

[0156] En algunas realizaciones, Z es



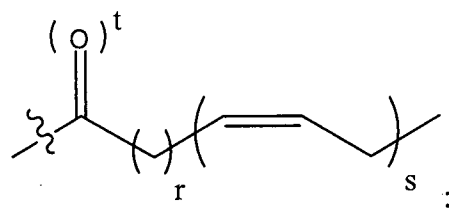
y r es 3.

[0157] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0158] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

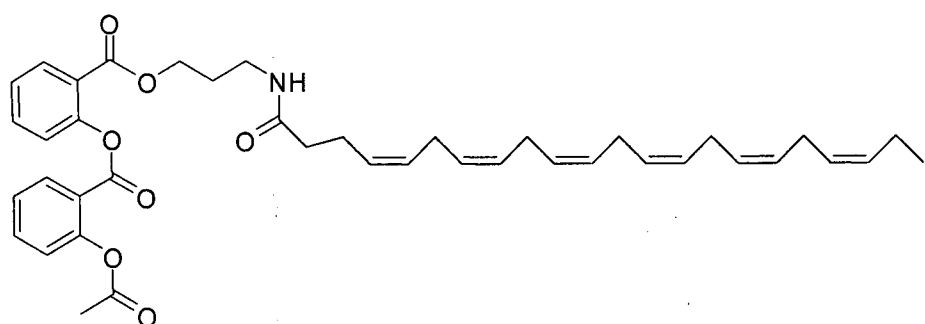
[0159] En algunas realizaciones, t es 1.

[0160] En algunas realizaciones, T es H.

[0161] En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃.

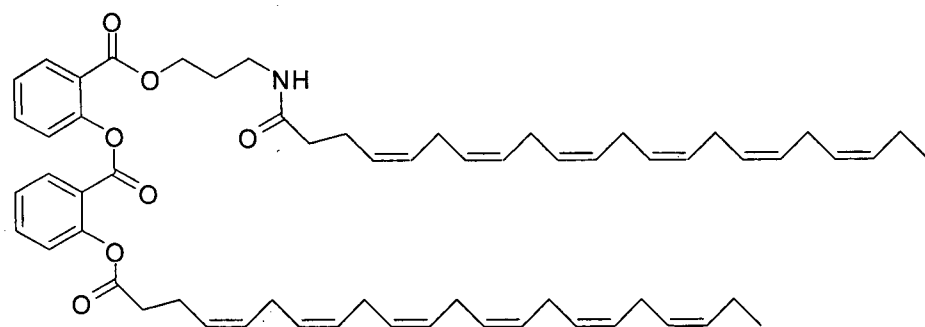
[0162] En algunas realizaciones, T es Z.

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



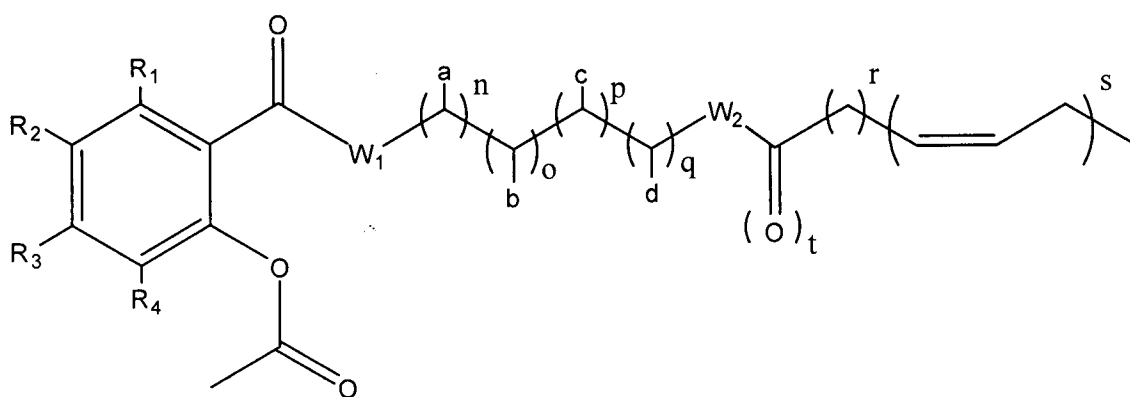
Ib-1

y



Ib-2

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



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.

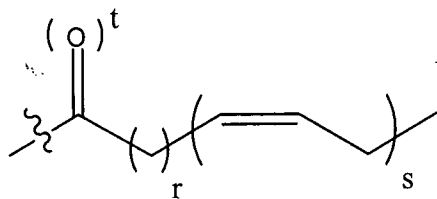
[0166] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[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



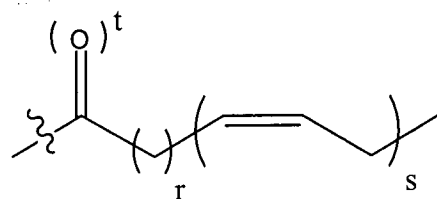
y t es 1.

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

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

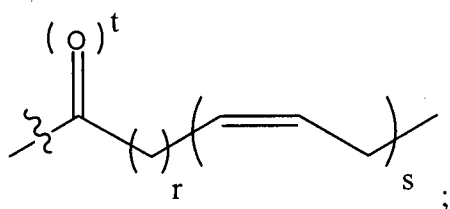
[0173] En algunas realizaciones, n es 0.

[0174] En algunas realizaciones, Z es



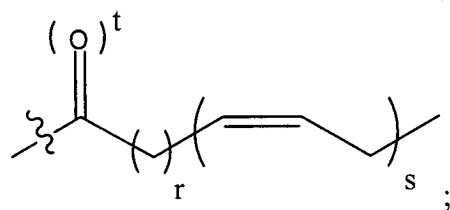
y r es 2.

[0175] En algunas realizaciones, Z es



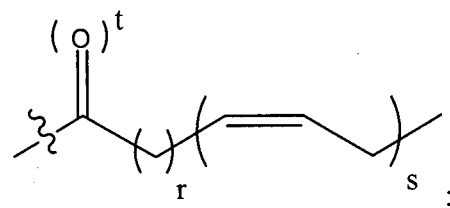
y r es 3.

[0176] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

[0177] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

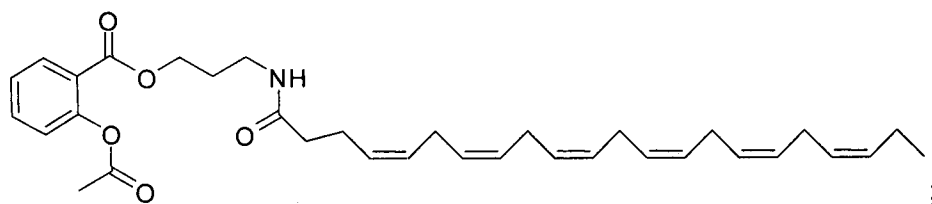
[0178] En algunas realizaciones, t es 1.

[0179] En algunas realizaciones, T es H.

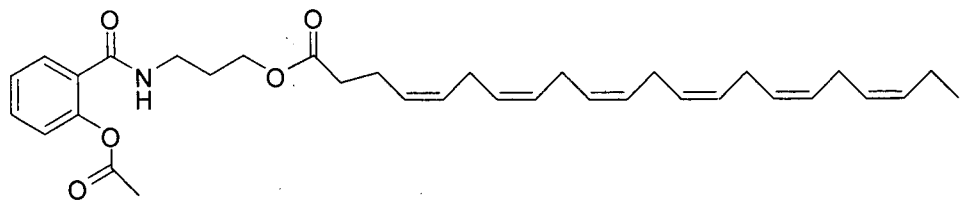
[0180] In algunas realizaciones, T es C(O)CH₃.

[0181] En algunas realizaciones, T es Z.

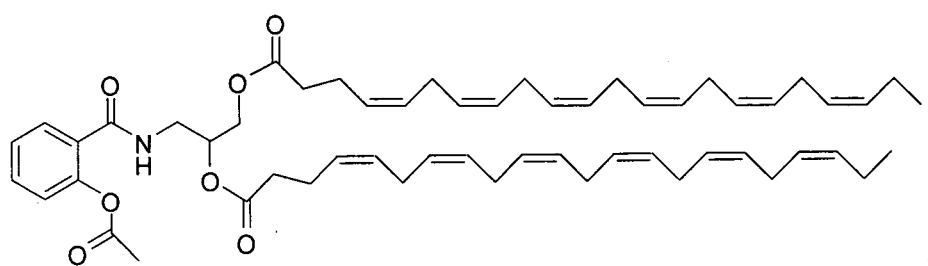
[0182] En otras realizaciones ilustrativas, compuestos de la Fórmula **Ic** se muestran mas abajo:



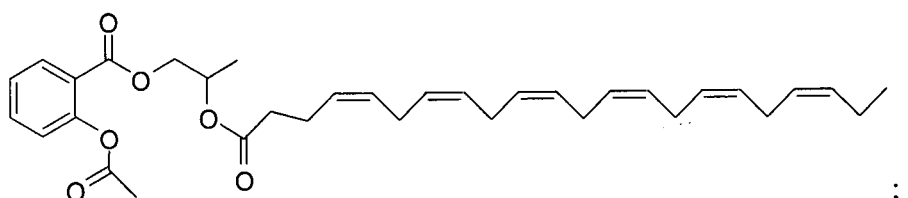
Ic-1



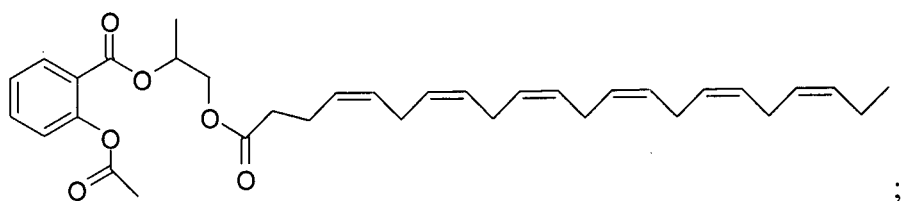
Ic-2



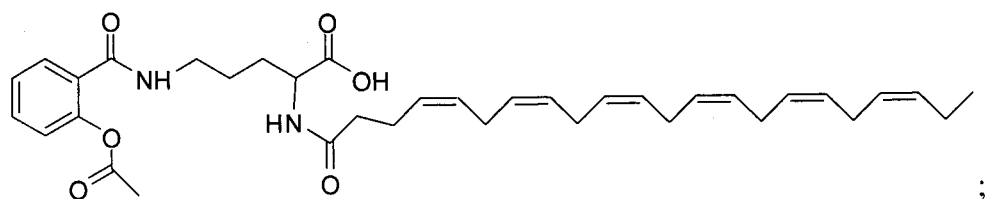
Ic-3



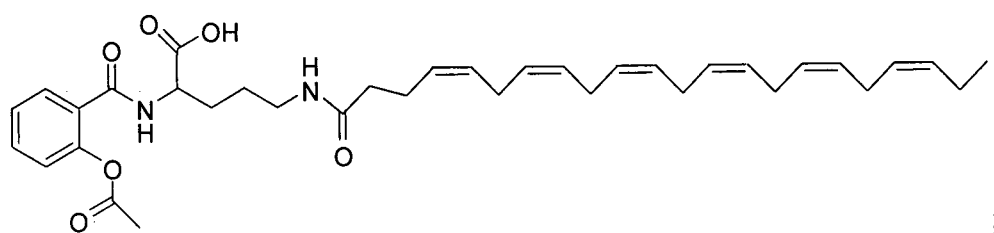
Ic-4



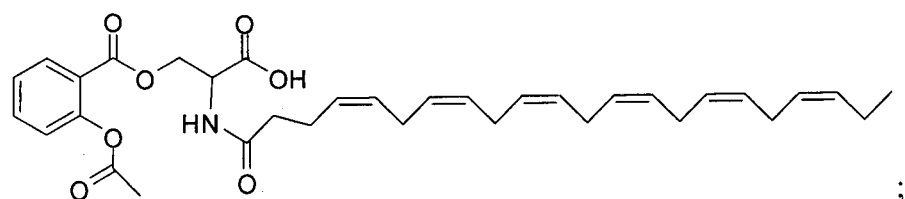
Ic-5



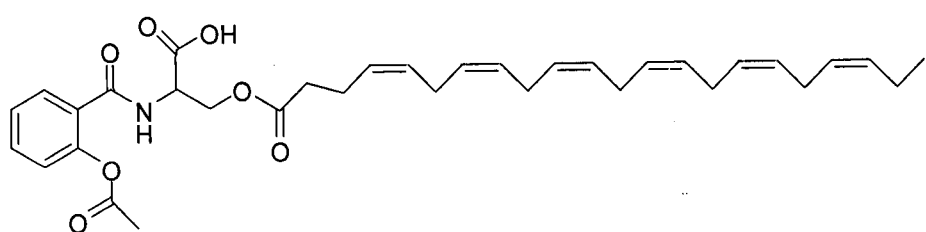
Ic-6



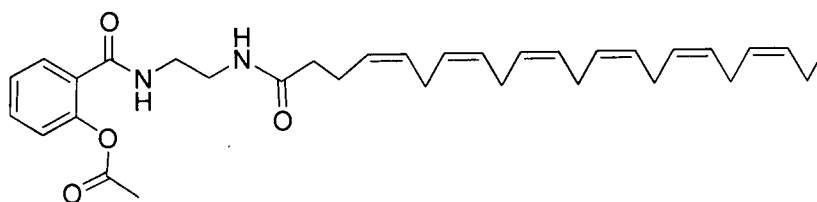
Ic-7



Ic-8

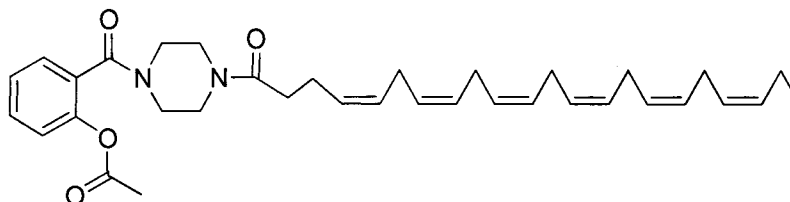


Ic-9



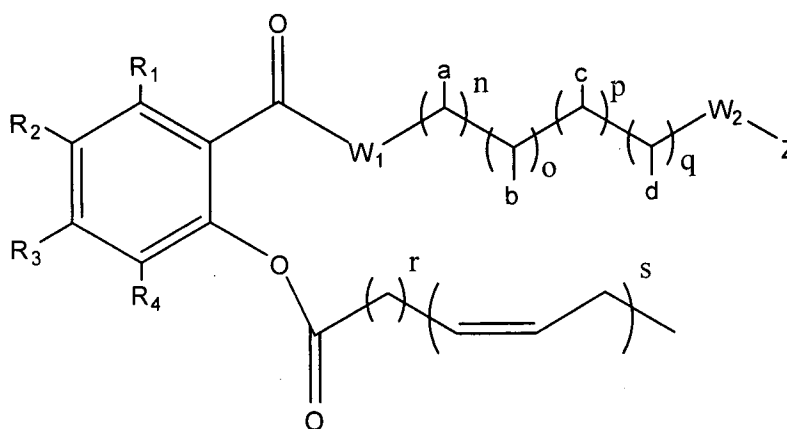
Ic-10

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.

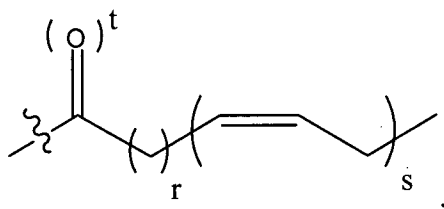
[0185] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0186] En algunas realizaciones, W_1 es O.

[0187] En algunas realizaciones, W_2 es O.

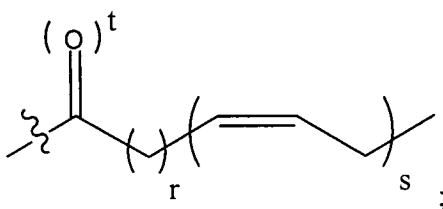
[0188] En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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



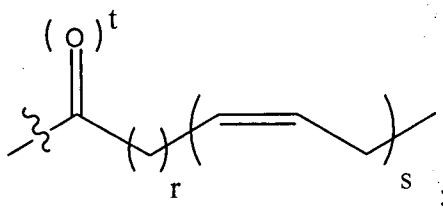
y t es 1.

- [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



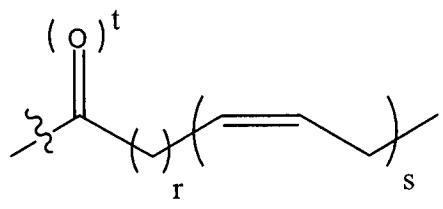
y r es 2.

- [0193] En algunas realizaciones, Z es



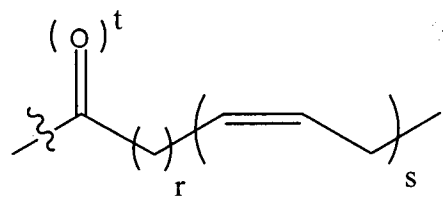
y r es 3.

- [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)CH₃.

89

[0199]

[0200]



Id-1

Id-2

Id-3



Id-4

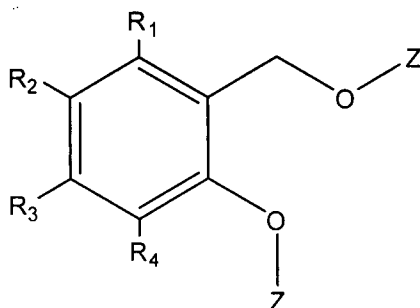


Id-5

 y 

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;

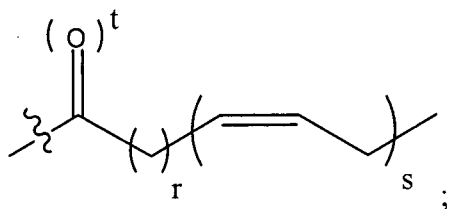
en donde

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.

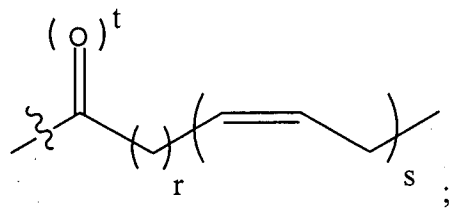
[0203] En otras realizaciones, R_3 es Cl o F.

[0204] En algunas realizaciones, Z es



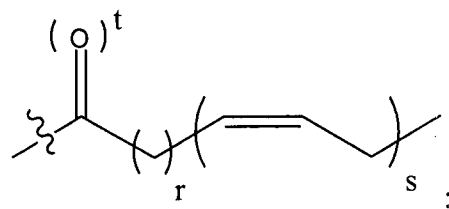
y r es 2.

[0205] En algunas realizaciones, Z es



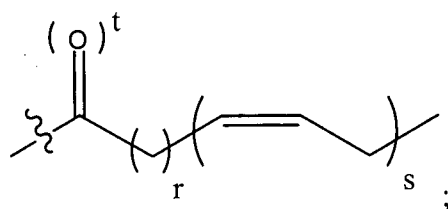
y r es 3.

[0206] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

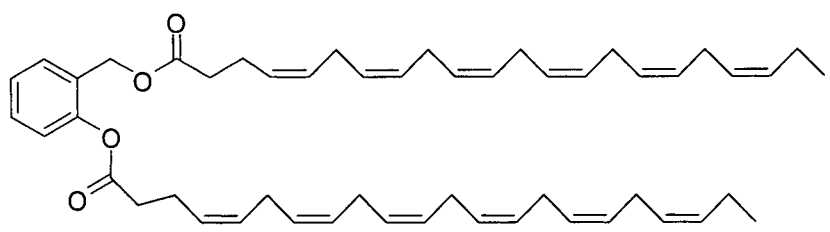
[0207] En algunas realizaciones, Z es



y s es 6.

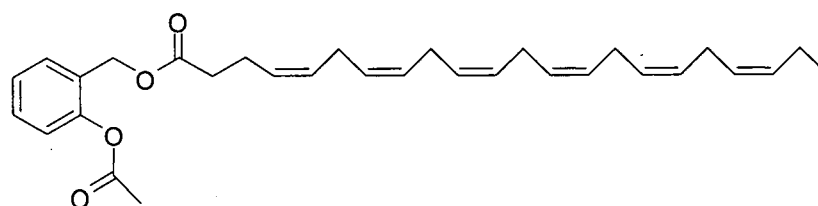
[0208] En algunas realizaciones, t es 1.

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



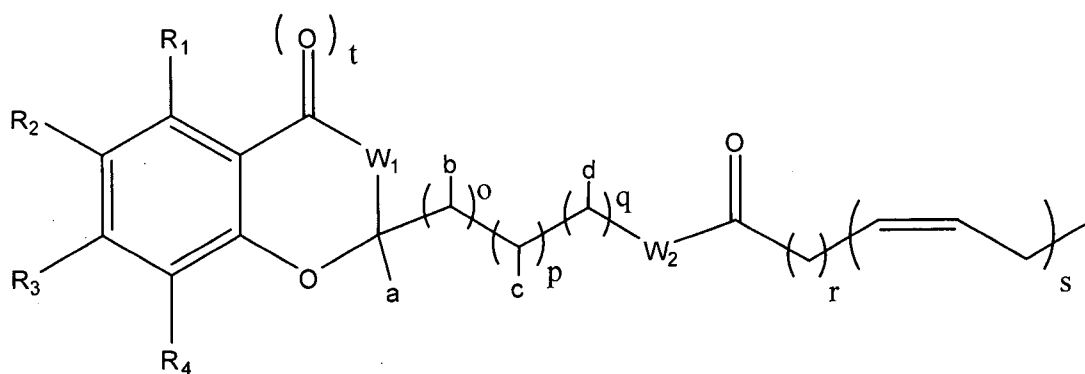
Ie-1

y



Ie-2

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



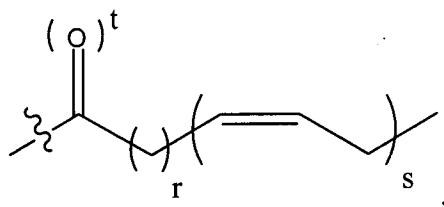
Fórmula If

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

en donde

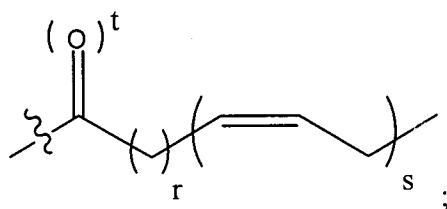
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , W_2 , a, b, c, d, Z, o, p, q, r, s y t son como se definen mas arriba para los compuestos de la **Fórmula If**.

- [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 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $C(O)OH$;
- [0216] En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



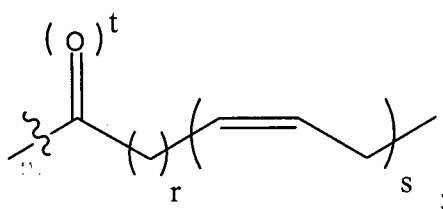
y t es 1.

- [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



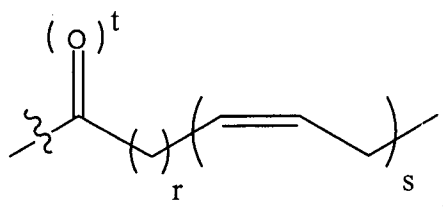
y r es 2.

- [0221] En algunas realizaciones, Z es



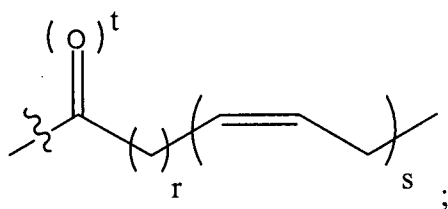
y r es 3.

- [0222] En algunas realizaciones, Z es



y s es 5.

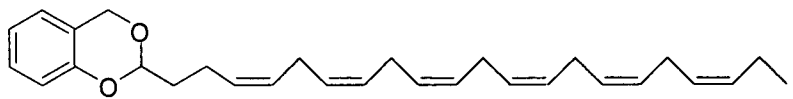
- [0223] En algunas realizaciones, Z es



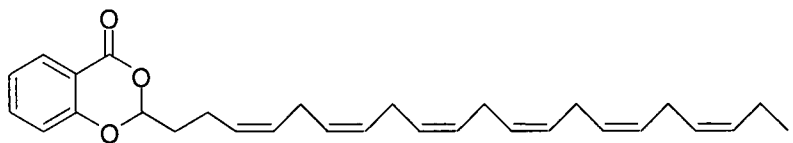
y s es 6.

[0224] En algunas realizaciones, t es 1.

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

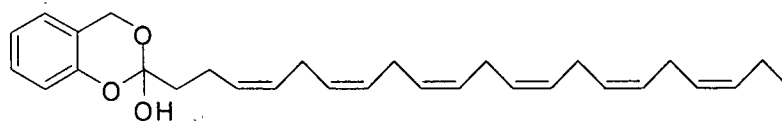


If-1



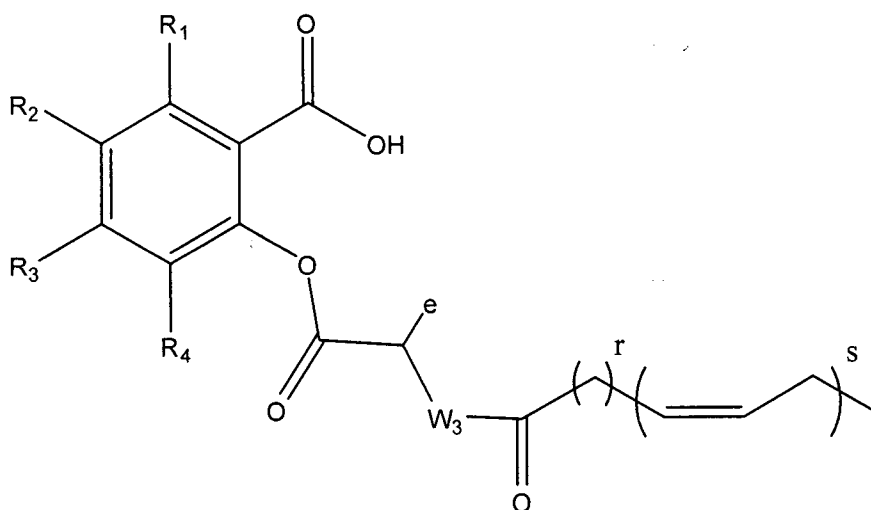
If-2

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

R₁, R₂, R₃, R₄, W₃, R, e, r, y s son como se describe mas arriba para los compuestos de **Fórmula Ig**.

[0227] En algunas realizaciones, W₃ 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.

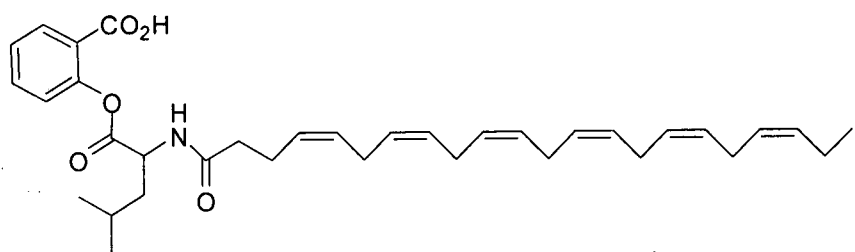
[0231] En algunas realizaciones, r es 3.

[0232] En algunas realizaciones, s es 5.

[0233] En algunas realizaciones, s es 6.

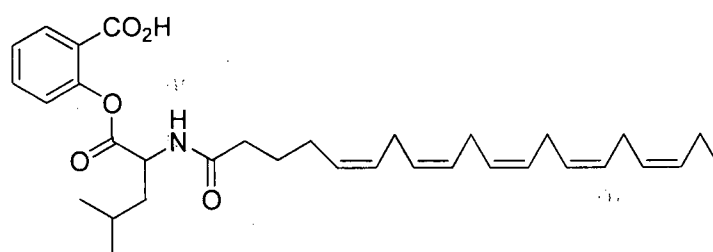
[0234] En algunas realizaciones, t es 1.

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



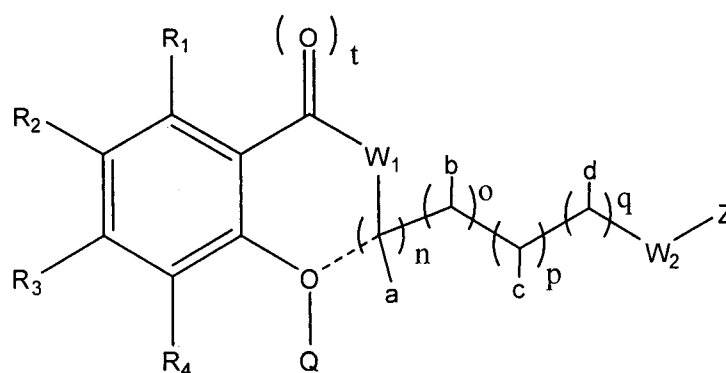
Ig-1

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

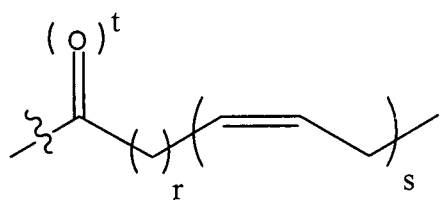
$R_1, R_2, R_3, R_4, W_1, W_2, a, b, c, d, e$, el símbolo - - - -, $Z, n, o, p, q, r, s, t, Q$, y T son como se define arriba para los compuestos de Fórmula II.

[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.

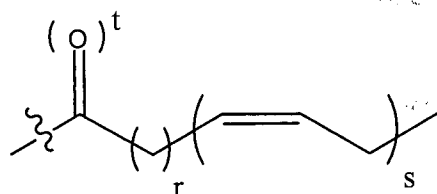
[0238] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

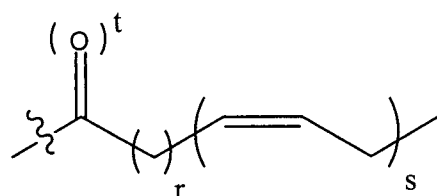
[0240] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O- Z y Z es



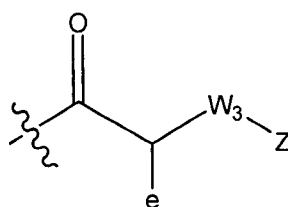
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p , y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



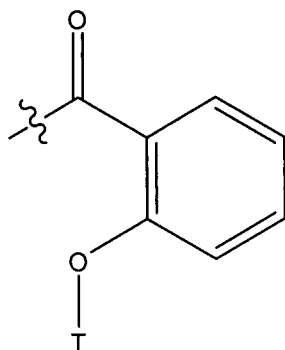
y R es 7. En otras realizaciones, Z es



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

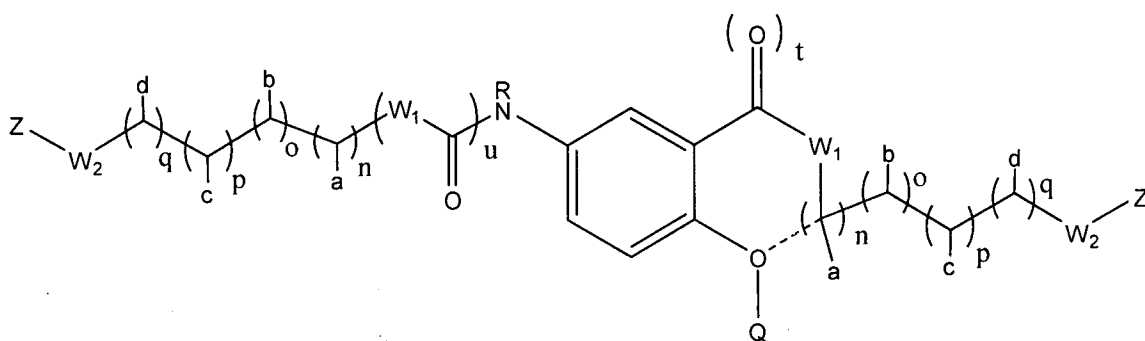


[0241] En algunas realizaciones, Q es



[0242] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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

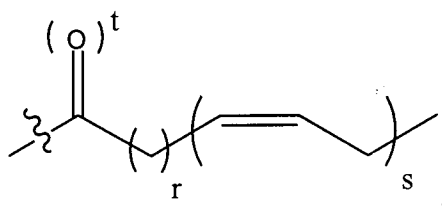
W₁, W₂, - - - - , a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, t, u, Q, T, e, W₃, R son como se definen arriba para los compuestos de **Fórmula III**.

[0244] En algunas realizaciones, R₂ es Cl o F. En otras realizaciones, R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₂ es O.

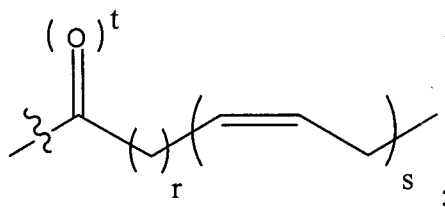
[0245] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N sustituido con C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0246] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N sustituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ es un N oxidado.

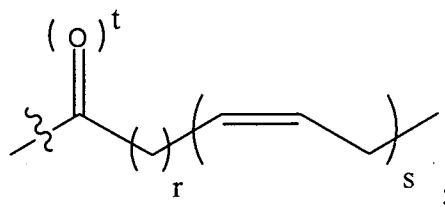
[0247] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z y Z es



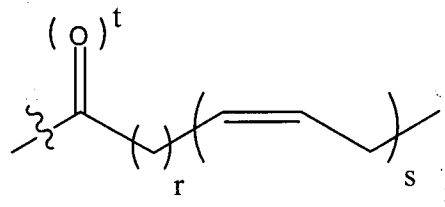
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



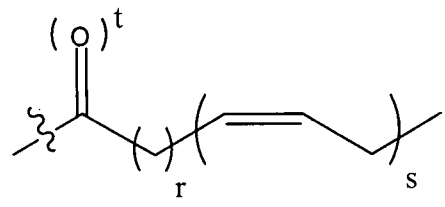
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



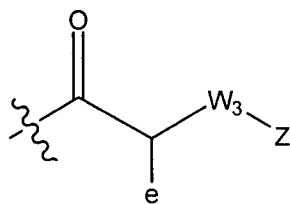
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



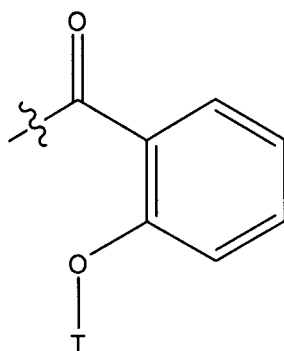
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

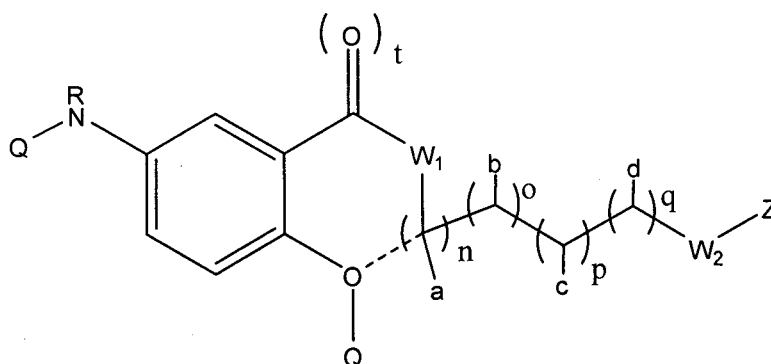


[0248] En algunas realizaciones, Q es



[0249] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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

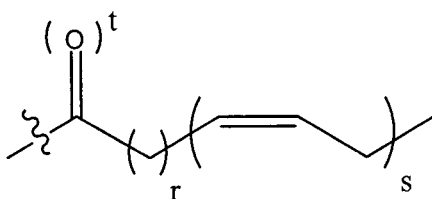
W₁, W₂, - - - - , a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, t, Q, T, e, W₃, R son como se definen arriba para los compuestos de **Fórmula IIIa**.

[0251] En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₂ es O.

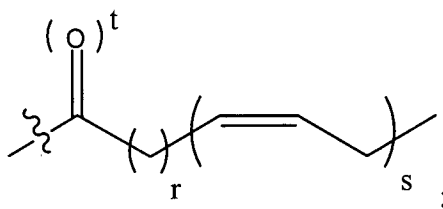
[0252] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N sustituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0253] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N sustituido con C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ es un N oxidado.

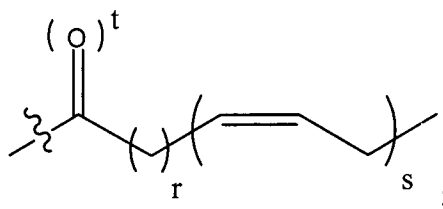
[0254] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



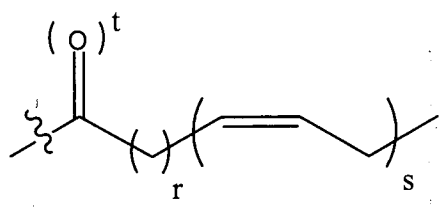
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



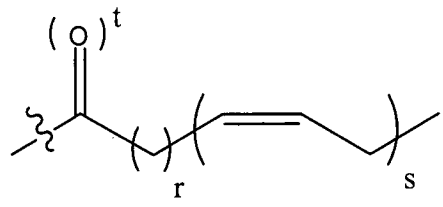
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



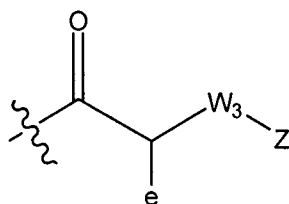
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

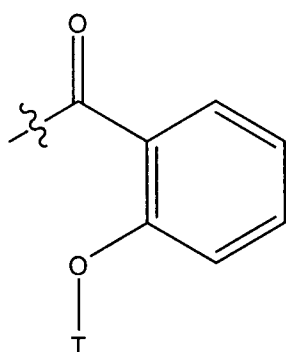


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[0255] En algunas realizaciones, W₃ es O. En otras realizaciones, W₃ es N(R). En realizaciones adicionales, W₃ 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



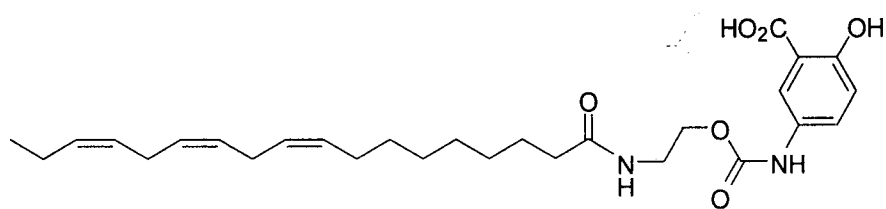
III-2



III-3



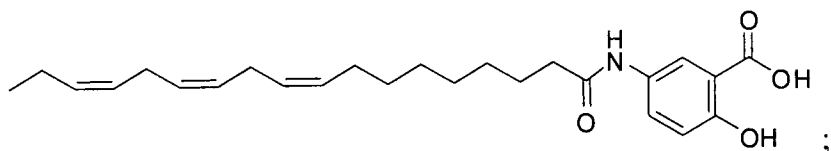
III-4



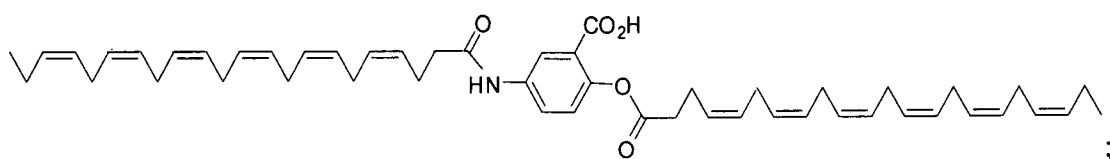
III-5



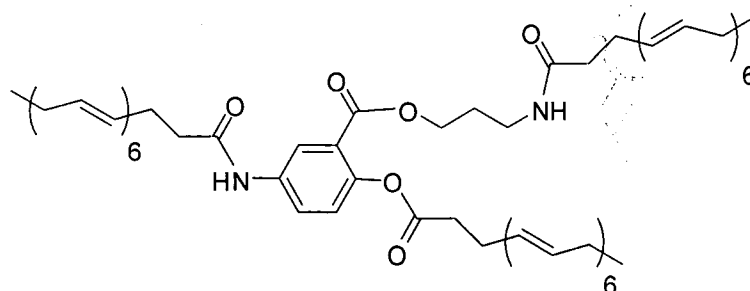
III-6



III-7

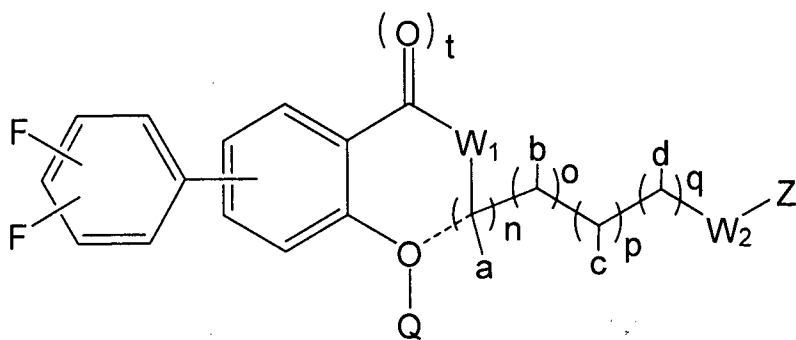


III-8



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**.

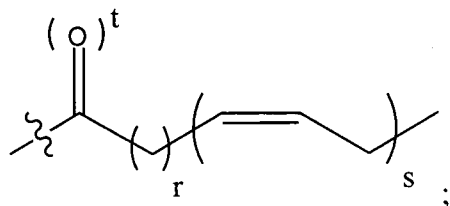
[0260] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH.

102

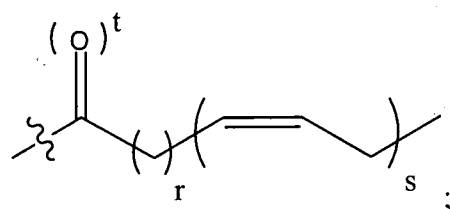
[0261] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

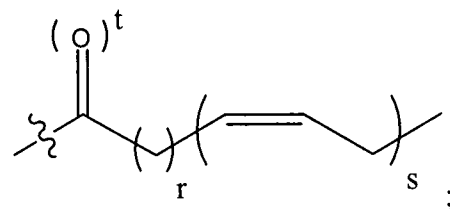
[0263] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



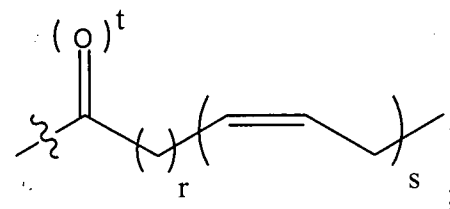
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p, y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



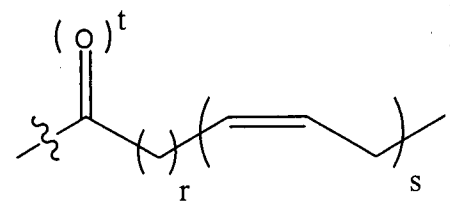
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



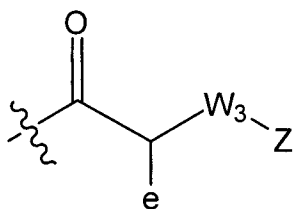
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

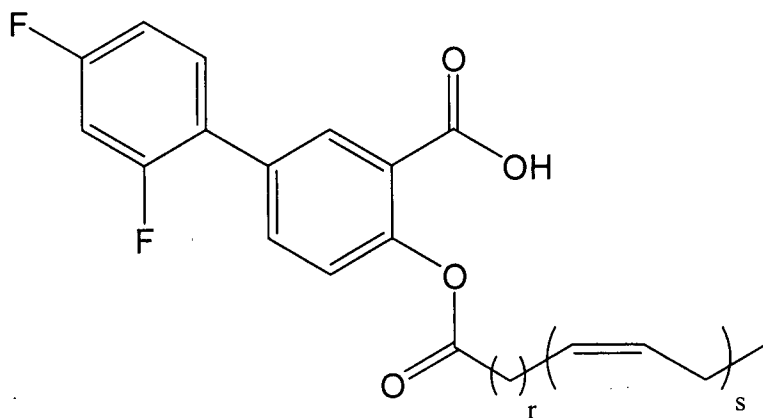


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es $C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ es O.

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



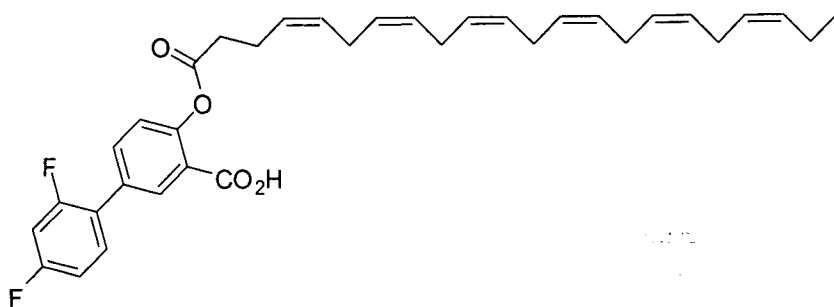
Fórmula IVa

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

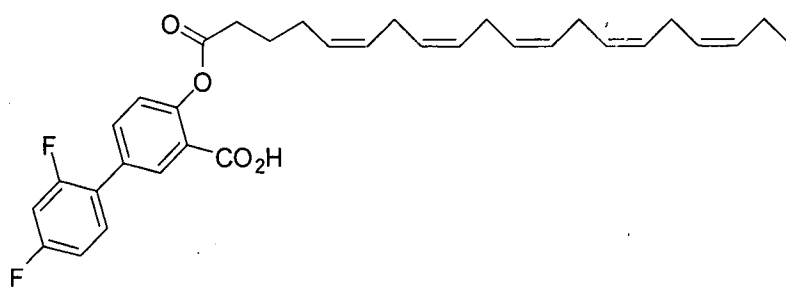
en donde r y s son como se definen arriba en la **Fórmula IVa**.

[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:

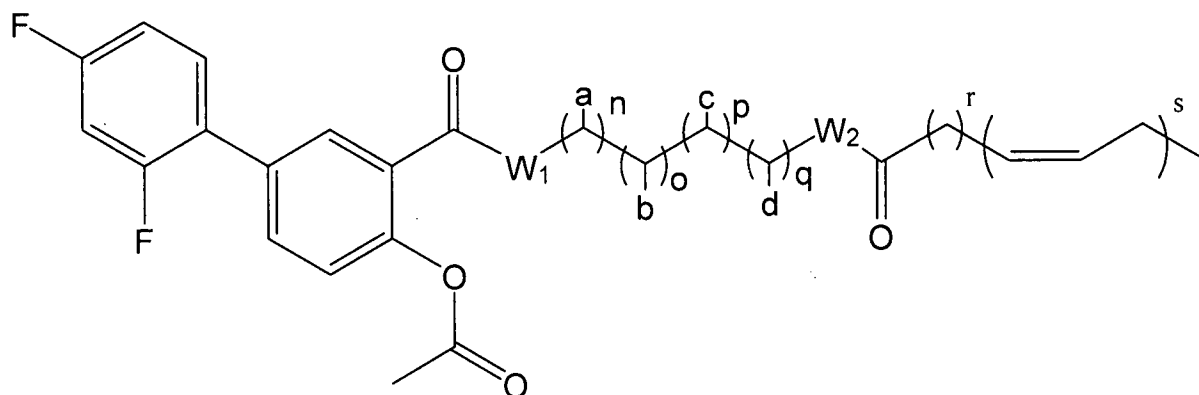


IVa-1



IVa-2

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

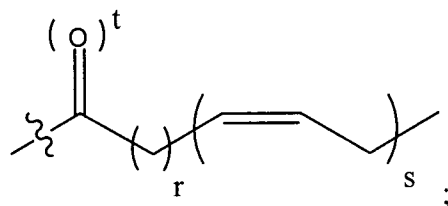


Fórmula IVb

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

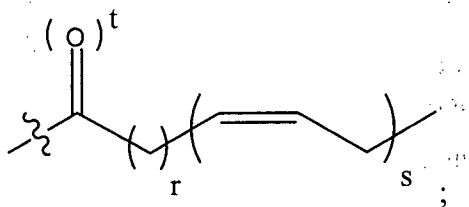
en donde W_1 , W_2 , a, b, c, d, n, o, p, q, r, s, y t son como se definen arriba para la **Fórmula IVb**.

[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

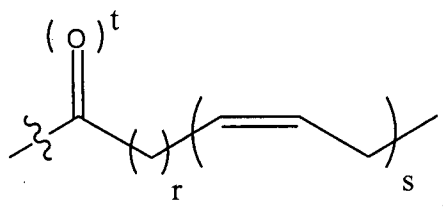


y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

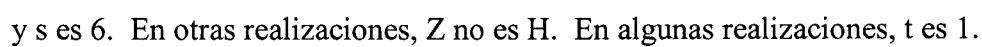
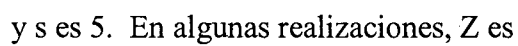
[0270] En algunas realizaciones, Z es



y r es 2. En algunas realizaciones, Z es

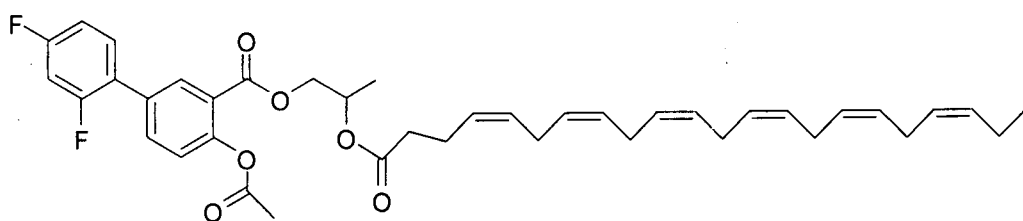


y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

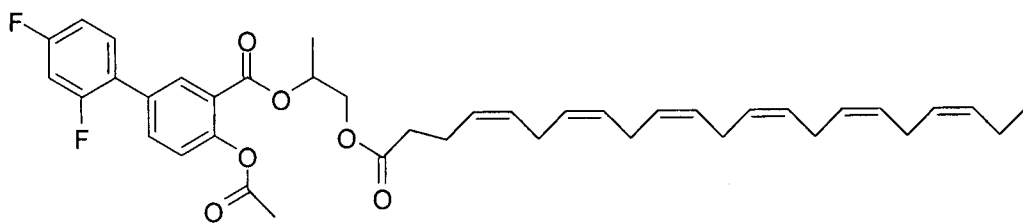


Compuestos ilustrativos de la **Fórmula IVb** incluyen:

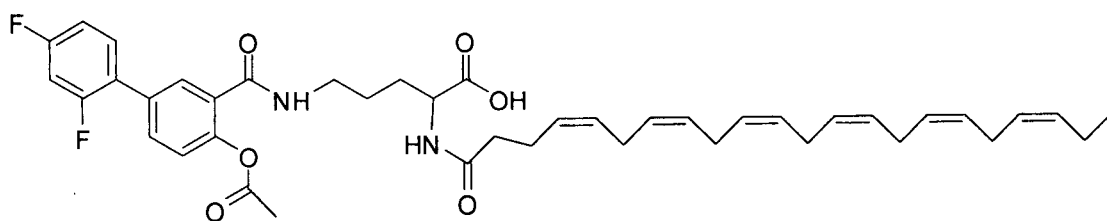




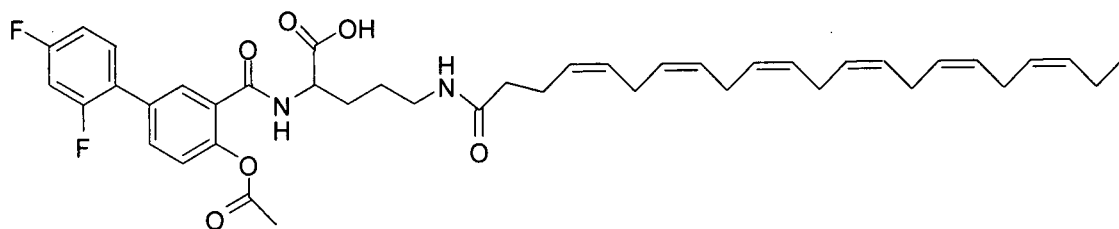
IVb-5



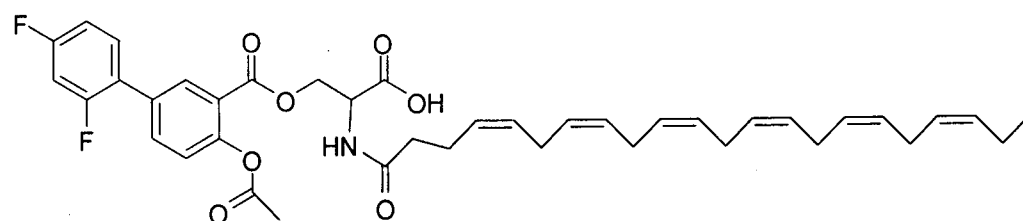
IVb-6



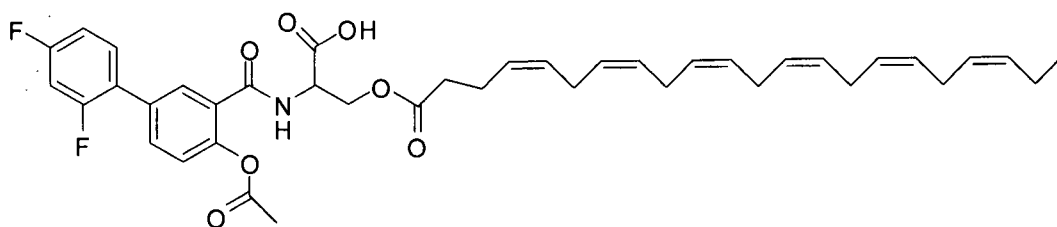
IVb-7



IVb-8

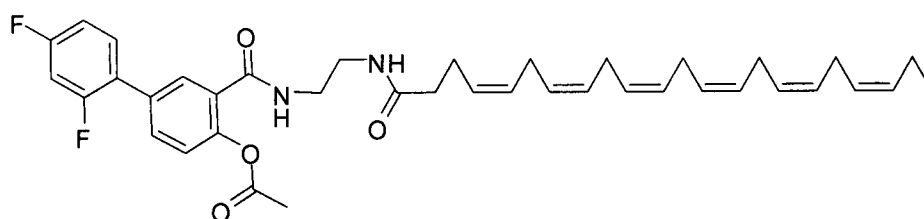


IVb-9



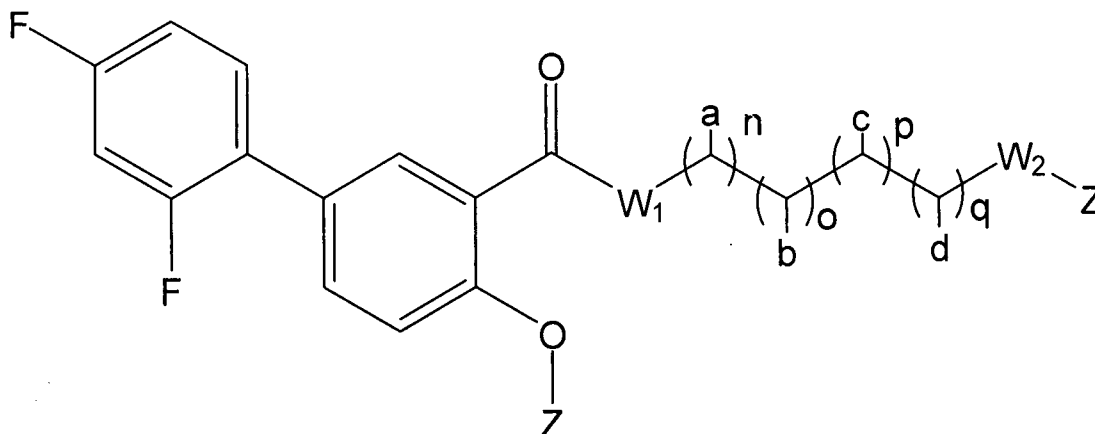
IVb-10

y



IVb-11

[0272] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVc**:

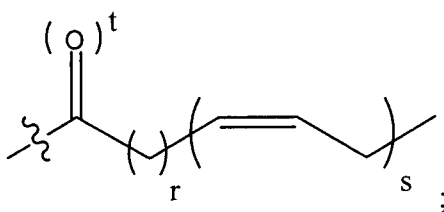


Fórmula IVc

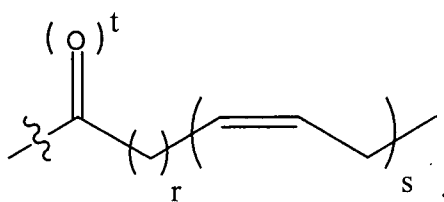
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

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**.

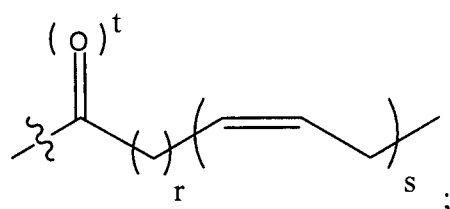
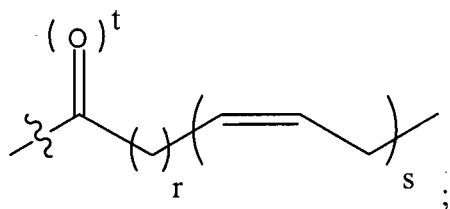
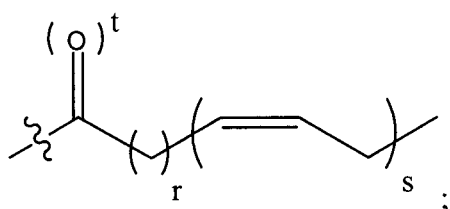
[0273] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



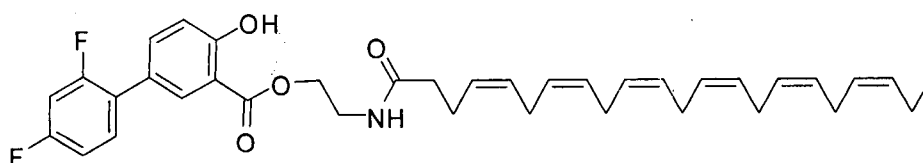
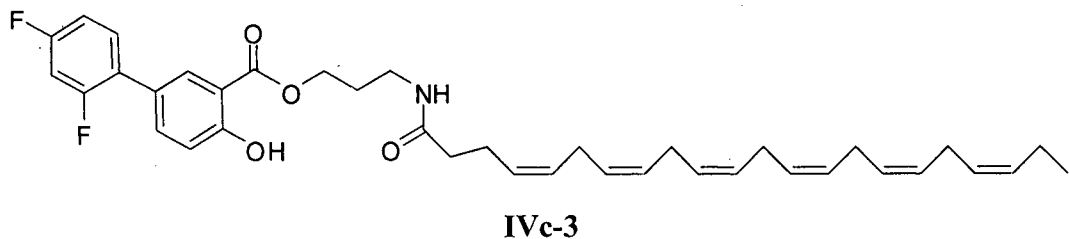
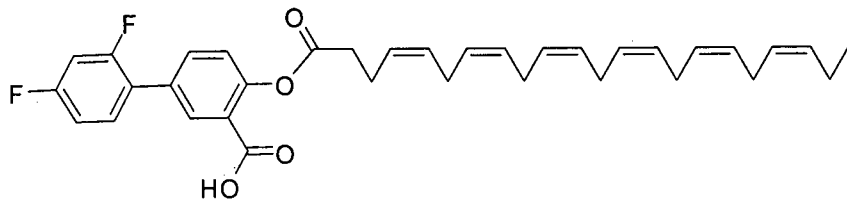
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



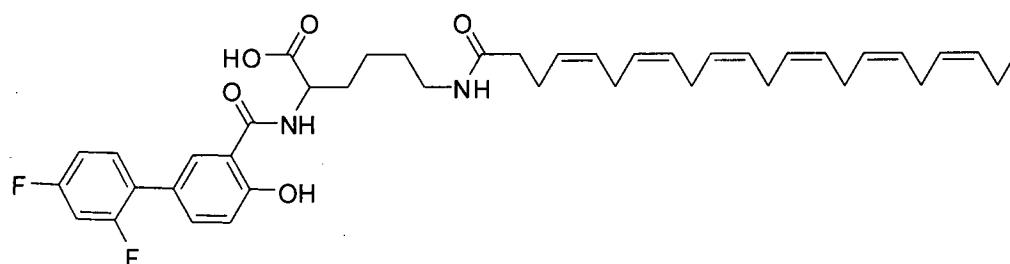
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



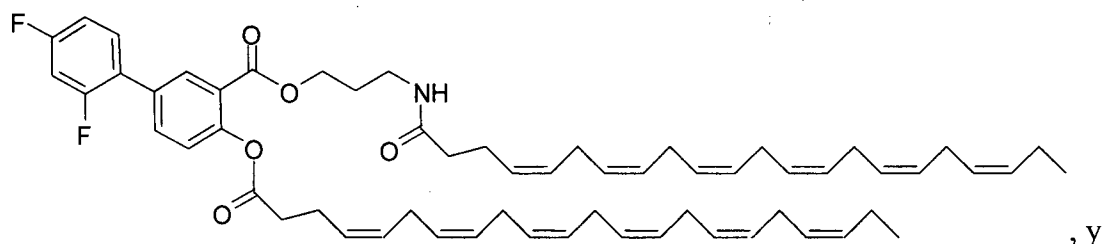
[0274] Compuestos ilustrativos de **Fórmula IVc** son:



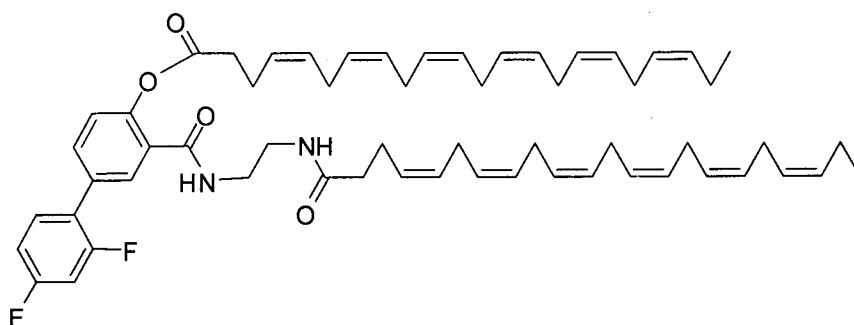
IVc-4



IVc-5

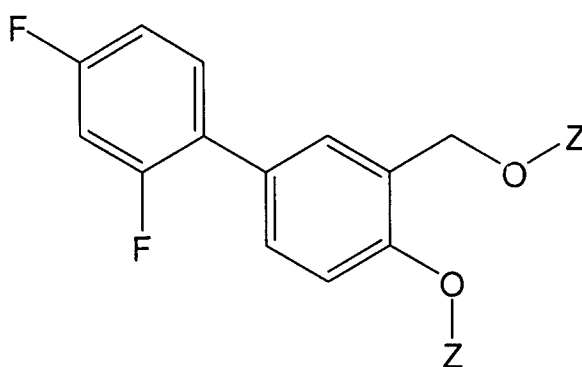


IVc-6



IVc-7

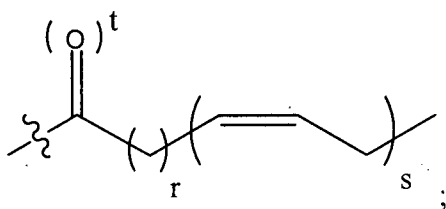
[0275] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVd**:

**Fórmula IVd**

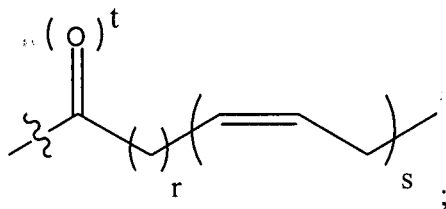
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde Z, r, s y t son como se define arriba para **Fórmula IVd**.

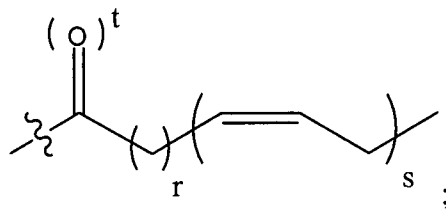
[0276] En algunas realizaciones, Z es



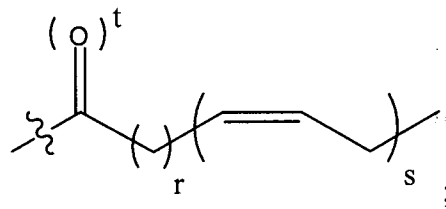
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

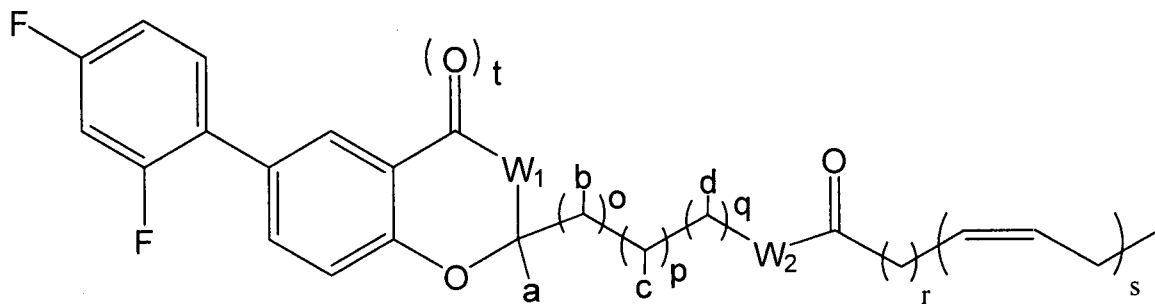


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0277] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVe**:



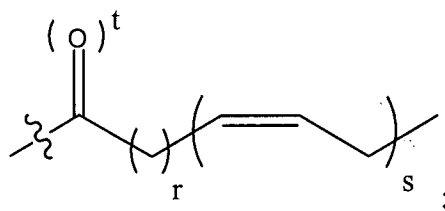
Fórmula IVe

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

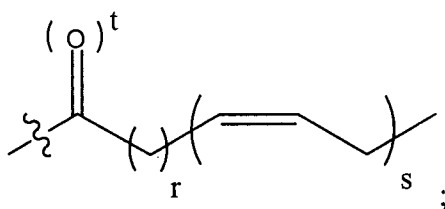
en donde W_1 , W_2 , a, b, c, d, o, p, q, Z, r, s, t, y u son como se definen arriba para la **Fórmula IVe**.

[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

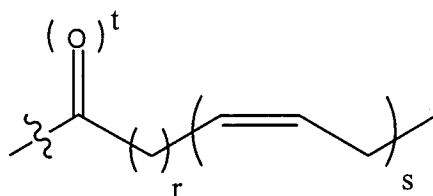
cada uno, de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



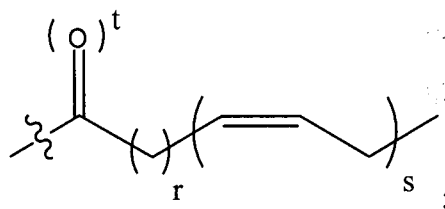
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



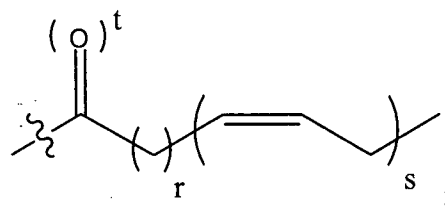
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

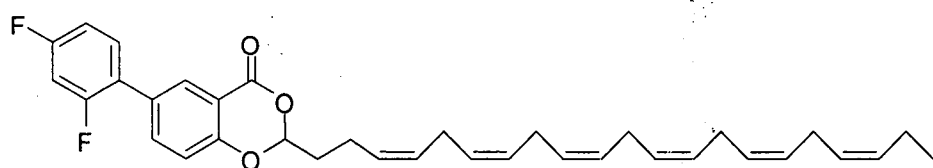


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

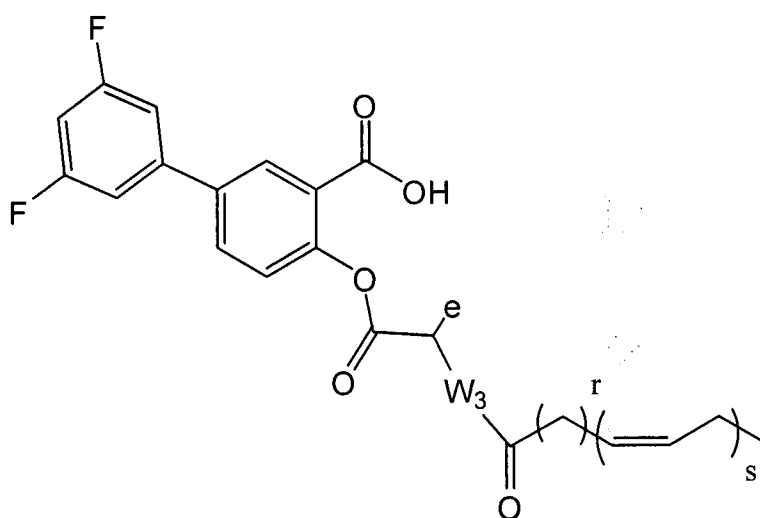


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0279] Un compuesto ilustrativo de la **Fórmula IVe** es:



[0280] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVf**:

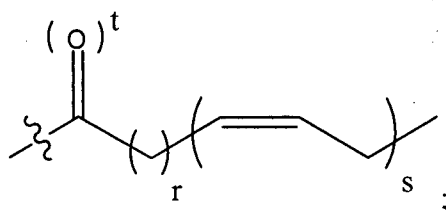


Fórmula IVf

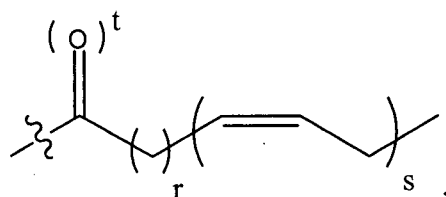
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde e, W₃, R, r, y s son como se definen arriba para la **Fórmula IVf**.

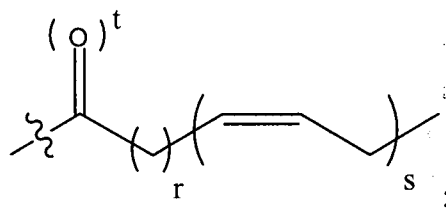
[0281] En algunas realizaciones, W₃ es O. En algunas realizaciones, e es *sec*-butilo. En otras realizaciones, e es -C(O)OH. En todavía otras realizaciones, e es H. En algunas realizaciones, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ es O. En algunas realizaciones, Z es



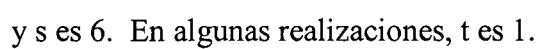
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

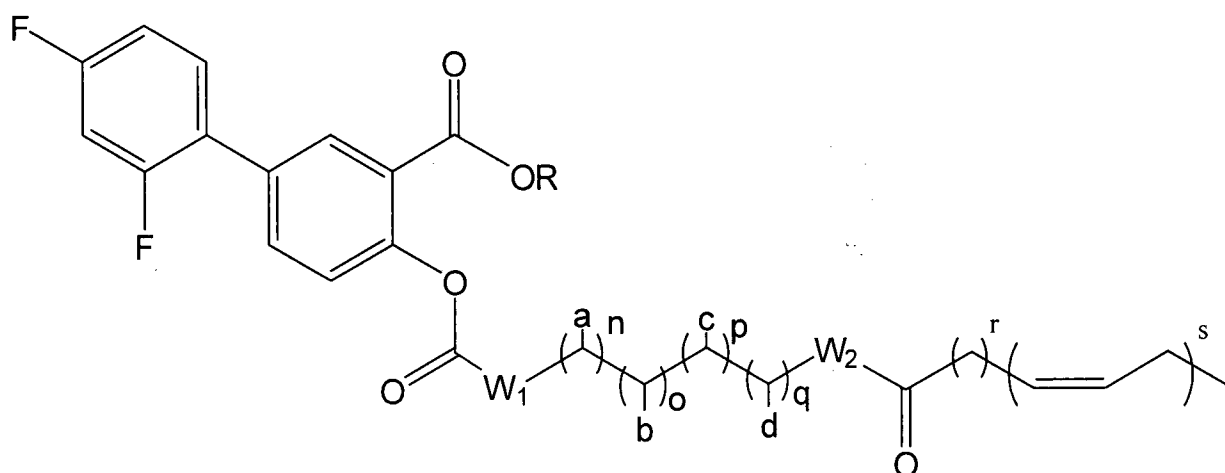


[0282] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula IVf** incluyen:



IVf-4

[0283] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula IVg**:

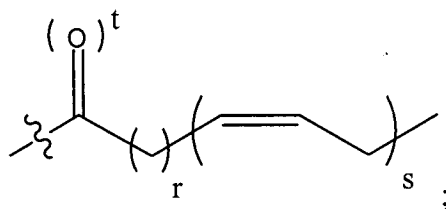


Fórmula IVg

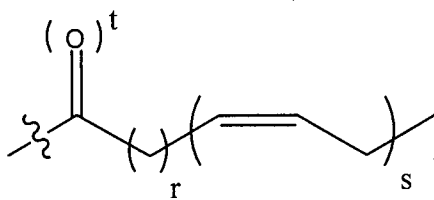
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, de los mismos;

en donde R, W₁, W₂, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula IVg**.

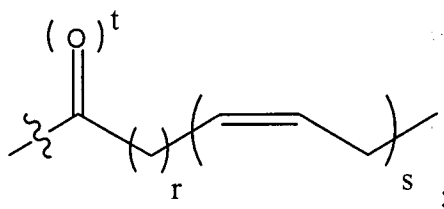
[0284] En algunas realizaciones, W₁ es O. En otras realizaciones, W₁ es NH. En algunas realizaciones, W₂ es O. En otras realizaciones, W₂ es NH. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



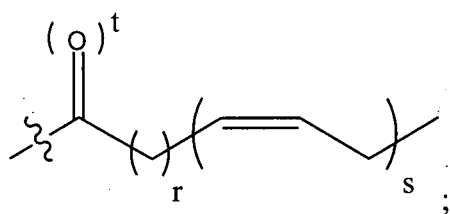
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



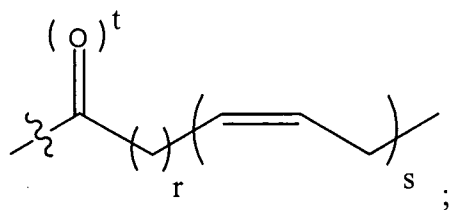
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

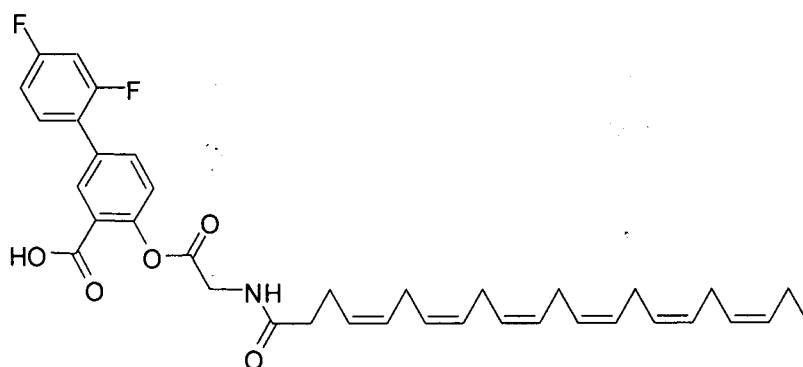


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



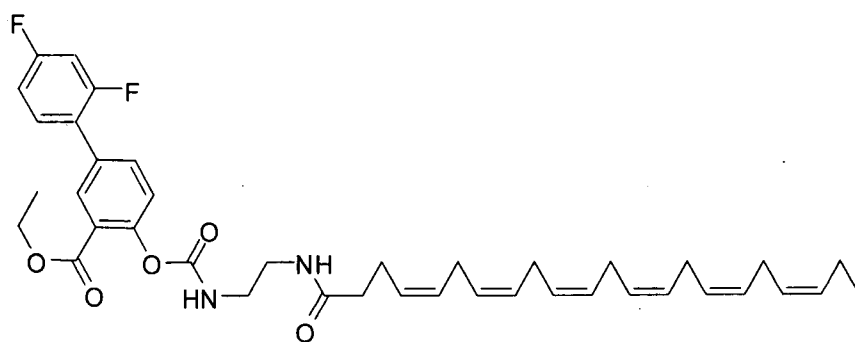
y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0285] Compuestos ilustrativos de **Fórmula IVg** incluyen:



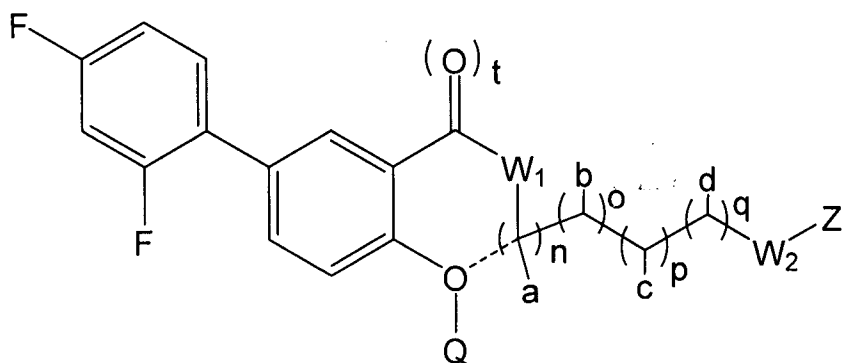
IVg-1

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;

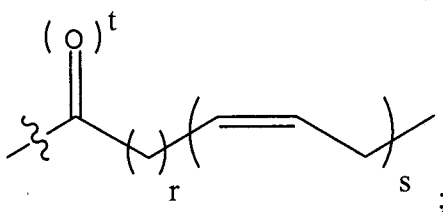
en donde W_1 , W_2 , - - - - -, Q , a , b , c , d , e , W_3 , n , o , p , q , Z , r , s , y t son como se describen arriba para la **Fórmula V**.

[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.

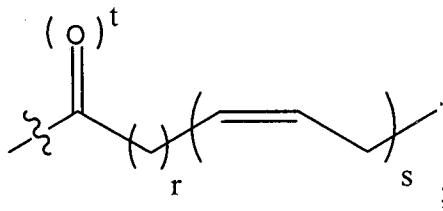
[0288] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

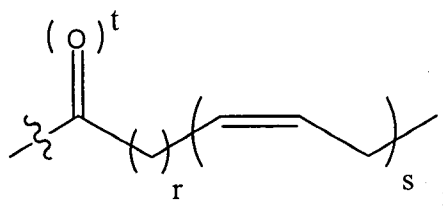
[0290] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



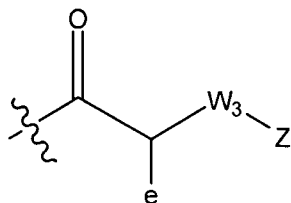
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En algunas realizaciones, Z es

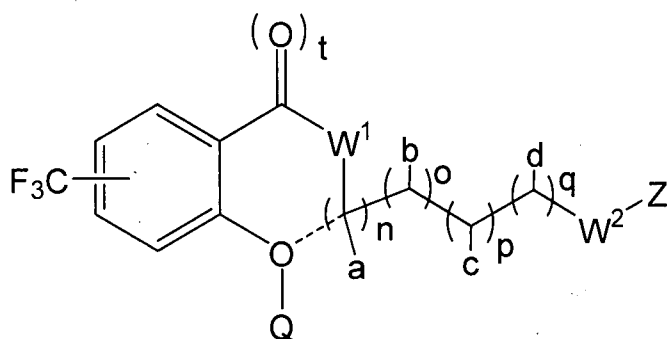


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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;

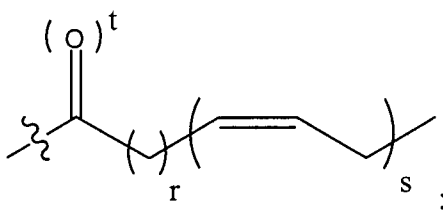
en donde W₁, W₂, - - - -, a, b, c, d n, o, p, q, Z, r, s, t, u, Q, e, W₃ y R son como se definen arriba para la **Fórmula VI**.

[0293] En algunas realizaciones, W₁ es O. En otras realizaciones, W₁ es NH. En algunas realizaciones, W₂ es O. En otras realizaciones, W₂ es NH.

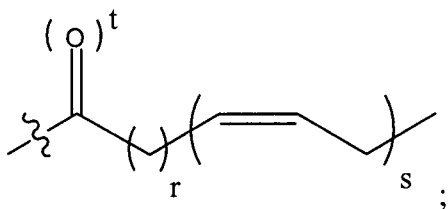
[0294] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N sustituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0295] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N sustituido con C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ es un N oxidado.

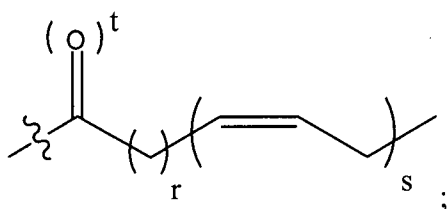
[0296] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



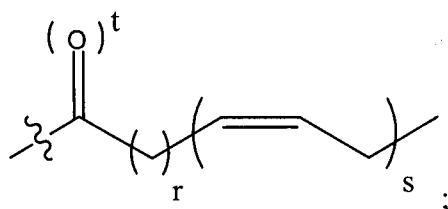
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



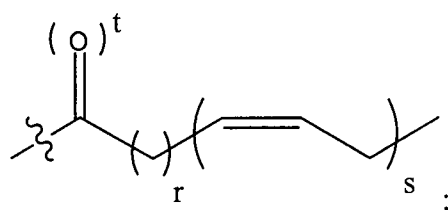
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



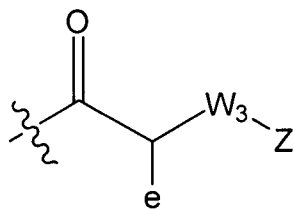
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

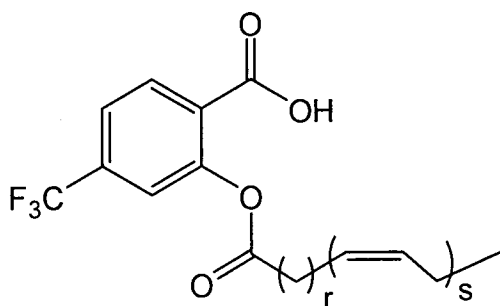


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NH-. En algunas realizaciones, W₃ es O.

[0298] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIa**:



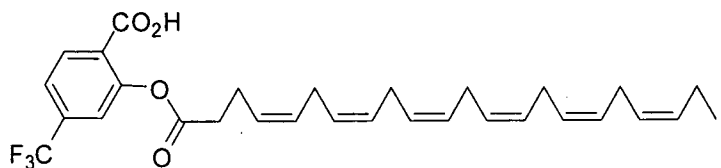
Fórmula VIa

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**.

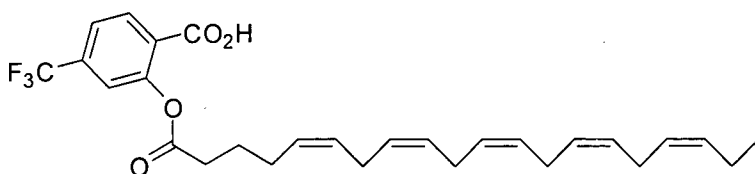
[0299] En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, s es 5. En algunas realizaciones, s es 6.

[0300] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIa** incluyen:



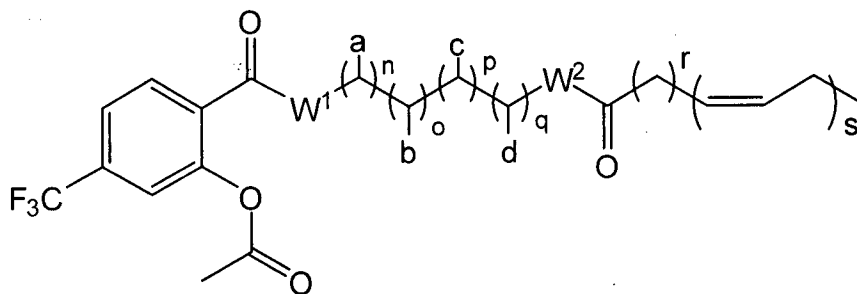
VIa-1

y



VIa-2

[0301] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIb**:

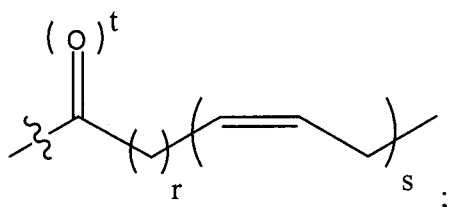


Fórmula VIb

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

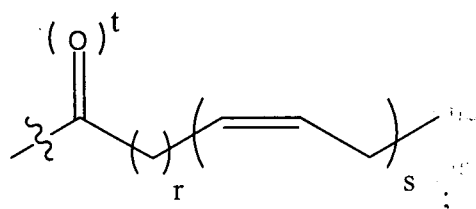
en donde W₁, W₂, a, b, c, d, n, o, p, q, Z, r, s, y t son como se definen arriba para la **Fórmula VIb**.

[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

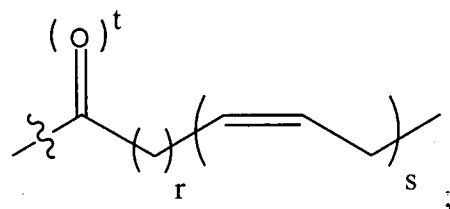


y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

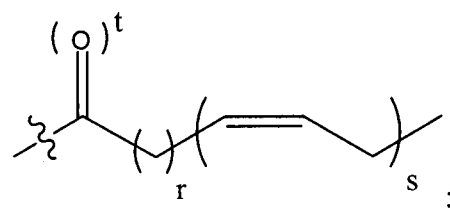
[0303] En algunas realizaciones, Z es



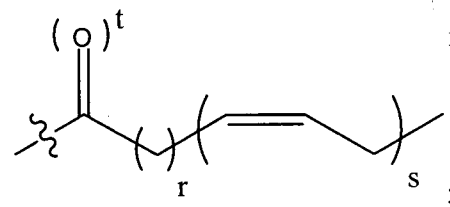
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

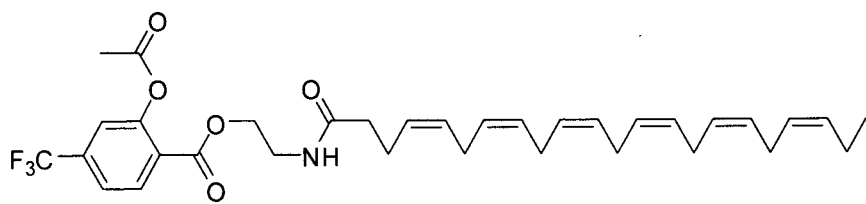


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

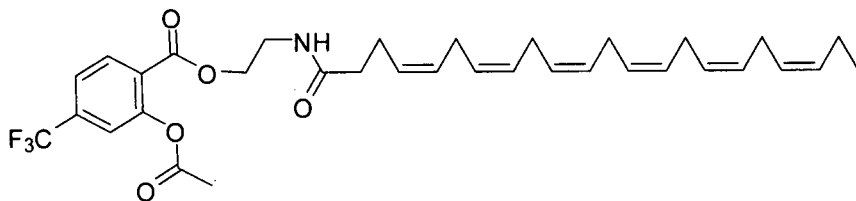


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

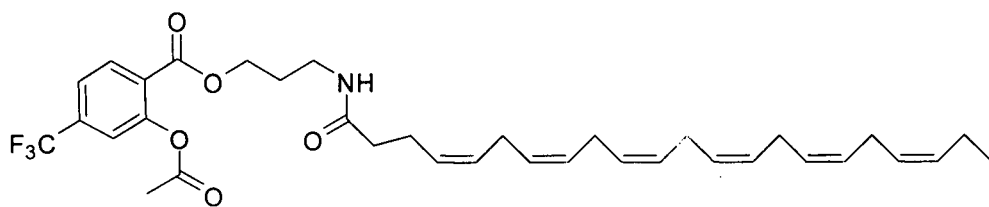
[0304] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIb** incluyen:



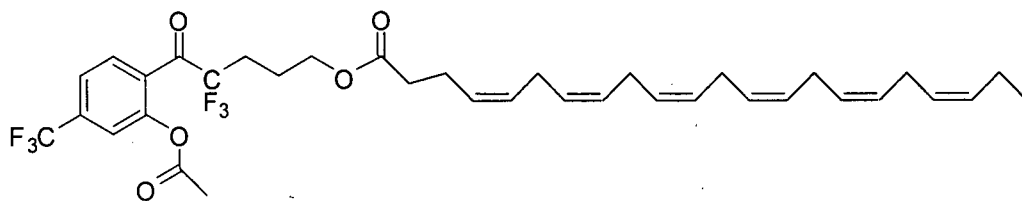
VIb-1



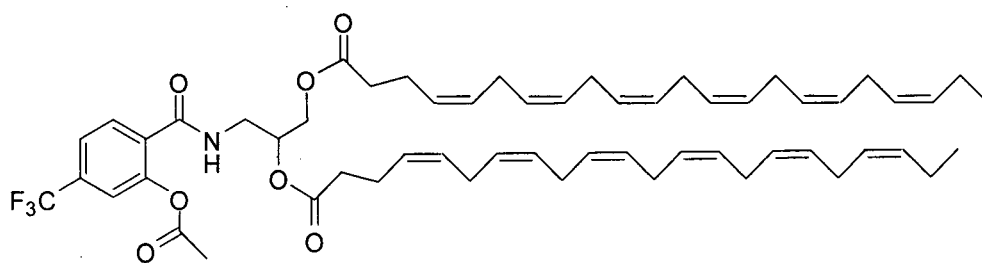
VIb-2



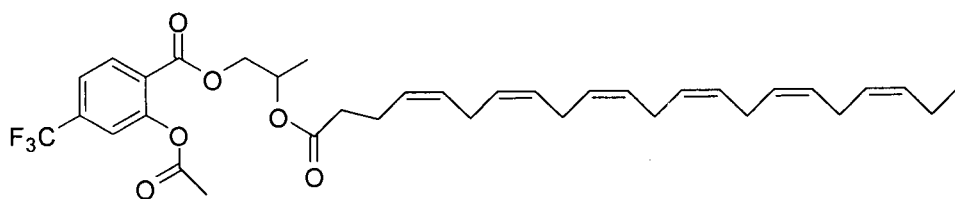
VIb-3



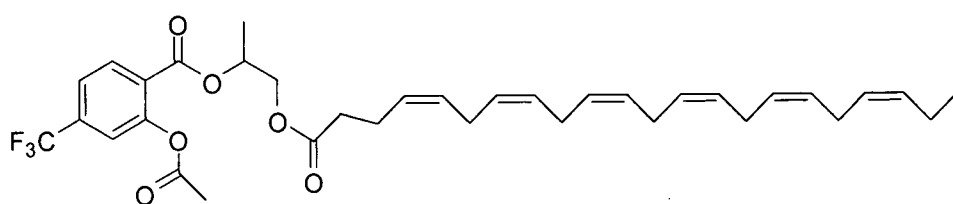
VIb-4



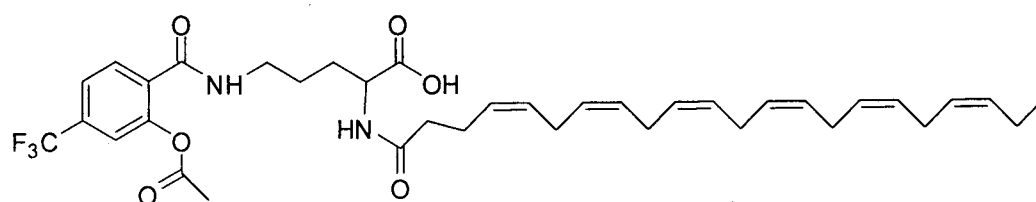
VIb-5



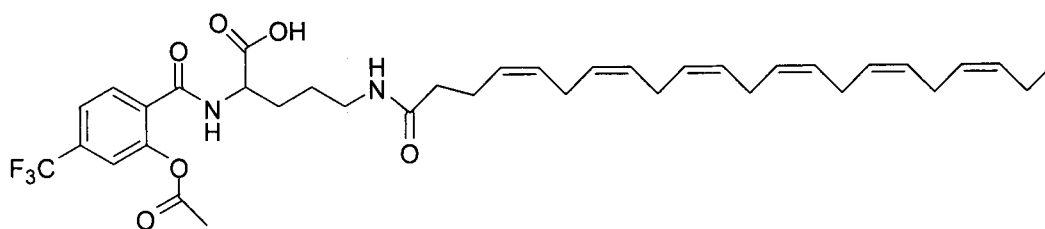
VIb-6



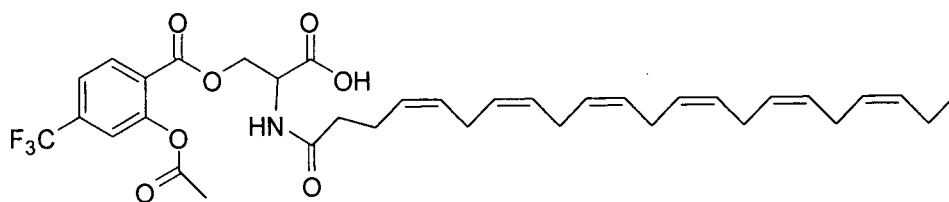
VIb-7



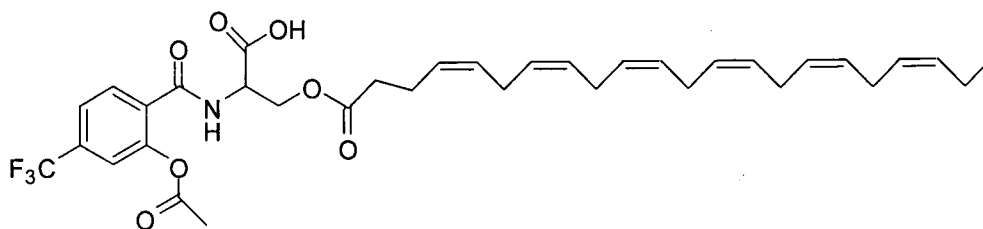
VIb-8



VIb-9

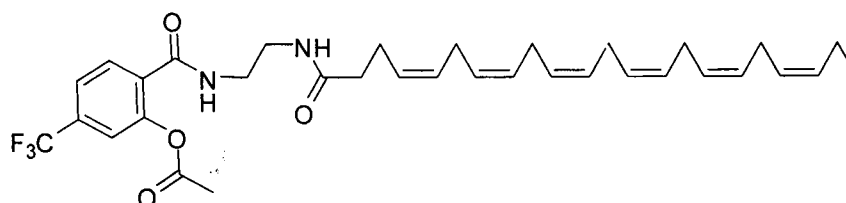


VIb-10



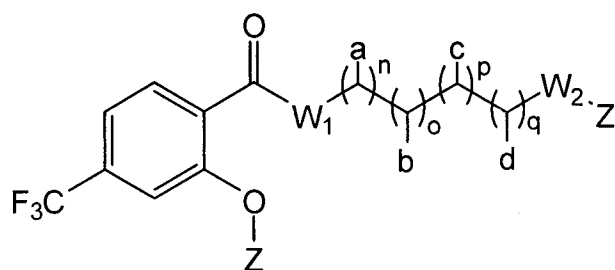
VIb-11

y



VIb-12

[0305] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIc**:



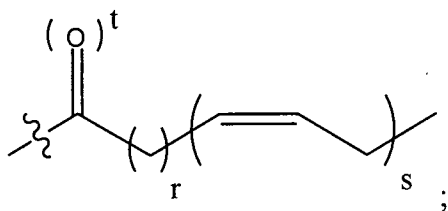
Fórmula VIc

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

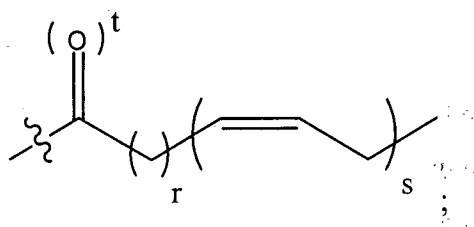
Fórmula VIc.

[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 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

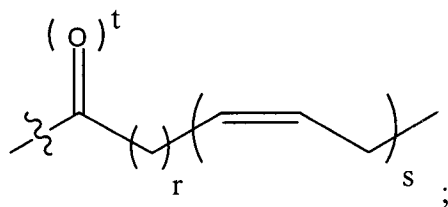


y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

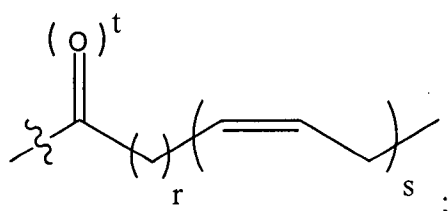
[0307] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



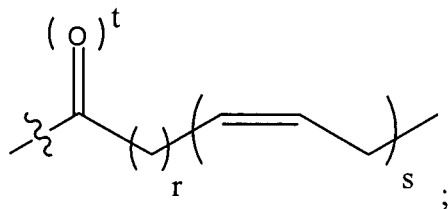
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

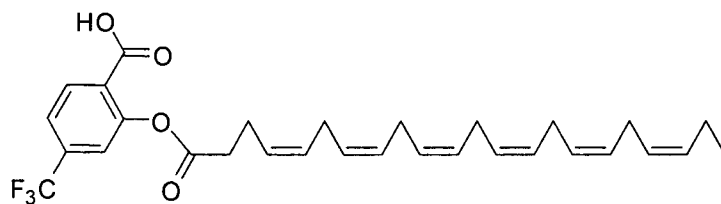


y s es 6. En algunas realizaciones, al menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

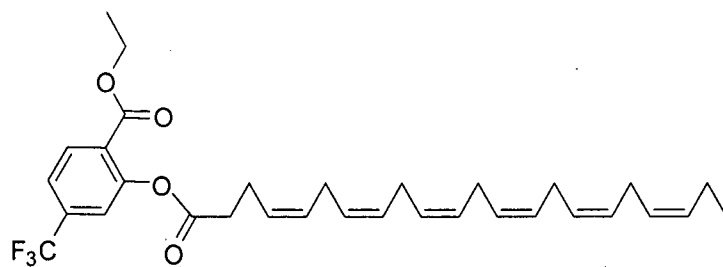
[0308] Compuestos ilustrativos de **Fórmula VIc** son:



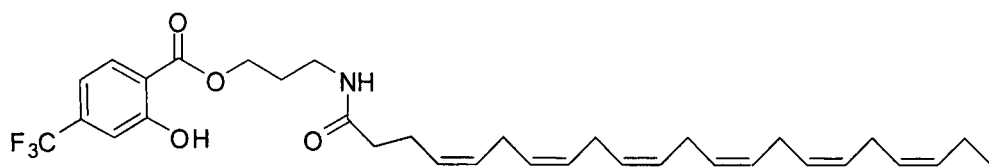
VIc-1



VIc-2



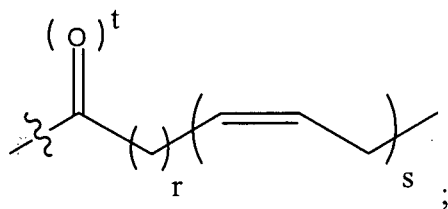
VIc-3



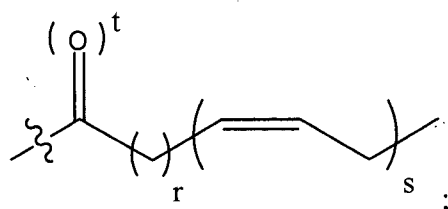
VIc-4

 y Fc1ccc(OC(F)(F)F)cc1OC(F)(F)F
$$\text{---} \text{C}(=\text{O})^t \text{---} (\text{---})_r \text{---} (\text{---}=\text{---})_s \text{---}$$

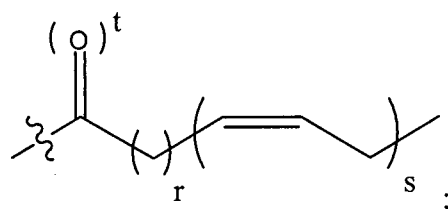
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

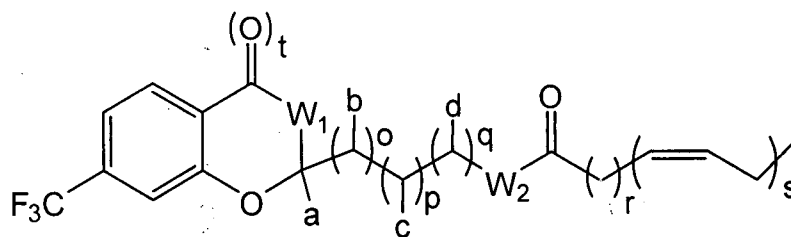


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0311] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe**:

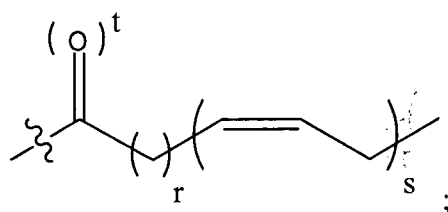


Fórmula VIe

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

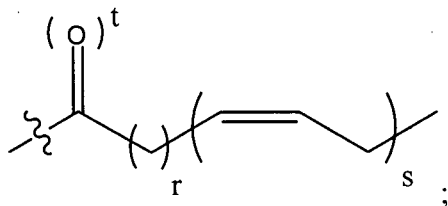
en donde W_1 , W_2 , a, b, c, d, o, p, q, Z, r, s y t, son como se definen arriba para la **Fórmula VIe**.

[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

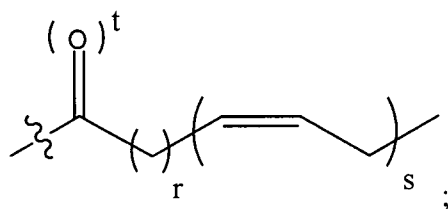


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1.

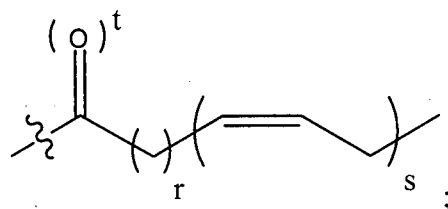
[0313] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



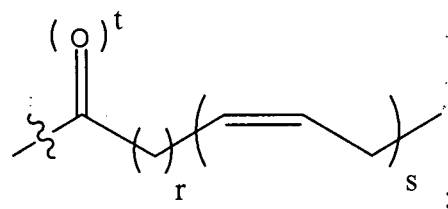
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

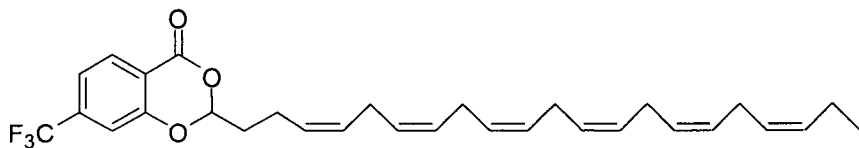


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

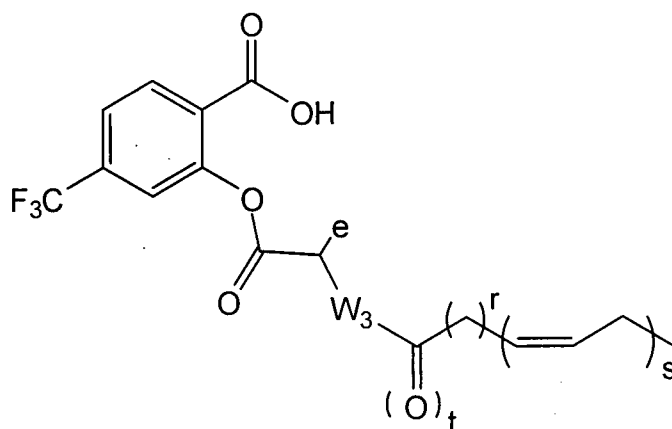


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0314] Un compuesto ilustrativo de **Fórmula VIe** es:



[0315] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI f**:



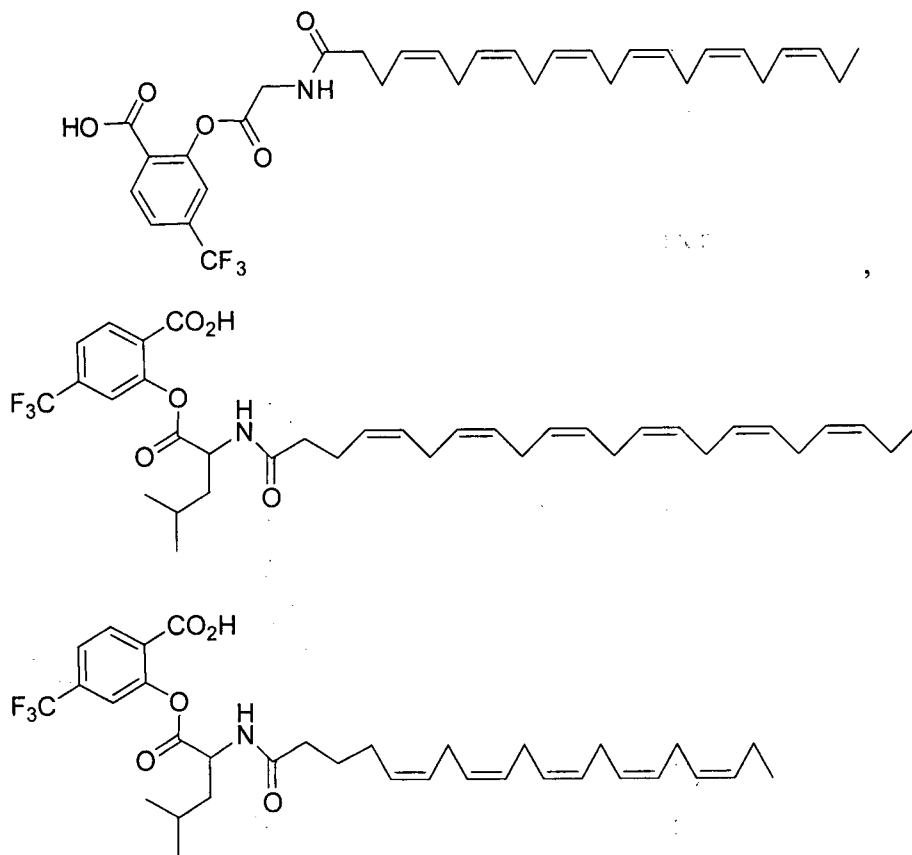
Fórmula VI f

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

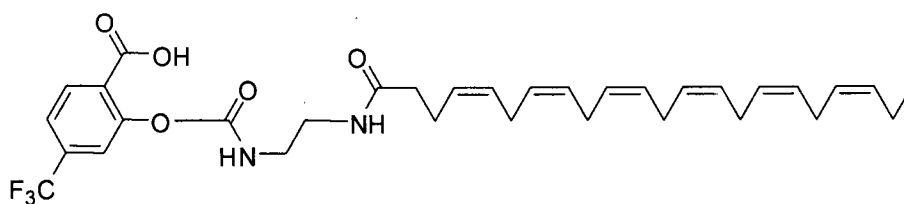
en donde e, W₃, R, r, s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VI f**.

[0316] En algunas realizaciones, W₃ 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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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.

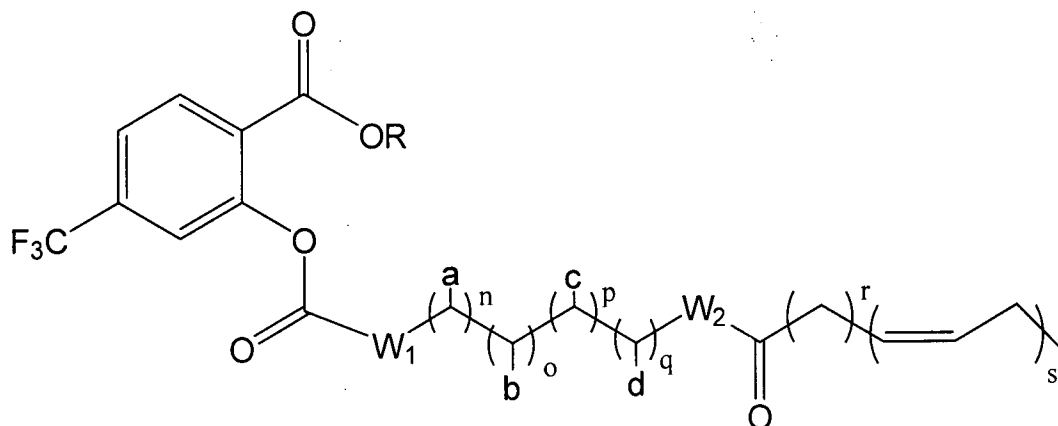
[0317] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula VI f** incluyen:



y



[0318] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIg**:

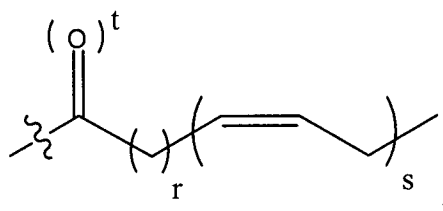


Fórmula VIg

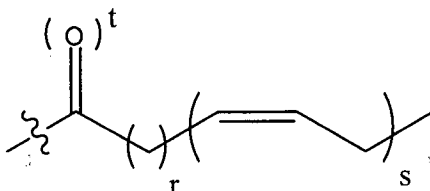
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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**.

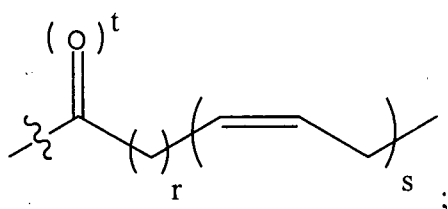
[0319] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ ó $C(O)OH$; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



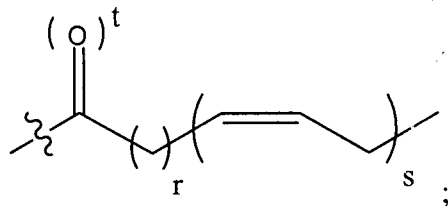
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



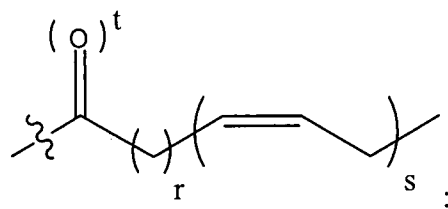
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

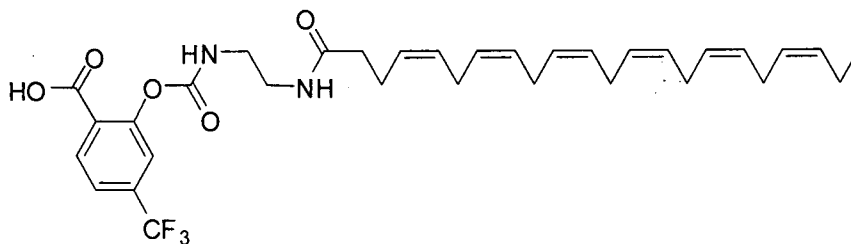


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

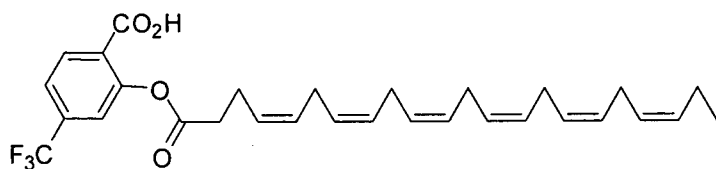


[0320] y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos un Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-C(O)CH_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

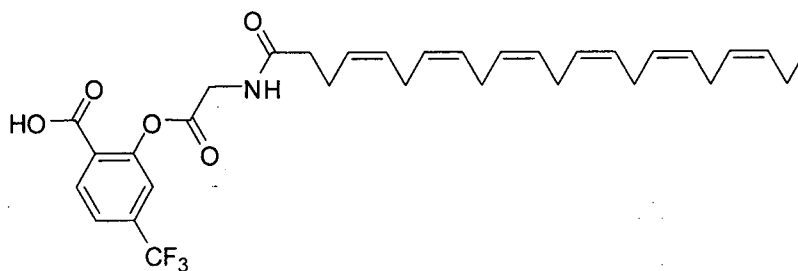
[0321] Compuestos ilustrativos de la **Fórmula VIg** incluyen:



VIg-1

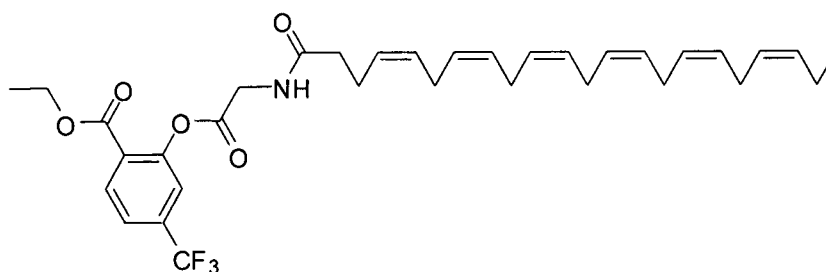


VIg-2



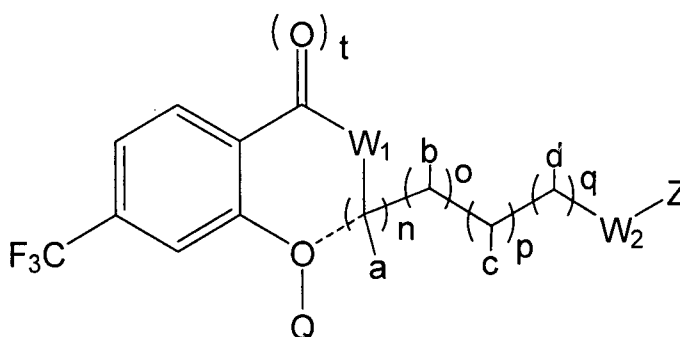
VIg-3

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;

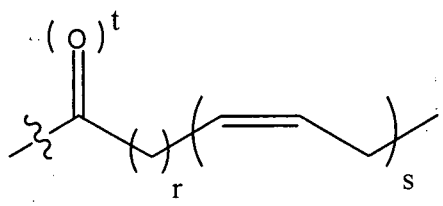
en donde W_1 , W_2 , - - - - , Q , a , b , c , d , e , W_3 , n , o , p , q , Z , r , s y t son como se definen arriba para la **Fórmula VII**.

[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.

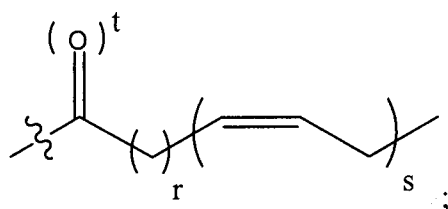
[0324] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

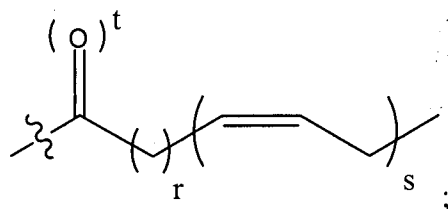
[0326] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una, de manera independiente H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



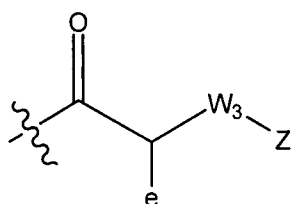
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En algunas realizaciones, Z es

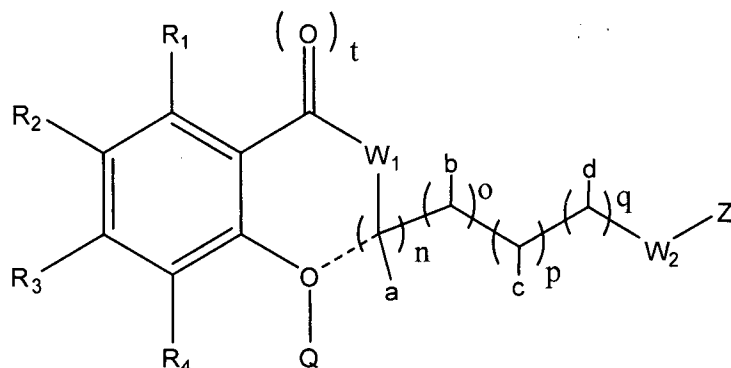


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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

R₁, R₂, R₃ y R₄ son seleccionados, cada uno de manera independiente, del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W_1 y W_2 son, cada una de manera independientes 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;

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

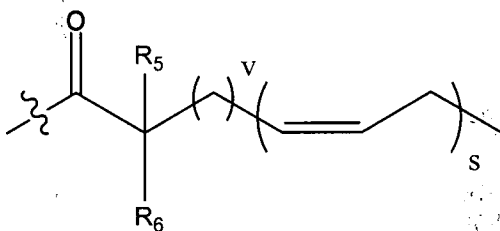
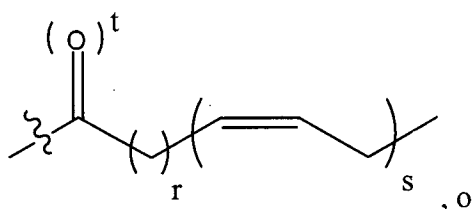
a y c son cada una, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

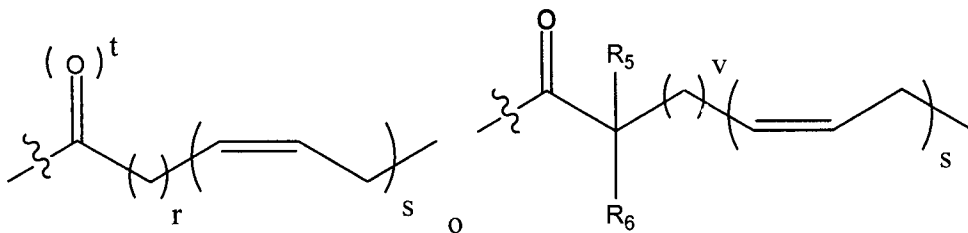
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



con la condición que hay el menos un



en el compuesto;

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

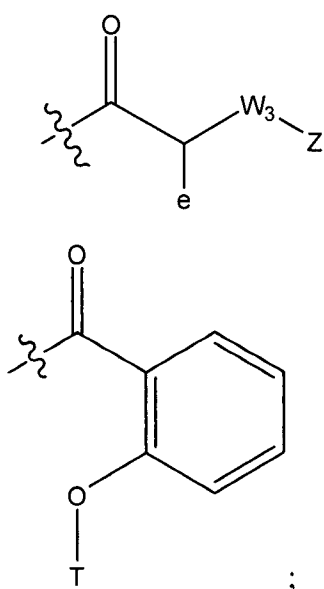
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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, 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,



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

W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

R es H o C₁-C₃ alquilo; y

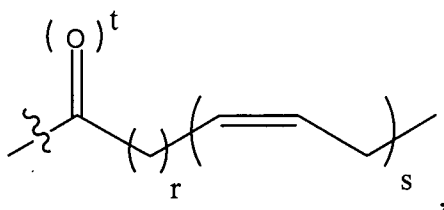
T es H, C(O)CH₃ o Z.

[0329] En algunas realizaciones, R₂ es Cl o F. En otras realizaciones, R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₂ es O.

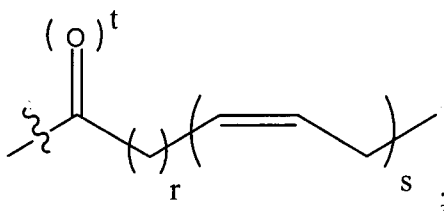
[0330] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N sustituido con C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0331] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N sustituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ es un N oxidado.

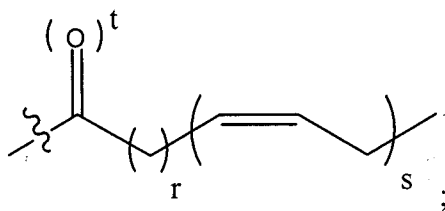
[0332] En algunas realizaciones, - - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



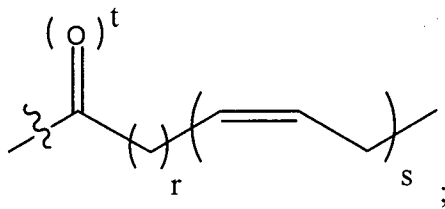
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



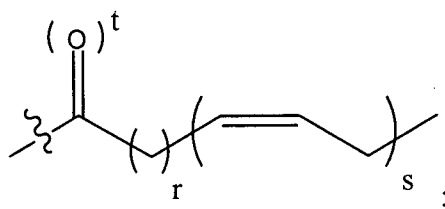
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

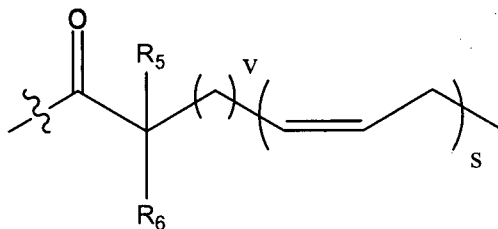


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

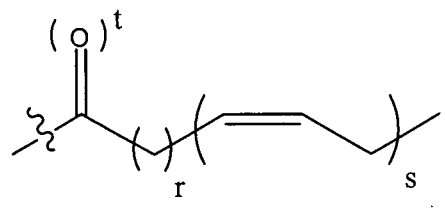


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

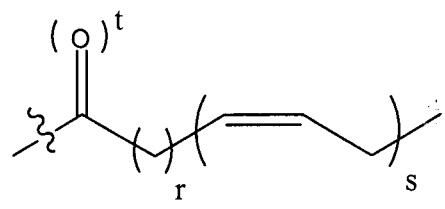
En algunas realizaciones, Z es



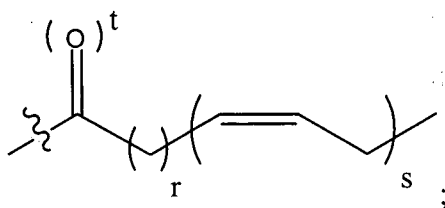
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

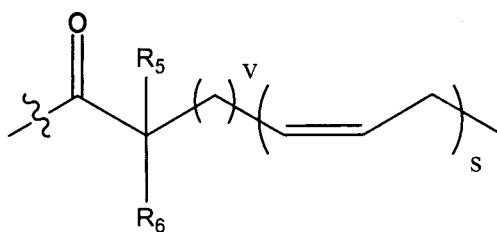


y s es 5. In algunas realizaciones, Z es

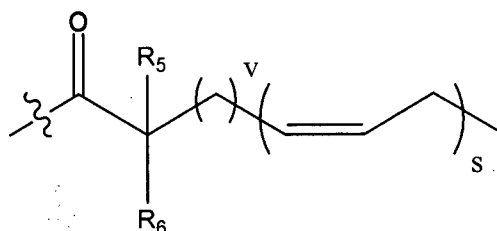


y s es 6. In algunas realizaciones, t es 1.

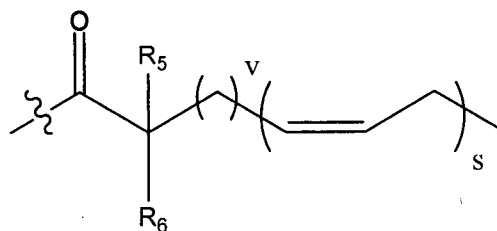
En algunas realizaciones, Z es



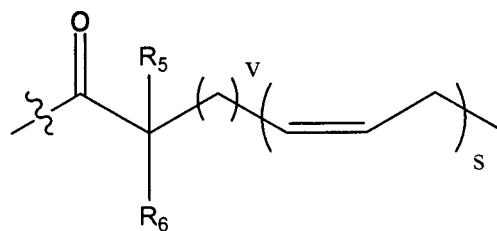
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



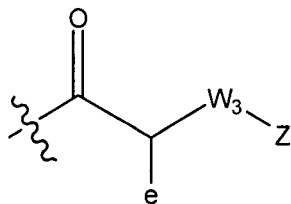
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



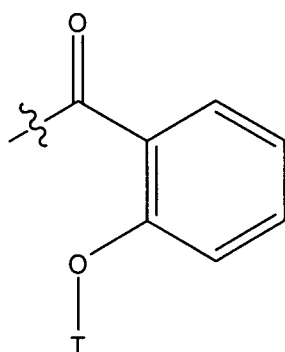
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

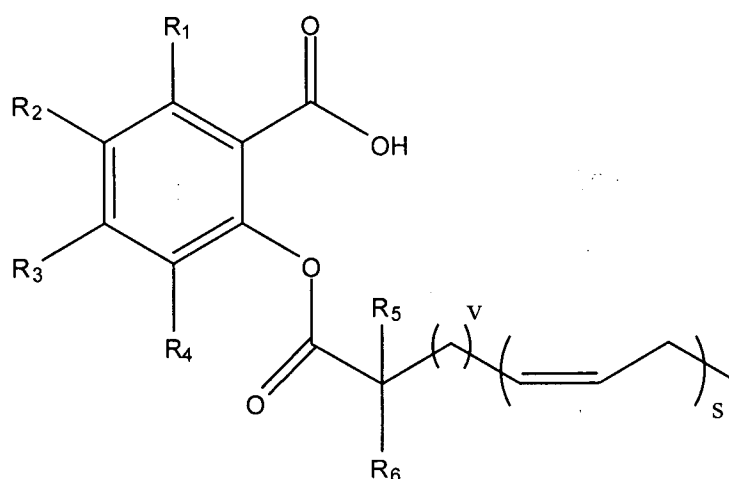


[0333] En algunas realizaciones, Q es



[0334] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

r es 2 o 3;

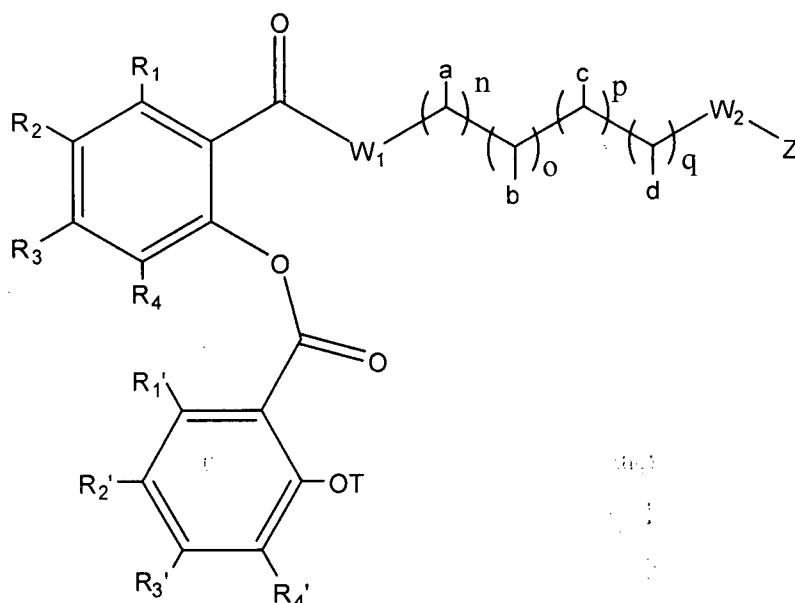
s es 5 o 6;

cada v es 1 o 2; y

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

[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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

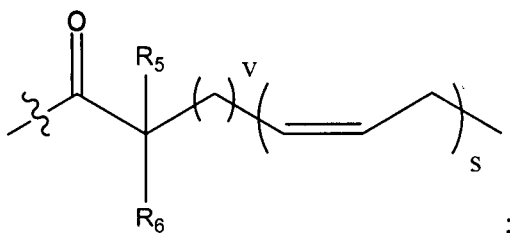
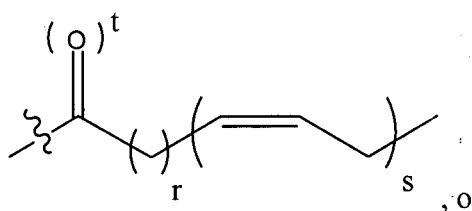
a y c son, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

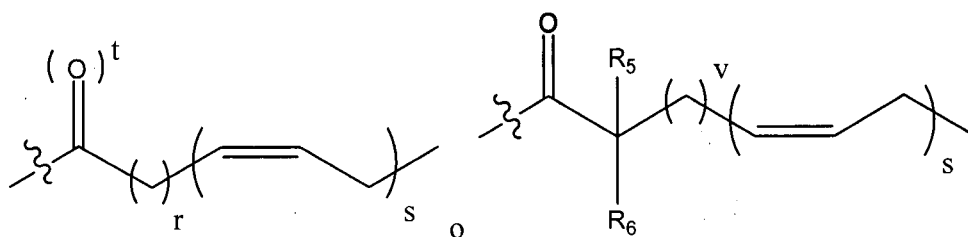
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



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;

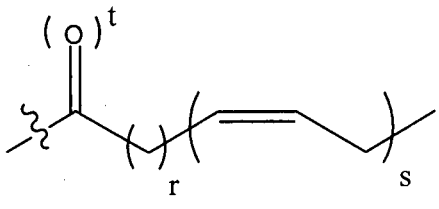
cada t es de manera independiente 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

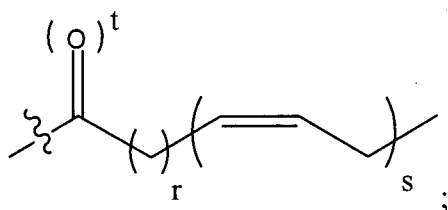
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, $-OH$, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -bencilo, $-OC(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_3 alqueno, $-C_1$ - C_3 alquino, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_3 alquilo), $-N(C_1$ -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

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

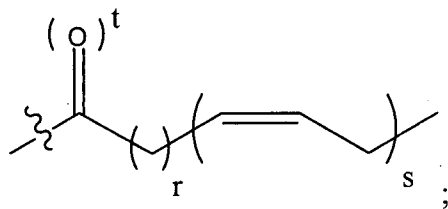
[0338] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F . En otras realizaciones, R_3 es Cl o F . En algunas realizaciones, W_1 es O . En algunas realizaciones, W_2 es O . En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; en algunas realizaciones, b es $O-Z$, Z es



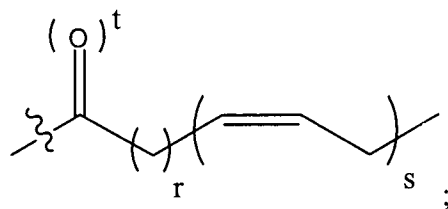
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



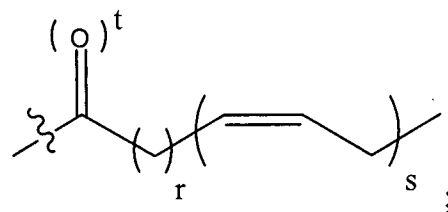
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



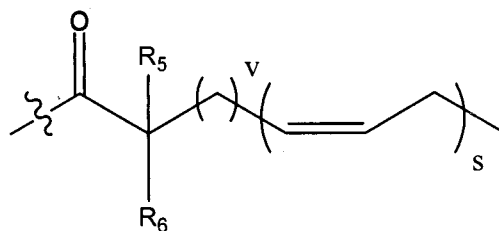
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



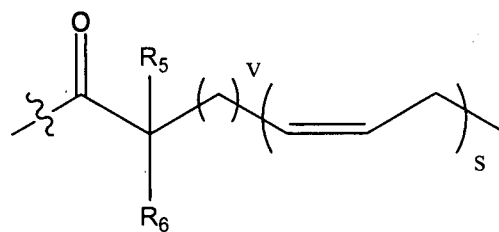
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



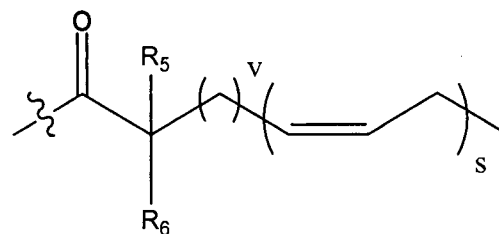
y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Z es



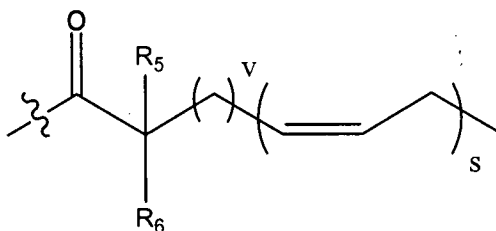
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

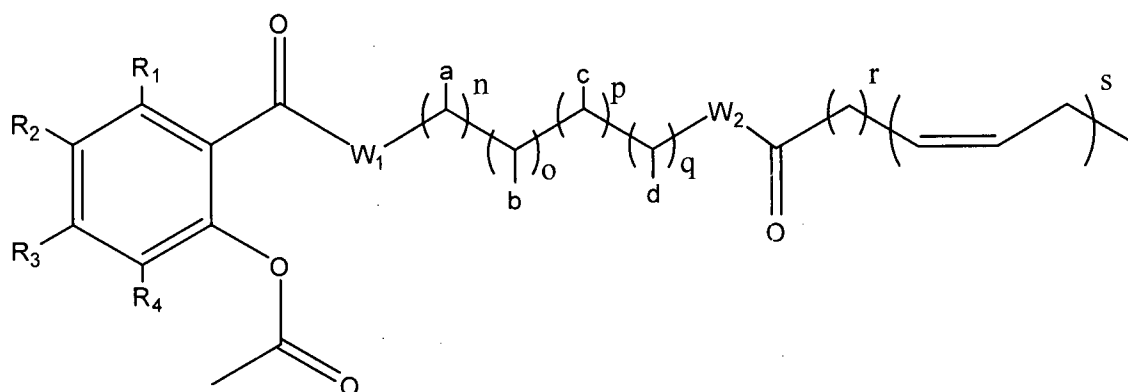


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno, de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son cada uno, de manera independiente, nulo, O o NH, o cuando ambos W₁ y W₂ son NH, entonces ambos W₁ y W₂ pueden ser tomados juntos para formar una porción piperidina;

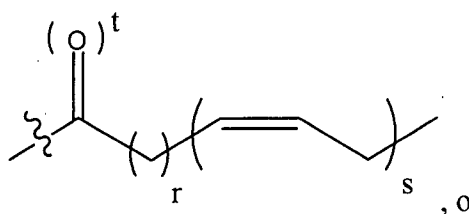
a y c son cada una, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

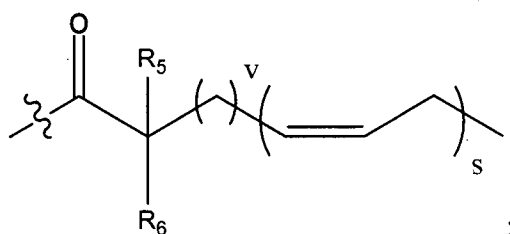
b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

d es H o C(O)OH;

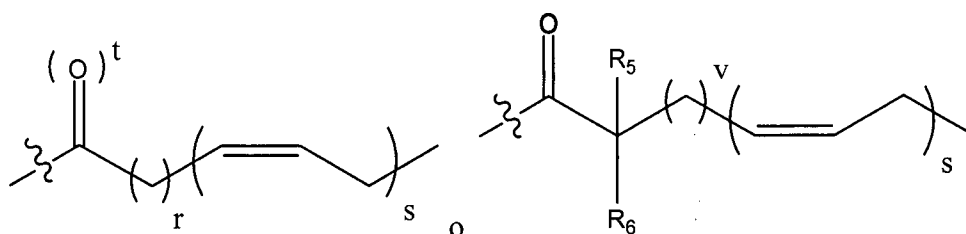
n, o, p y q son, cada una de manera independiente, 0 o 1;

cada Z es H,





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



en el compuesto;

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

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

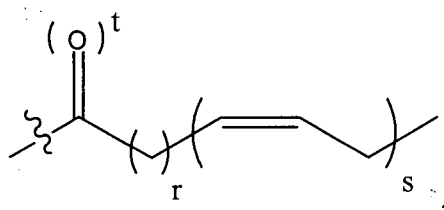
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2; y

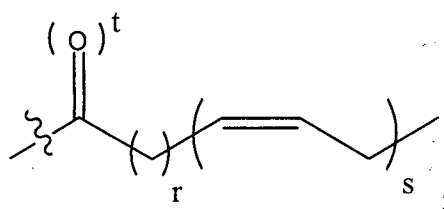
R_5 y R_6 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, $-OH$, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -bencilo, $-OC(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_3 alqueno, $-C_1$ - C_3 alquino, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_3 alquilo), $-N(C_1$ -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

[0340] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F . En otras realizaciones, R_3 es Cl o F .

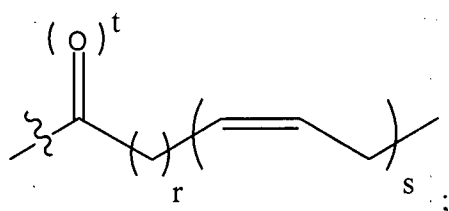
[0341] En algunas realizaciones, W_1 es O . En algunas realizaciones, W_2 es O . En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente H , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; en algunas realizaciones, b es $O-Z$, Z es



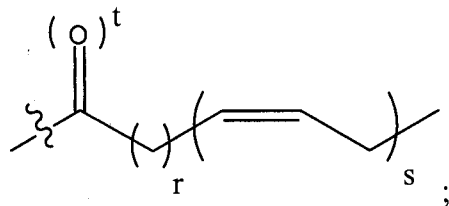
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



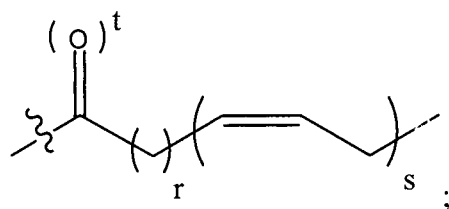
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

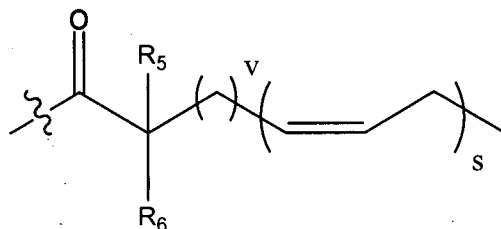


y s es 5. En algunas realizaciones, Z es

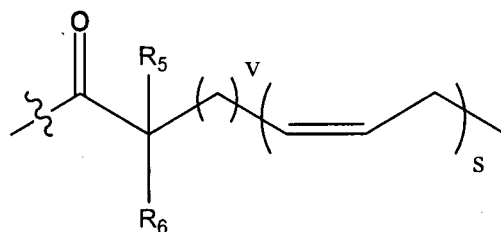


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

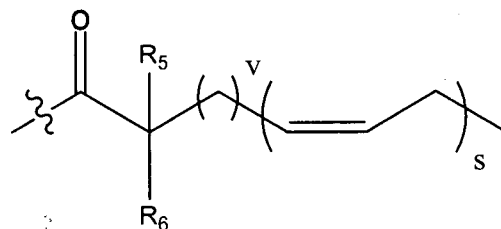
En algunas realizaciones, Z es



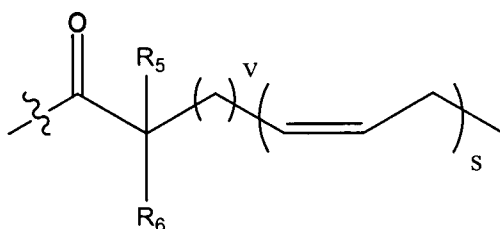
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

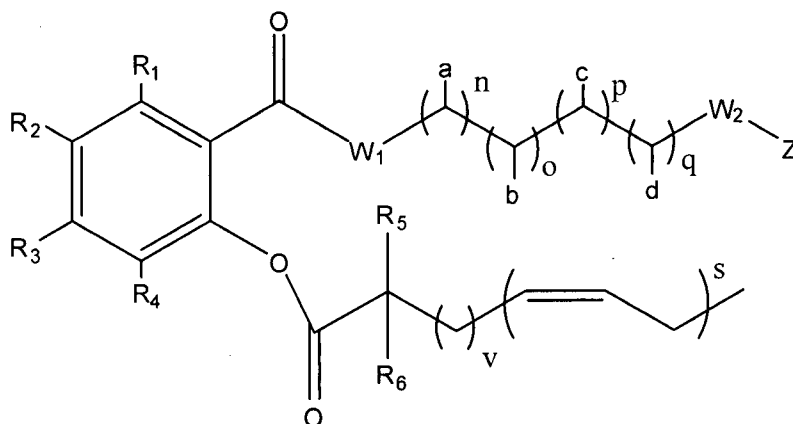


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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 , $-NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)OC_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-O-C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$ y $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

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;

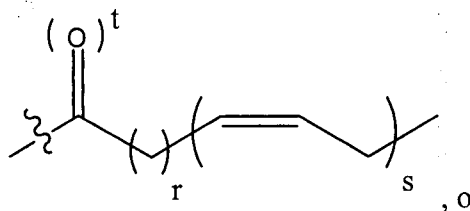
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

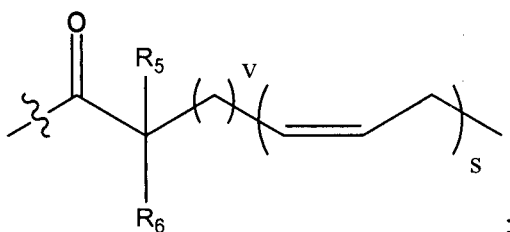
b es H, CH_3 , $C(O)OH$ o O-Z;

d es H o $C(O)OH$;

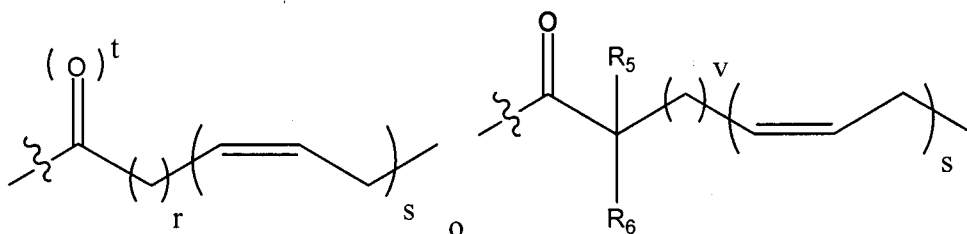
n, o, p y q son cada uno, de manera independiente, 0 o 1;

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;

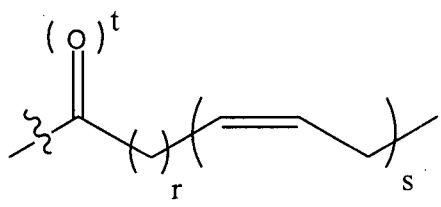
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

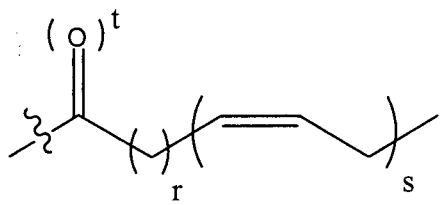
cada v es 1 o 2; y

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, - $S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo.

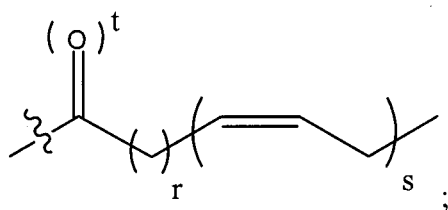
[0343] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , - OCH_3 , - OCH_2CH_3 o $C(O)OH$; en algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



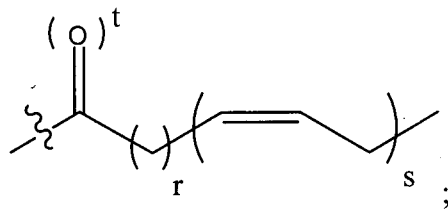
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



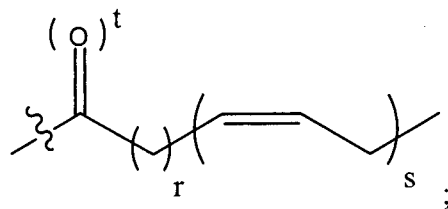
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



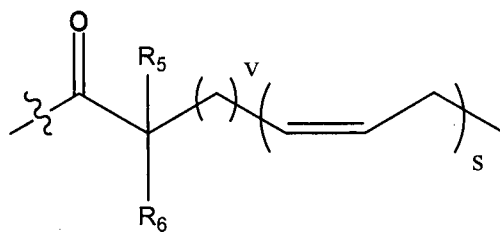
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



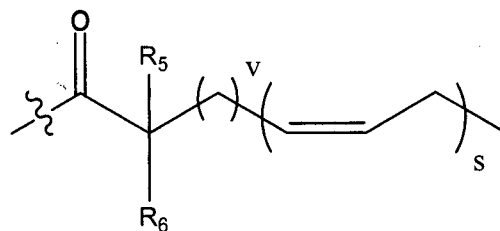
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



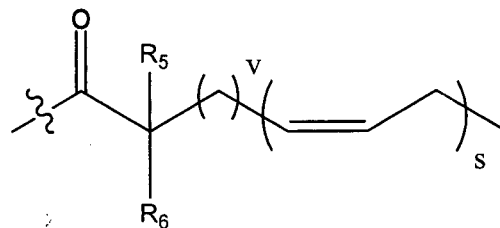
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



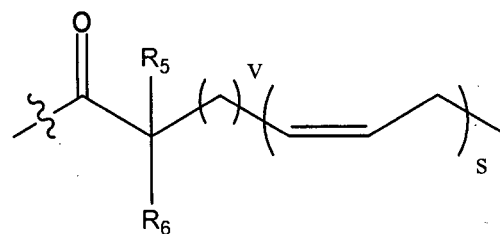
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

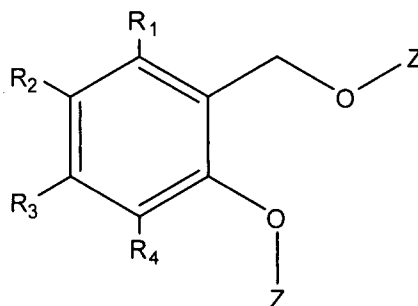


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, T es Z.

[0344] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula Ie'**:



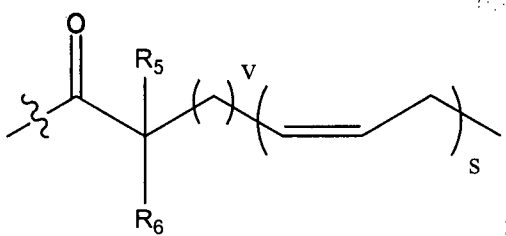
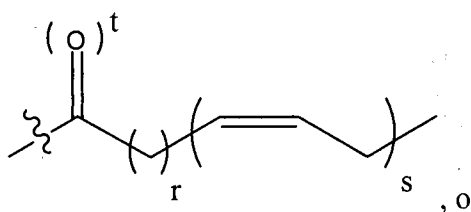
Fórmula Ie'

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

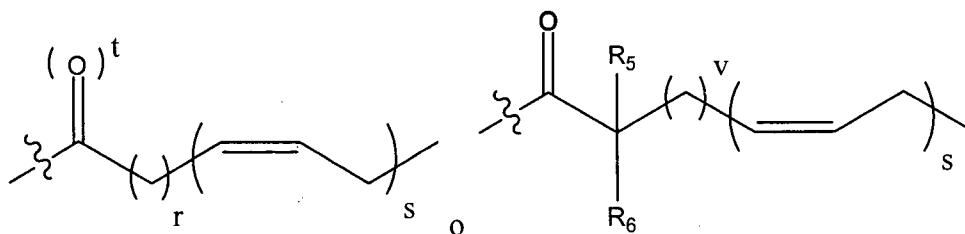
en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

cada Z es, de manera independiente, H, -C(O)CH₃,



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



en el compuesto;

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

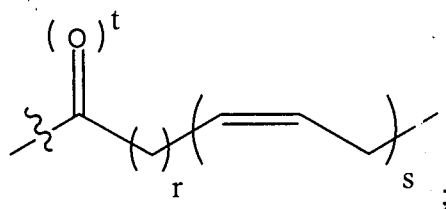
cada s es, de manera independiente, 5 o 6; y

cada t es, de manera independiente, 0 o 1

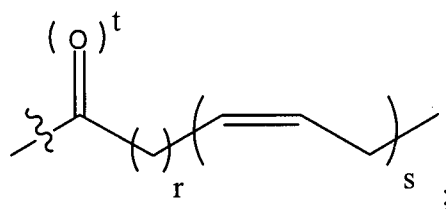
cada v es 1 o 2; y

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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo.

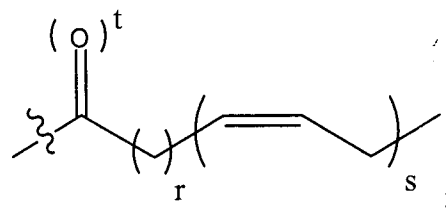
[0345] En algunas realizaciones, R_2 es Cl o F. En otras realizaciones, R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones, Z es



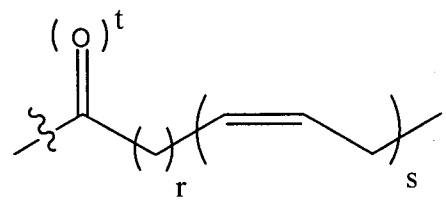
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



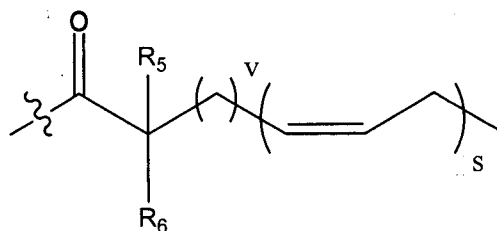
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



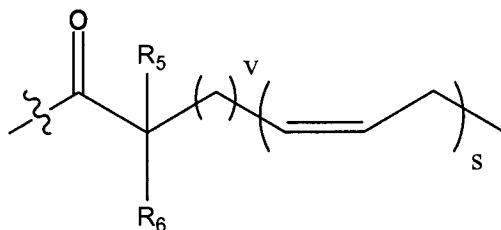
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



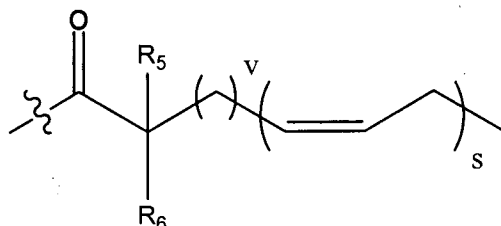
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



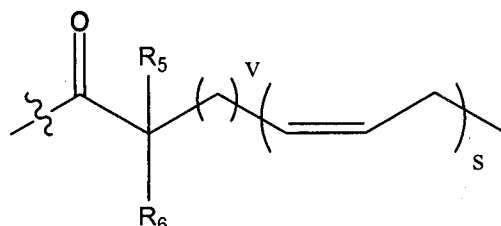
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, Z es

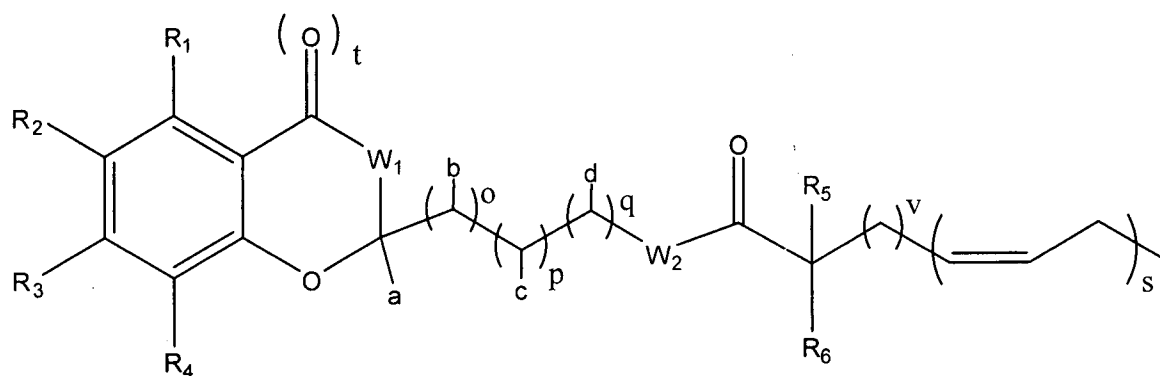


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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

R₁, R₂, R₃ y R₄ son, cada uno de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W₁ es O o NH;

W₂ es nulo, O o NH;

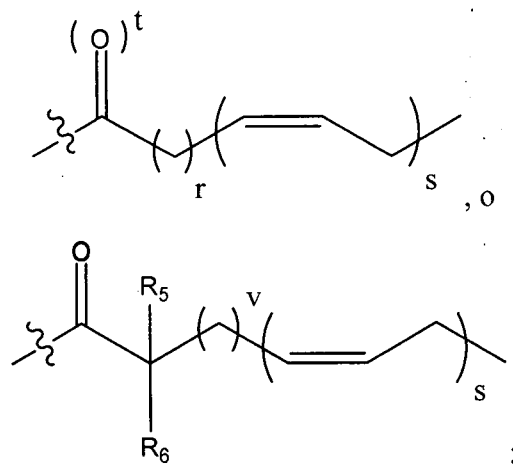
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

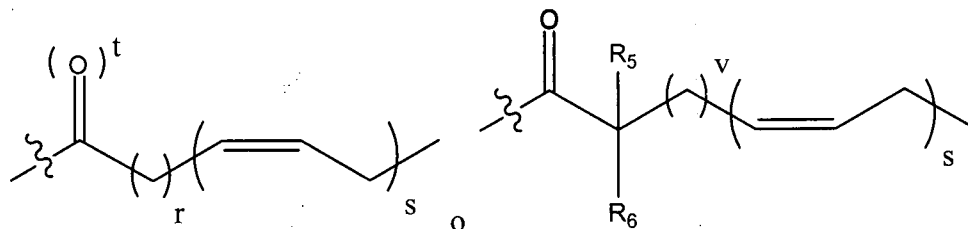
d es H o C(O)OH;

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;

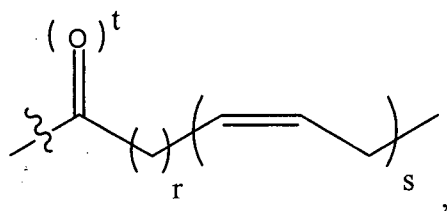
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

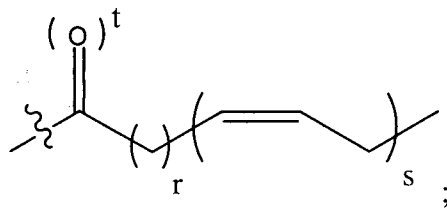
cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

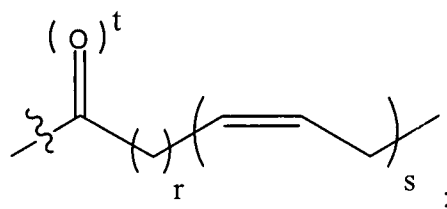
[0347] En algunas realizaciones, R₂ es Cl o F. En otras realizaciones, R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₂ es O. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -O CH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



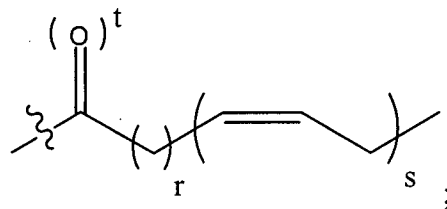
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



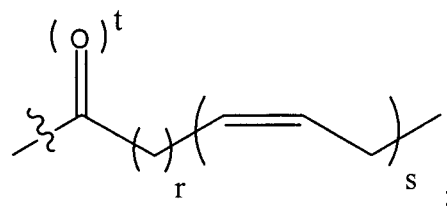
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



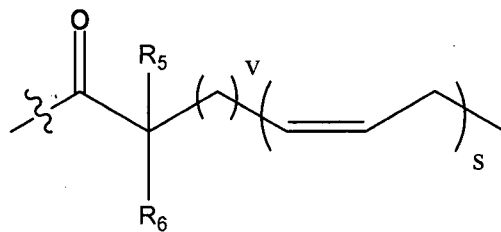
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



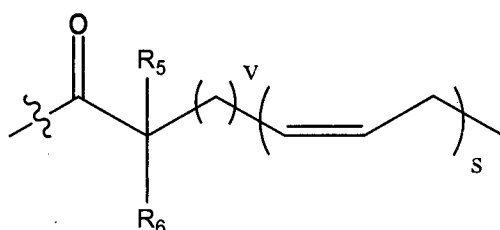
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



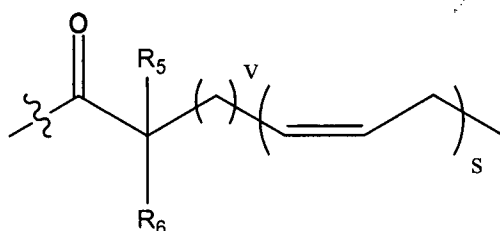
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



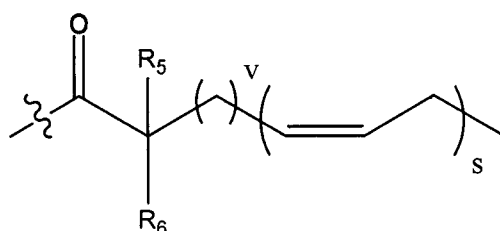
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

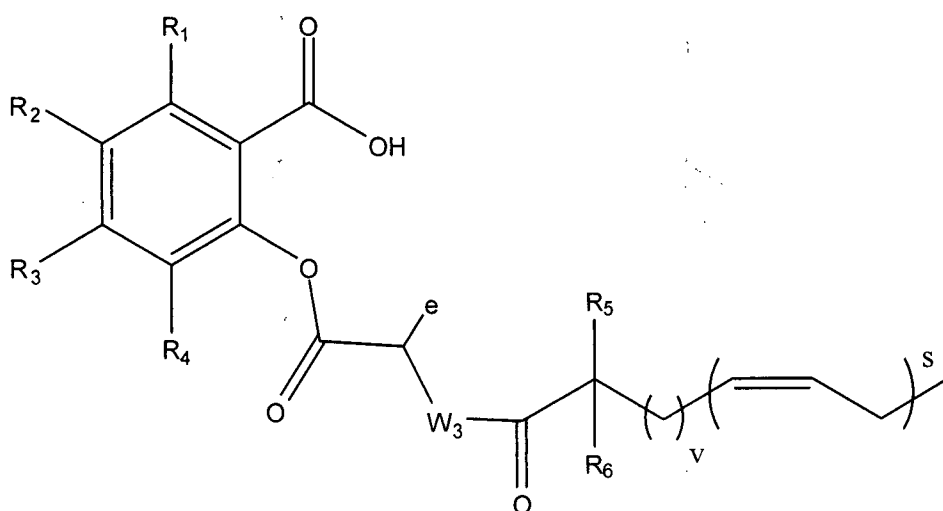


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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

R₁, R₂, R₃ y R₄ son, cada una de manera independiente, seleccionados del grupo que consiste en H, Cl, F, CN, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -C(O)H, -C(O)C₁-C₃ alquilo, -C(O)OC₁-C₃ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₃ alquilo), -C(O)N(C₁-C₃ alquilo)₂, -C₁-C₃ alquilo, -O-C₁-C₃ alquilo, -S(O)C₁-C₃ alquilo y -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

W_3 es nulo, O o NH;

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

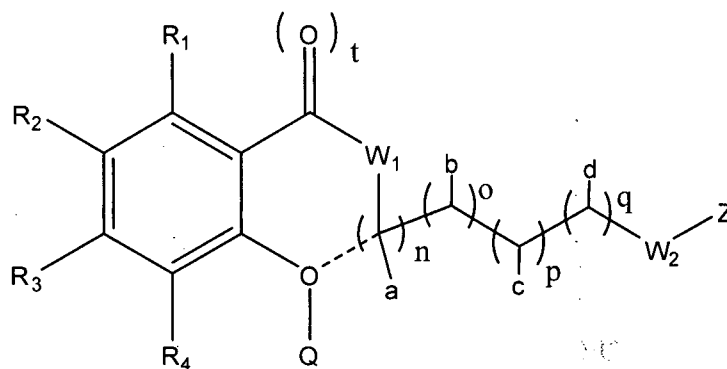
cada v es 1 o 2;

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) $_2$ C_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) $_2$ 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;

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

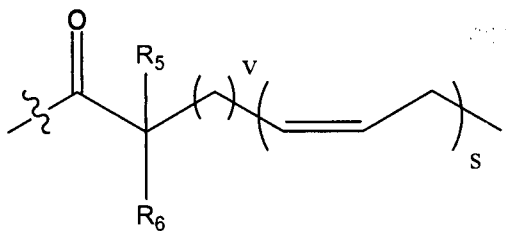
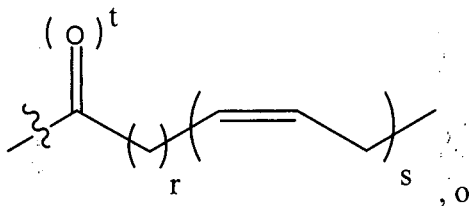
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , -O CH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH;

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

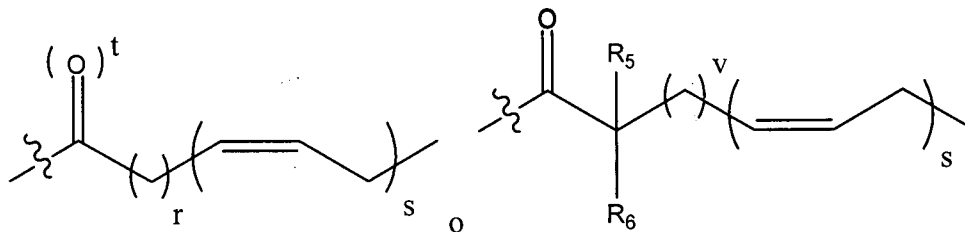
d es H o C(O)OH;

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 7;

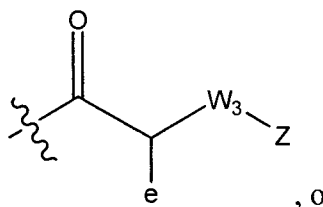
cada s es 3;

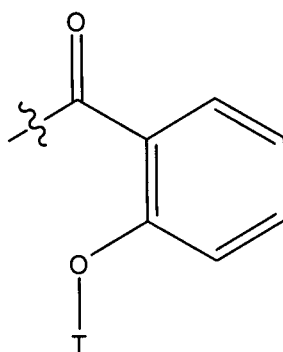
cada t es, de manera independiente, 0 o 1;

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

Q es nulo, H, C(O)CH₃, Z,





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

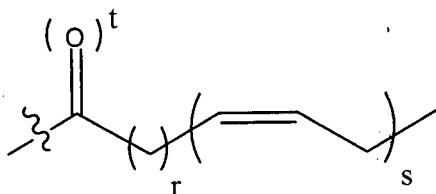
T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[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.

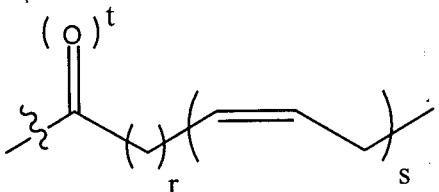
[0352] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

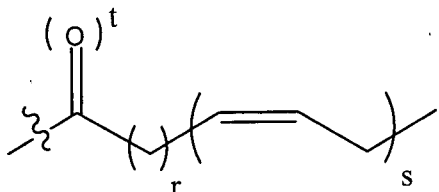
[0354] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , - OCH_3 , - OCH_2CH_3 o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



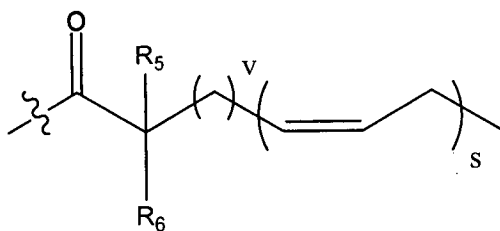
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



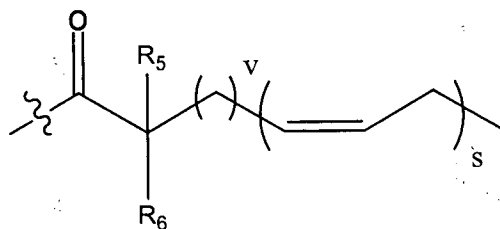
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



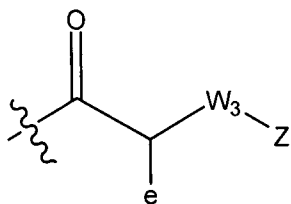
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



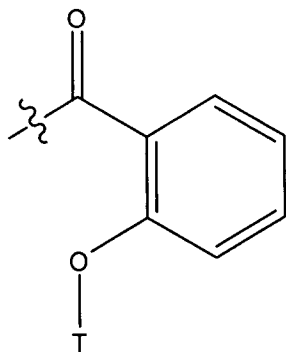
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

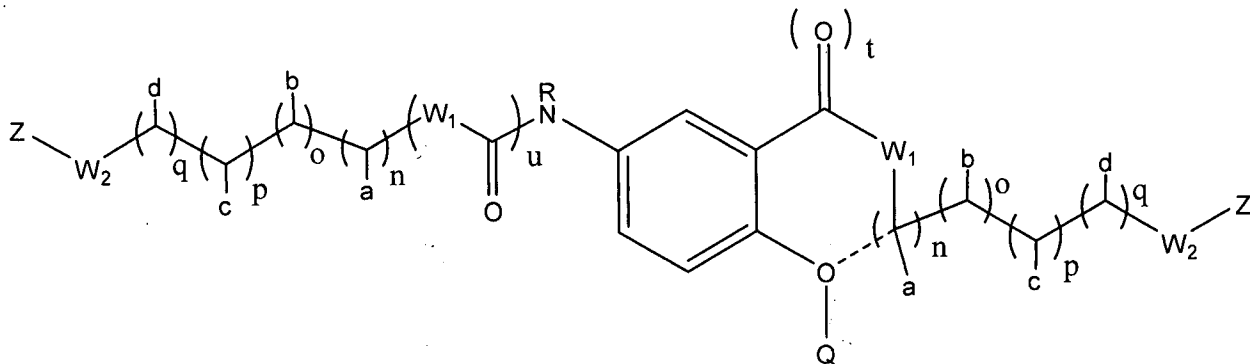


[0355] En algunas realizaciones, Q es



[0356] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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;

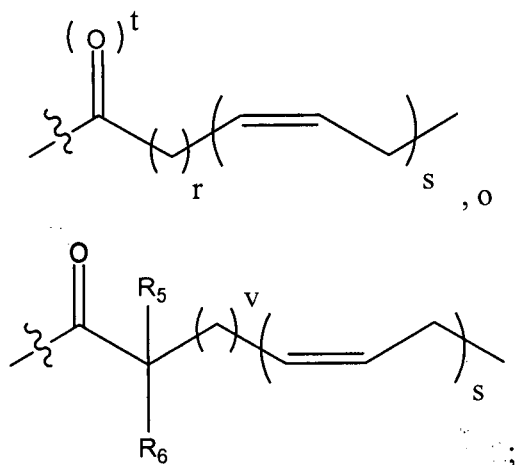
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

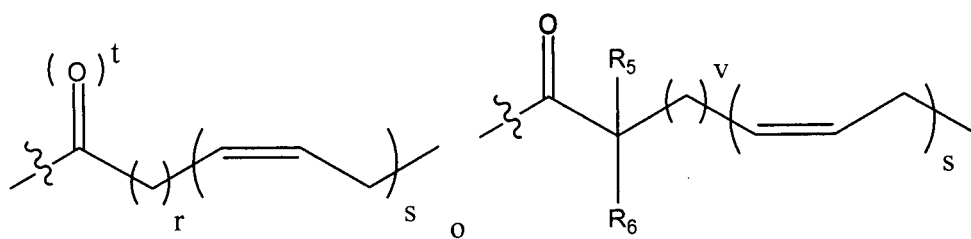
cada d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



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;

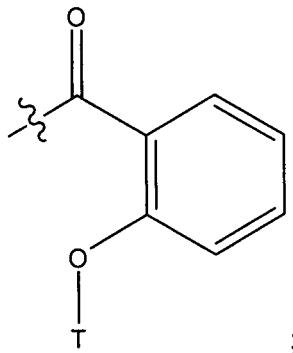
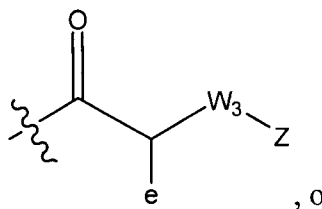
cada R_5 y R_6 son, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, -OH, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, $-OC(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_3 alqueno, $-C_1$ - C_3 alquino, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_3 alquilo), $-N(C_1$ - C_3 alquilo)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

alquilo), $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ alquilo})_2$, $-SH$, $-S(C_1-C_3 \text{ alquilo})$, $-S(O)C_1-C_3 \text{ alquilo}$, $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ alquilo}$;

u es 0 o 1;

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

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



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 $C_1-C_3 \text{ alquilo}$; y

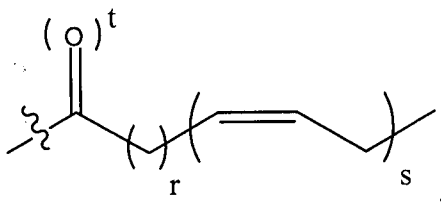
T es H, $C(O)CH_3$ o Z.

[0358] En algunas realizaciones, W_1 es O. En algunas realizaciones, W_2 es O.

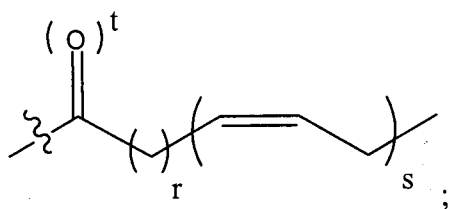
[0359] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un $C_1-C_6 \text{ alquilo}$. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[0360] En algunas realizaciones, W_2 es N. En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un $C_1-C_6 \text{ alquilo}$. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

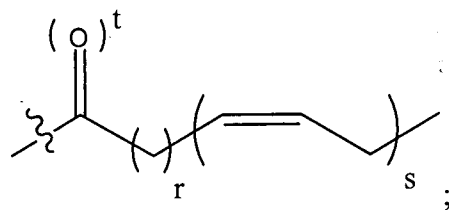
[0361] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



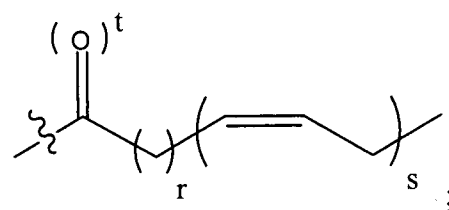
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



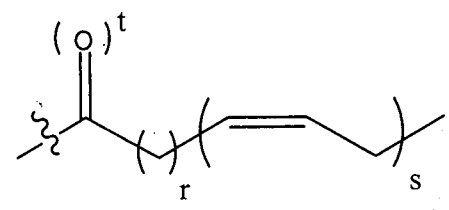
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



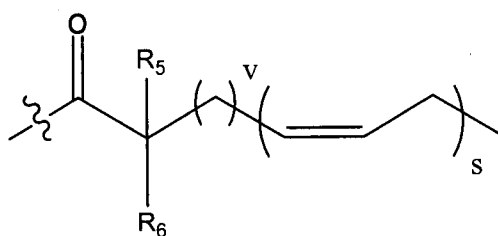
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



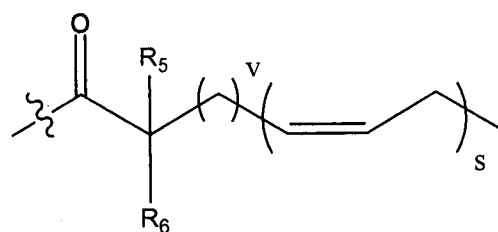
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



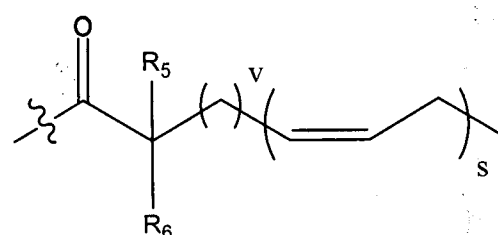
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



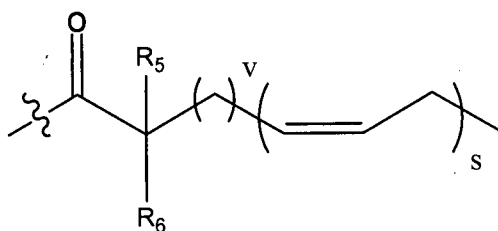
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



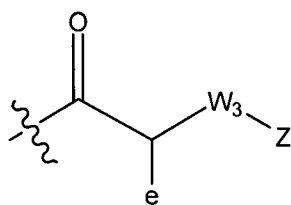
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



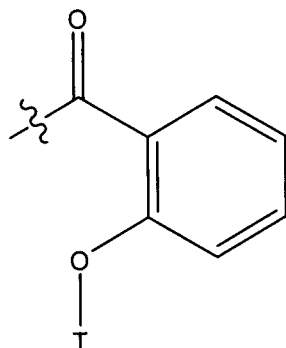
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es

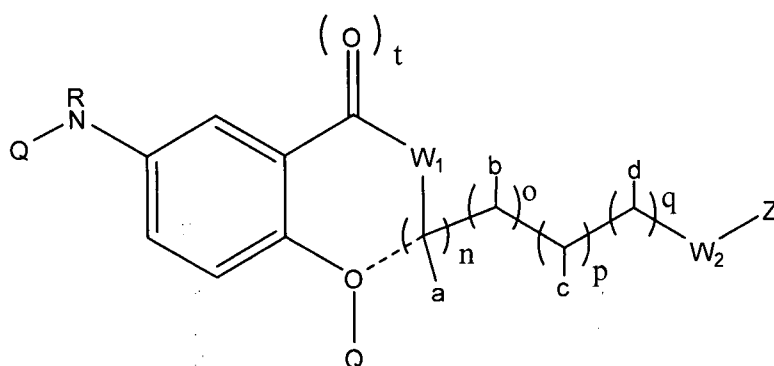


[0362] En algunas realizaciones, Q es



[0363] En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es C(O)CH₃. 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, pródrogas, 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;

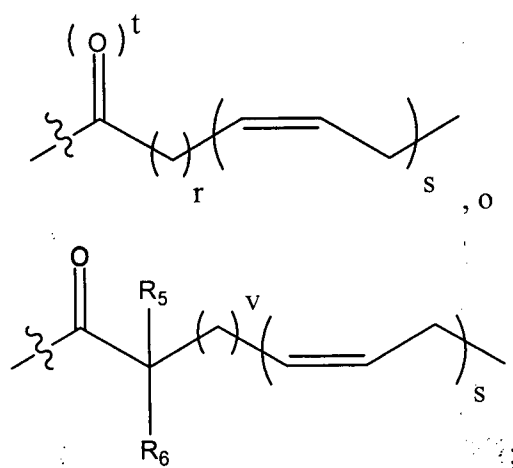
cada a y c son, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

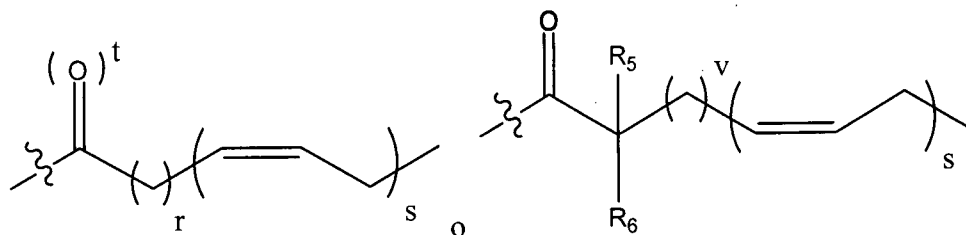
cada d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



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;

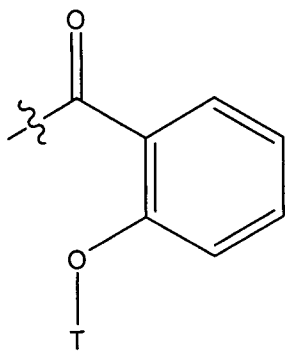
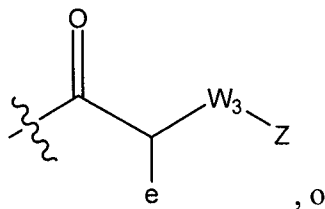
cada v es 1 o 2;

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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo;

u es 0 o 1;

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

Q es nulo, C(O)CH₃, Z,



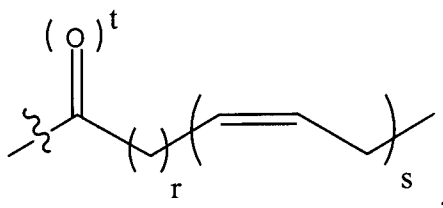
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

W₃ es nulo, -O- o -N(R)-;

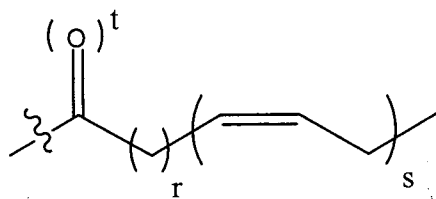
R es H o C₁-C₃ alquilo; y

T es H, C(O)CH₃ o Z.

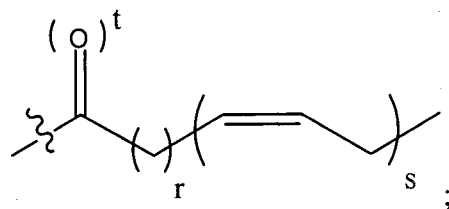
[0365] En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₂ es O. En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



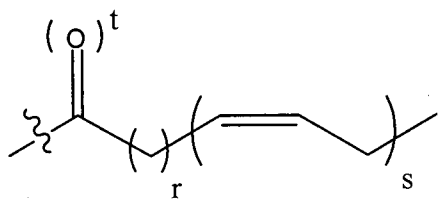
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



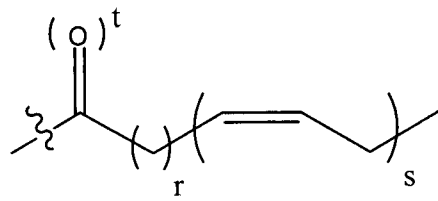
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



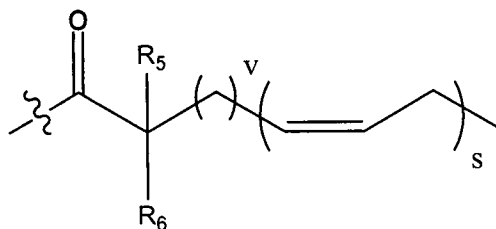
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



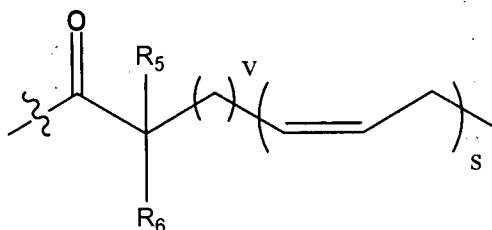
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



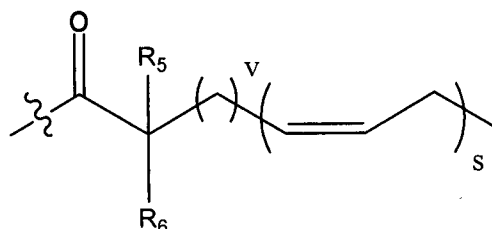
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



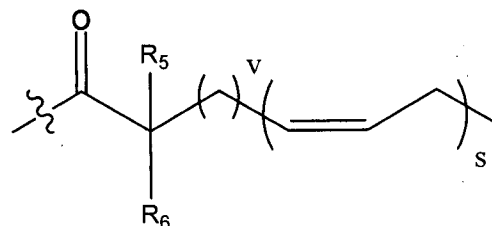
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



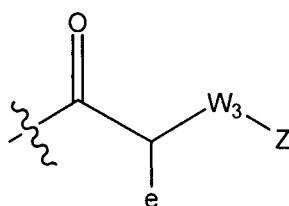
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

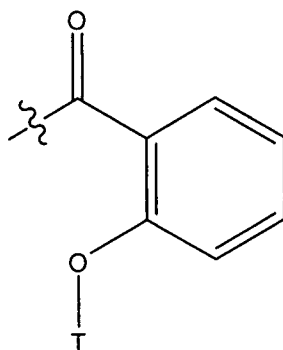


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



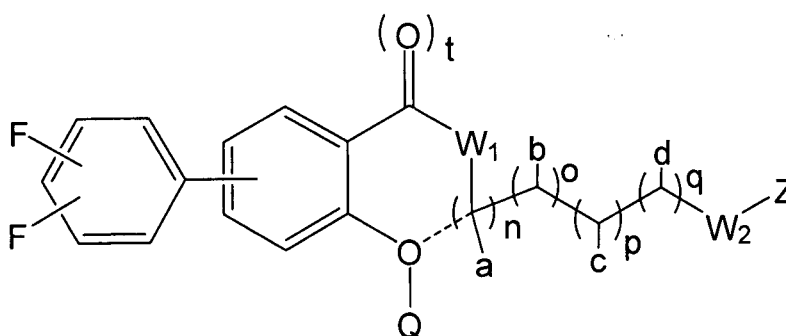
[0366] En algunas realizaciones, W_3 es O. En otras realizaciones, W_3 es N(R). En realizaciones adicionales, W_3 es NH. En algunas realizaciones, e es una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural. En algunas realizaciones, e es H.

[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;

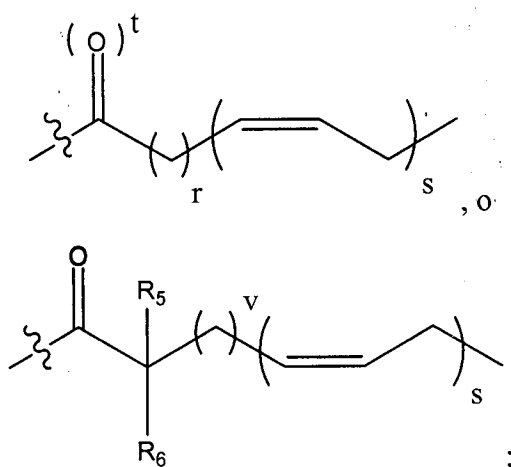
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

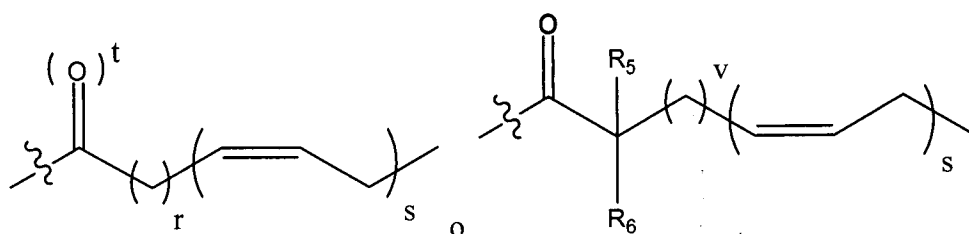
d es H o $C(O)OH$;

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

cada Z es H,



con la condición que se encuentre, por lo menos, uno de



en el compuesto;

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

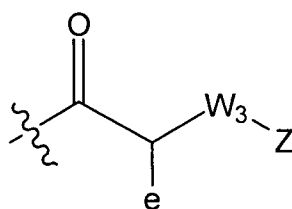
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH₃, Z, o



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

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

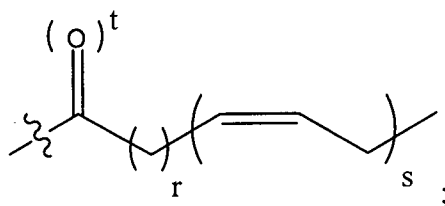
R es H o C₁-C₃ alquilo.

[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.

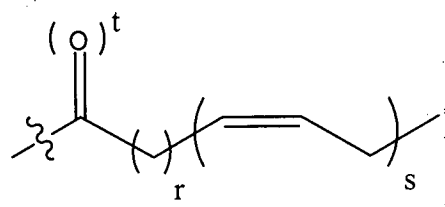
[0371] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con un C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

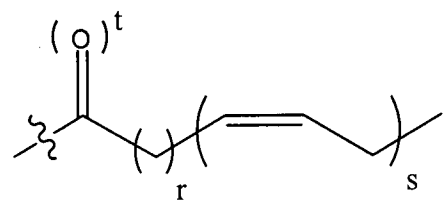
[0373] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



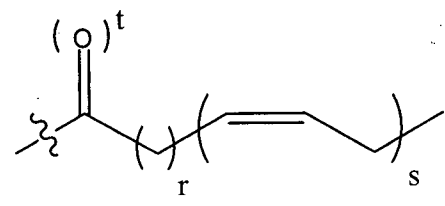
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



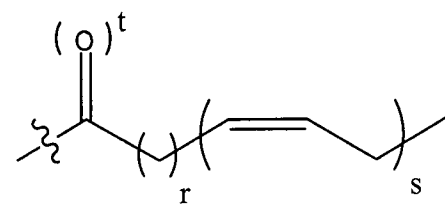
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



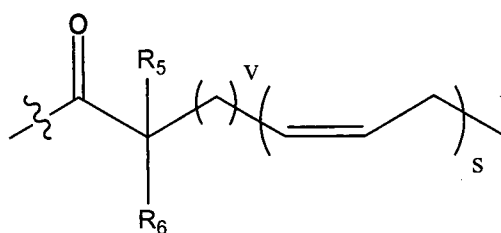
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



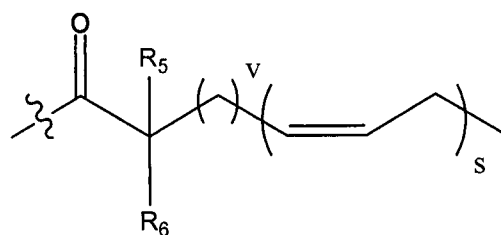
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



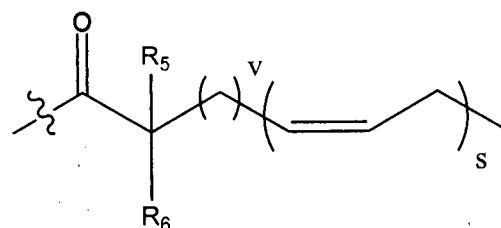
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



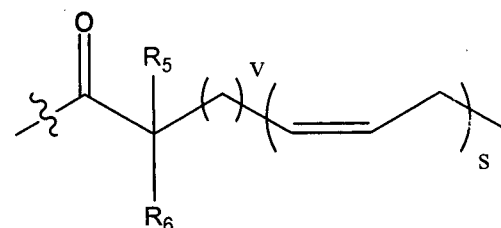
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



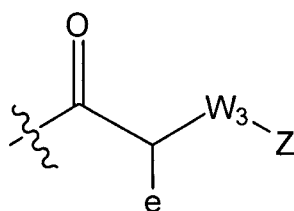
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

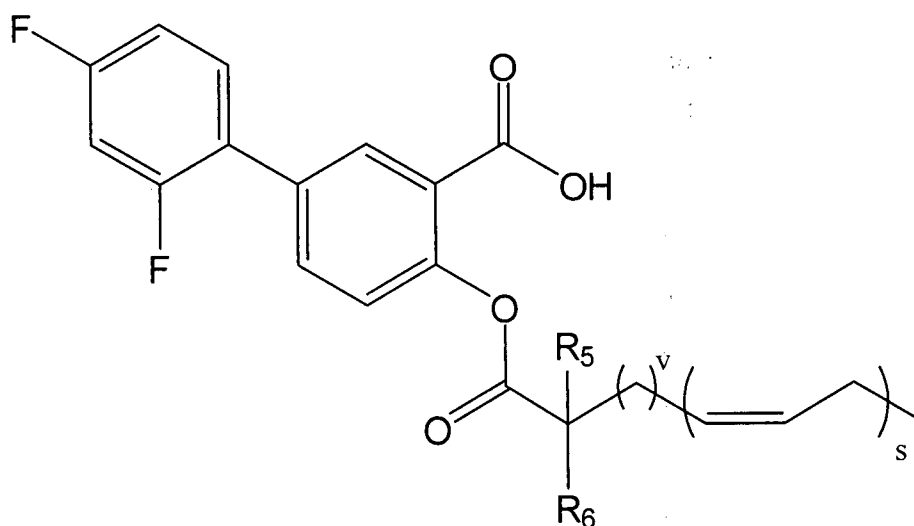


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ -NH-. En algunas realizaciones, W₃ 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

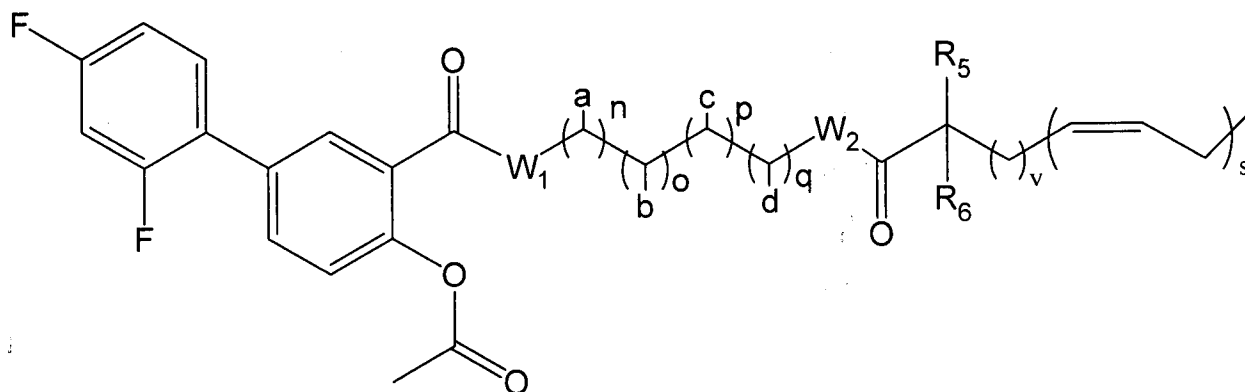
v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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;

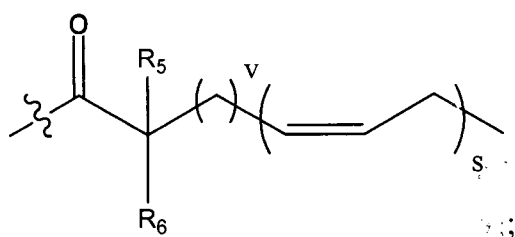
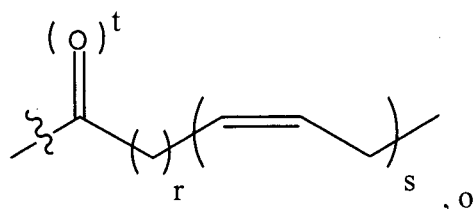
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

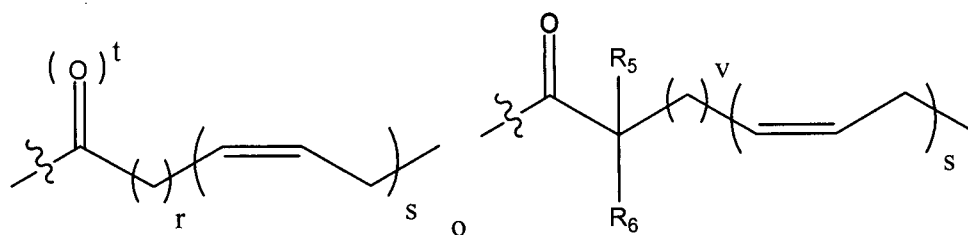
d es H o $C(O)OH$;

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;

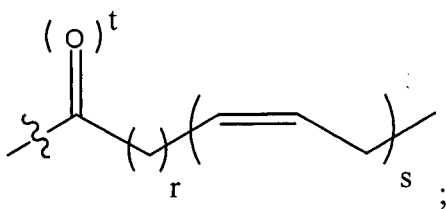
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

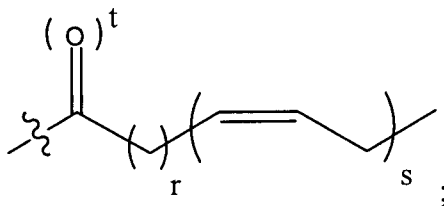
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, $-OH$, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -bencilo, $-OC(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_3 alqueno, $-C_1$ - C_3 alquino, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_3 alquilo), $-N(C_1$ -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

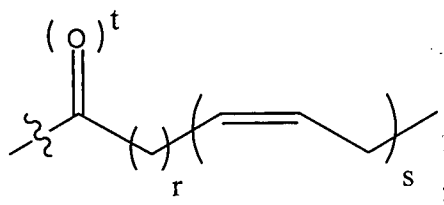


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

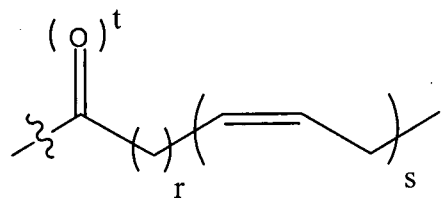
[0379] En algunas realizaciones, Z es



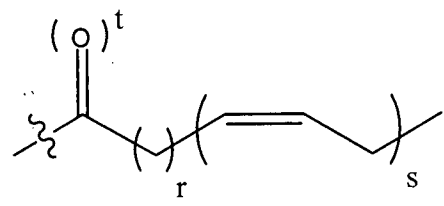
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



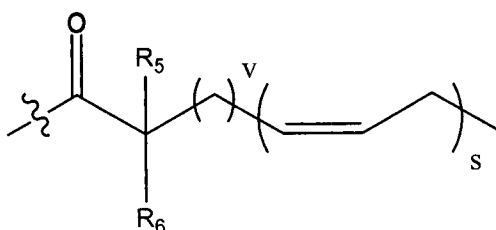
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



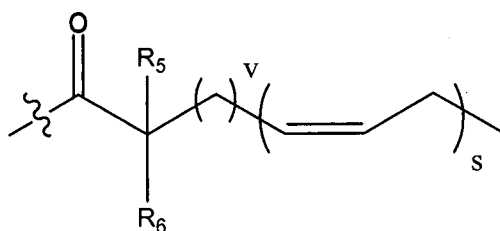
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



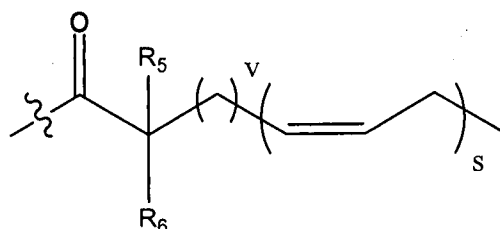
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



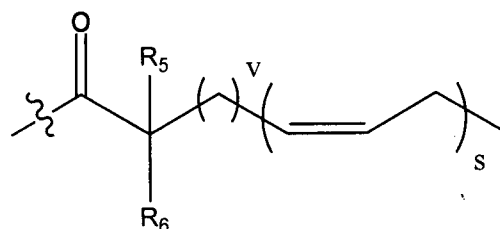
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

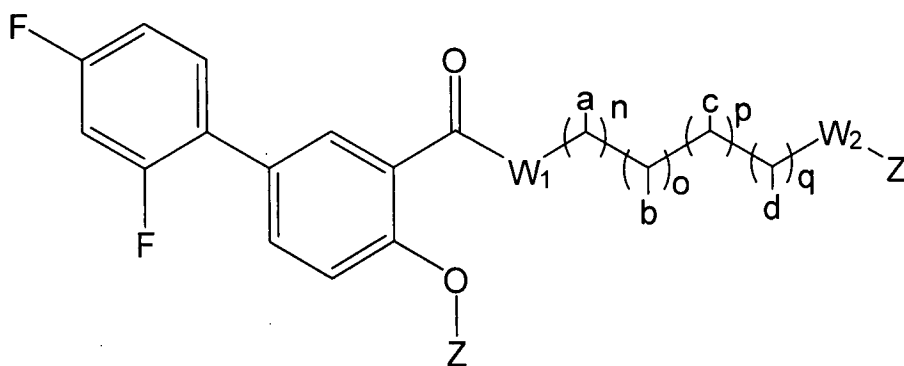


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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

W₁ y W₂ son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

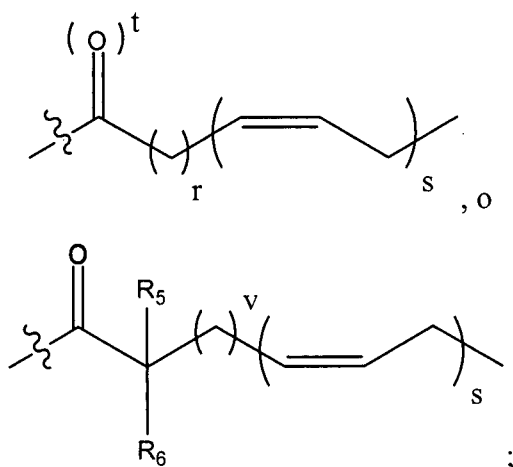
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

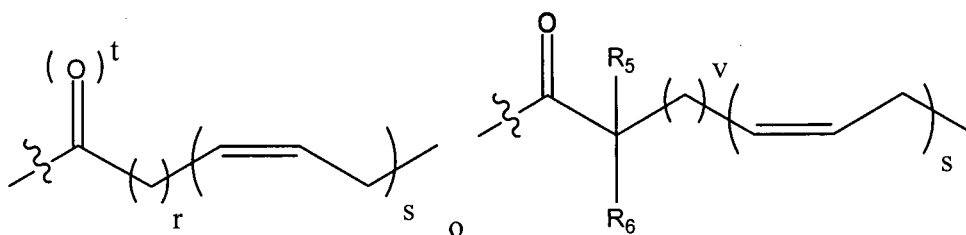
d es H o C(O)OH;

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

cada Z es nulo, H,



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



en el compuesto;

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

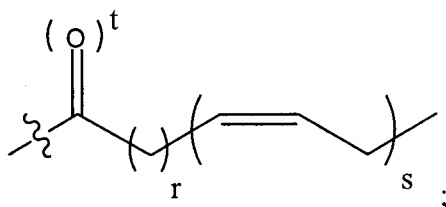
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

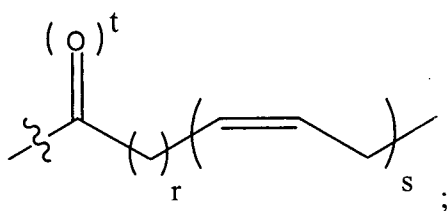
cada v es 1 o 2;

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.

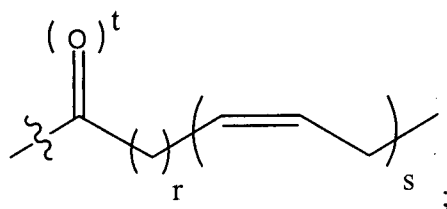
[0381] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , - OCH_3 , -O CH_2CH_3 o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



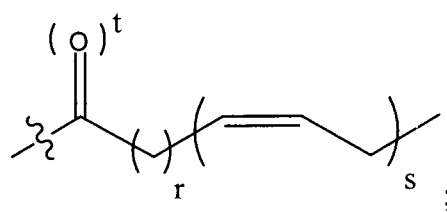
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



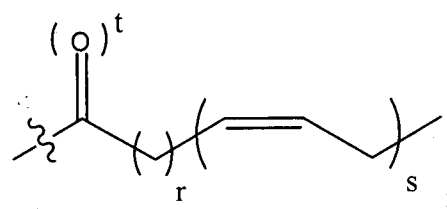
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



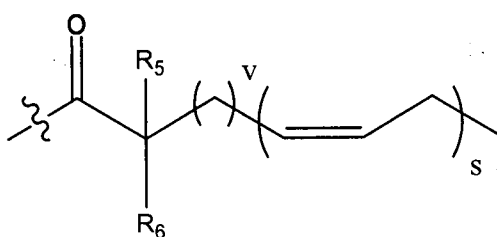
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



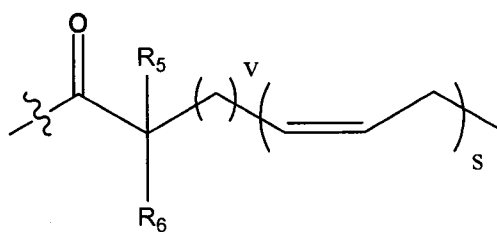
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



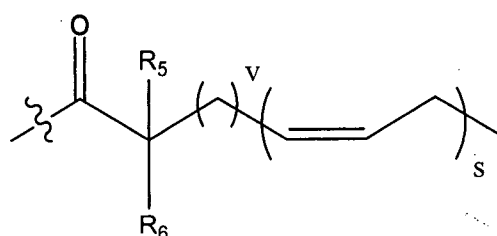
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



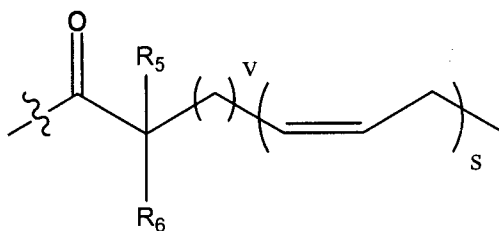
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

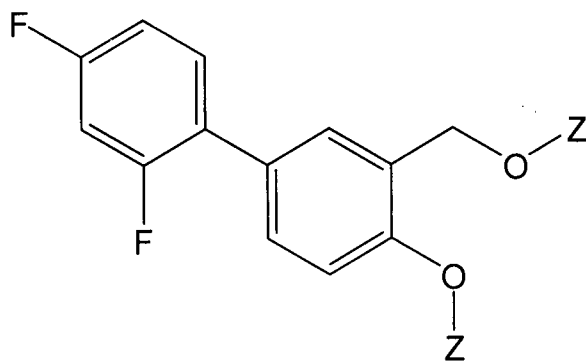


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0382] En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IVd'**:

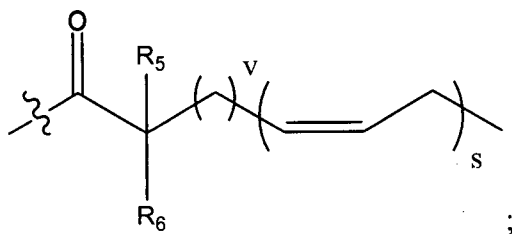
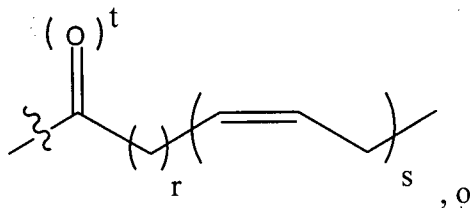


Fórmula IVd'

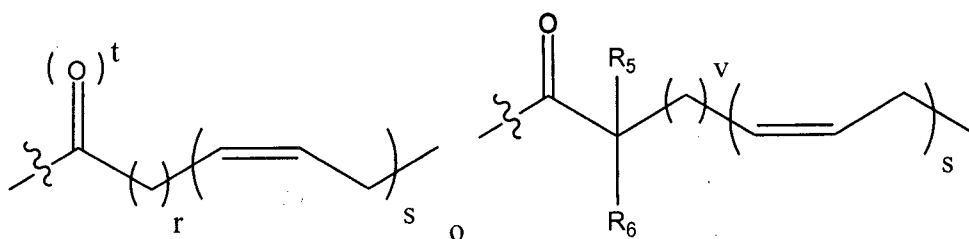
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

cada Z es nulo, H,



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



en el compuesto;

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

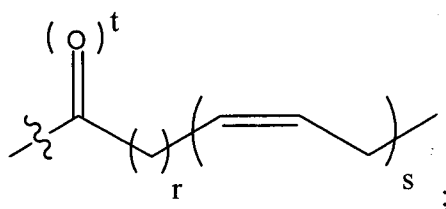
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

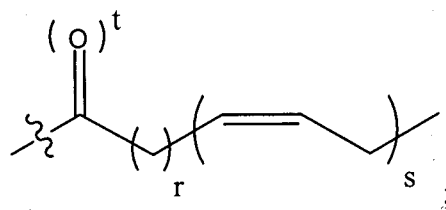
cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

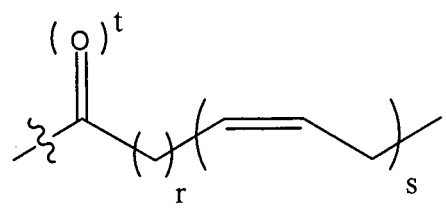
[0383] En algunas realizaciones, Z es



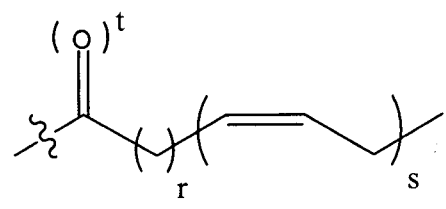
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



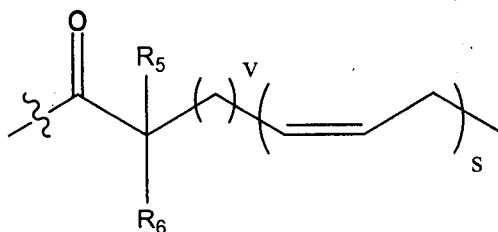
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



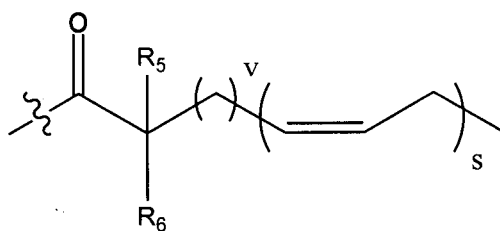
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



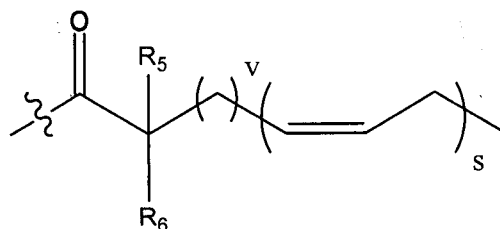
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



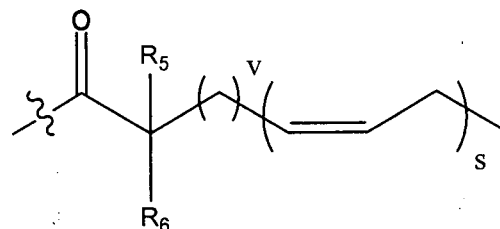
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

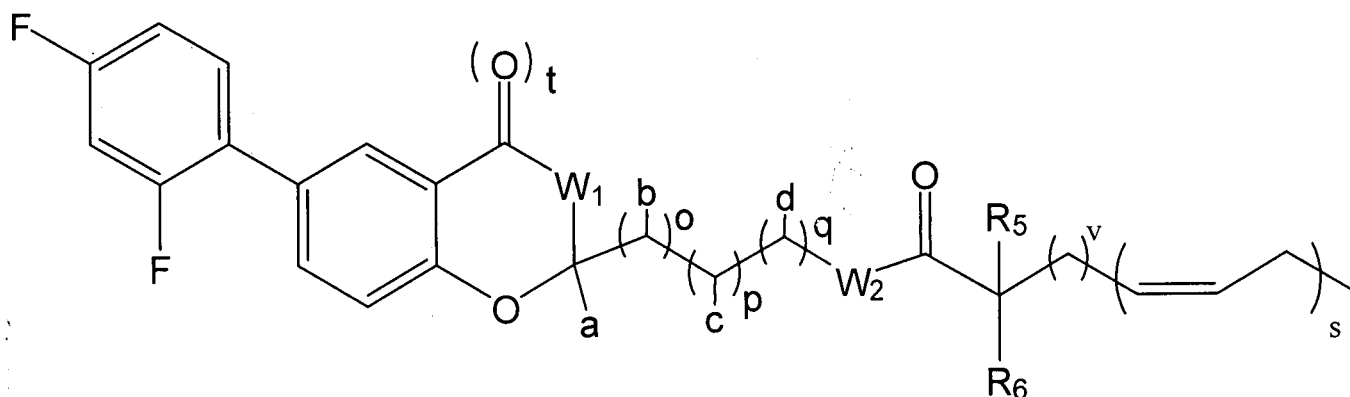


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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;

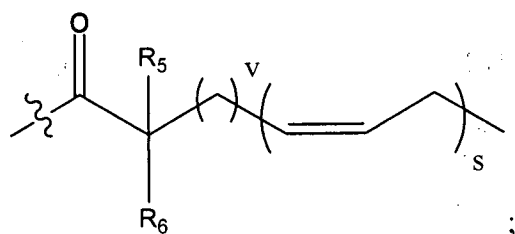
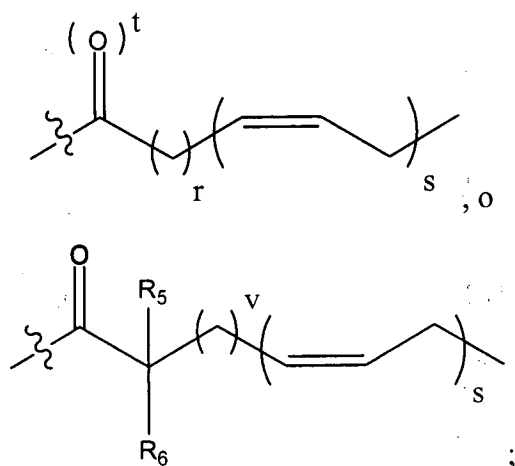
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

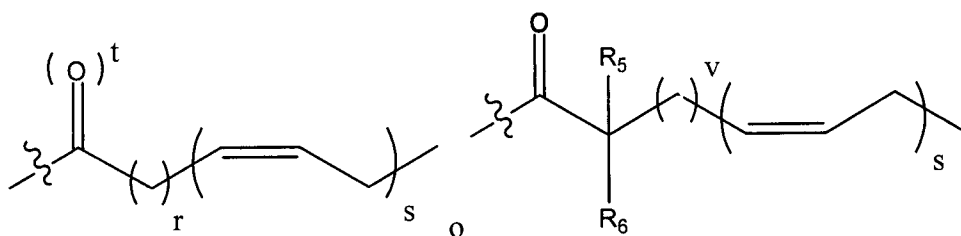
d es H o $C(O)OH$;

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;

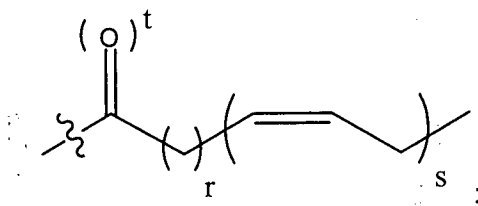
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

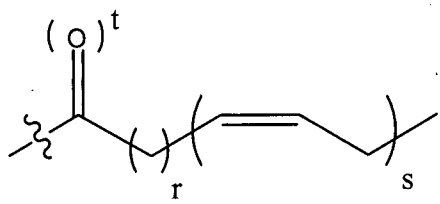
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})C_1$ - C_4 alquilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{O}$ -bencilo, $-\text{OC}(\text{O})C_1$ - C_4 alquilo, $-\text{C}_1$ - C_3 alqueno, $-\text{C}_1$ - C_3 alquino, $-\text{C}(\text{O})C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-\text{NH}(C_1$ - C_3 alquilo), $-\text{N}(C_1$ - C_3 alquilo) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})C_1$ - C_3 alquilo), $-\text{N}(\text{C}(\text{O})C_1$ - C_3 alquilo) $_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(C_1$ - C_3 alquilo), $-\text{S}(\text{O})C_1$ - C_3 alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2C_1$ - C_3 alquilo.

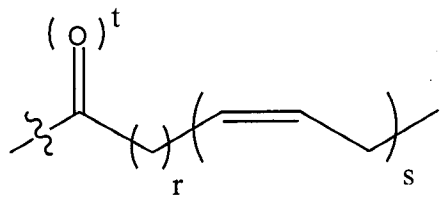
[0385] En algunas realizaciones, W_1 es O. En otras realizaciones, W_1 es NH. En algunas realizaciones, W_2 es O. En otras realizaciones, W_2 es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{C}(\text{O})\text{OH}$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



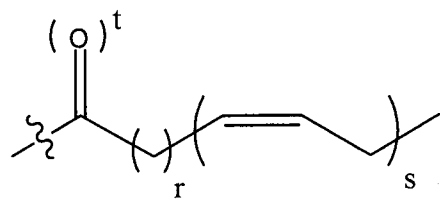
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $\text{C}(\text{O})\text{OH}$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



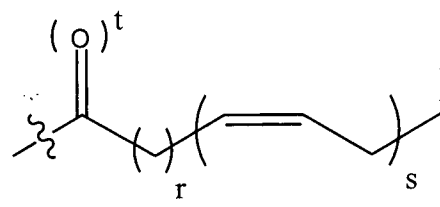
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



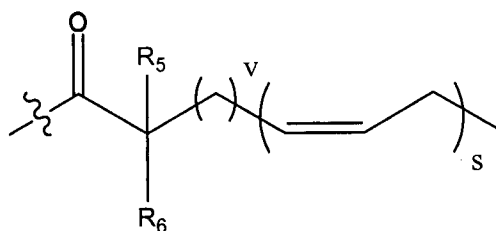
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



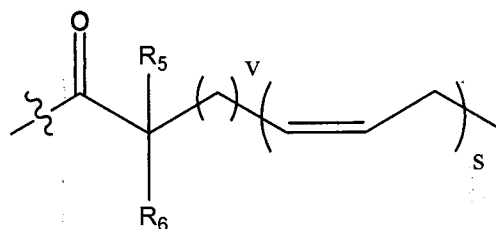
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



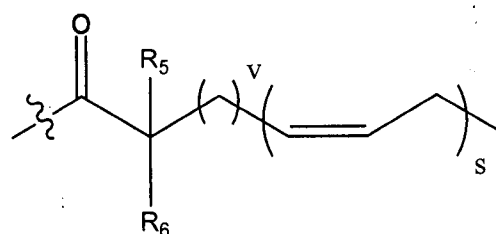
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



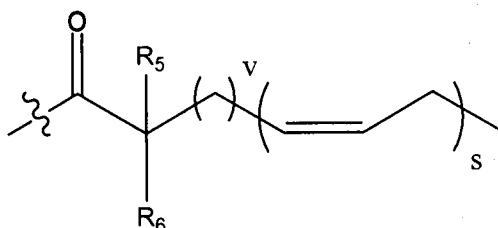
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

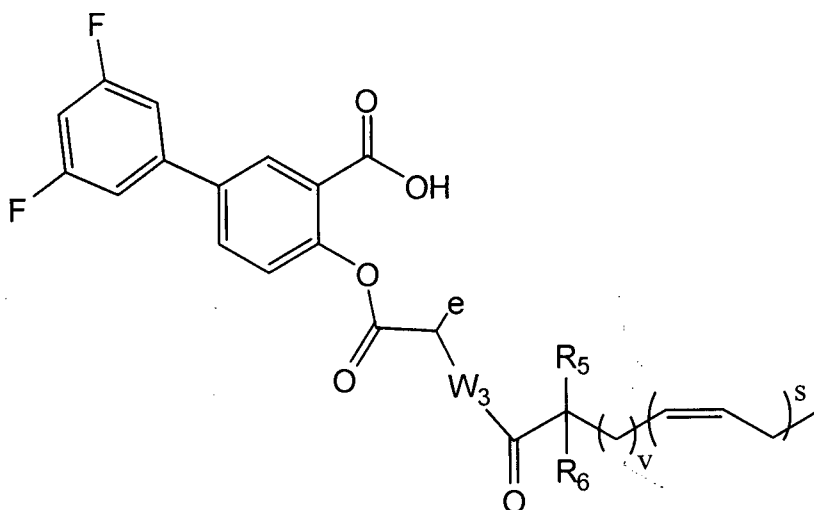


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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;

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C₁-C₃ alquilo,

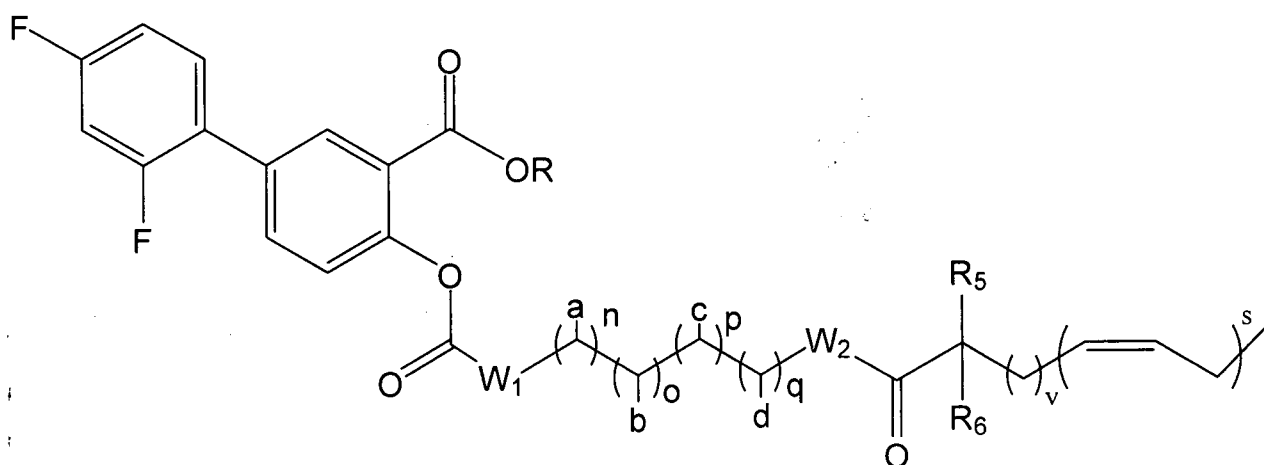
v es 1 o 2;

s es 5 o 6; y

t es 0 o 1.

[0387] En algunas realizaciones, W₃ 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, W₃ 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 C₁-C₃ alquilo;

W₁ y W₂ son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

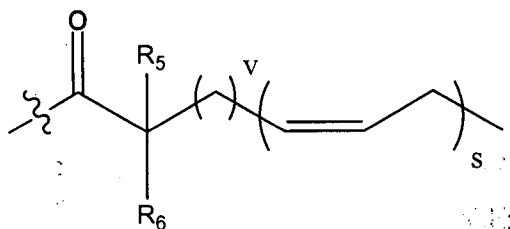
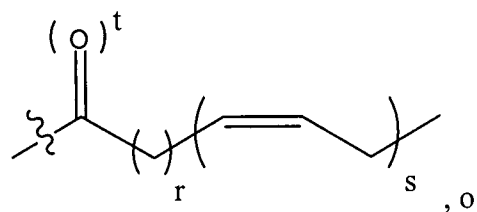
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

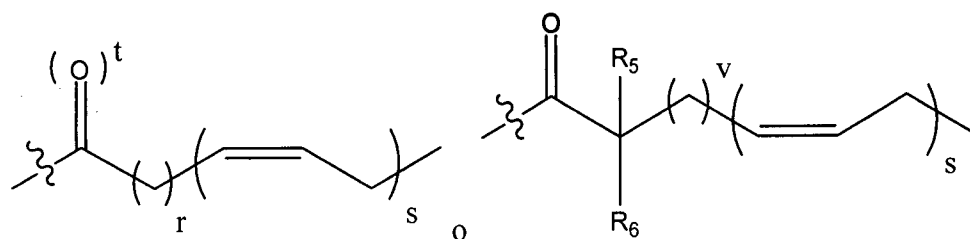
d es H o C(O)OH;

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;

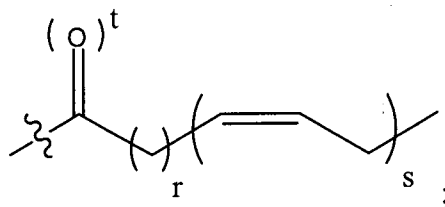
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

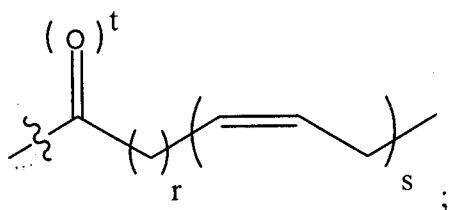
cada v es 1 o 2;

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.

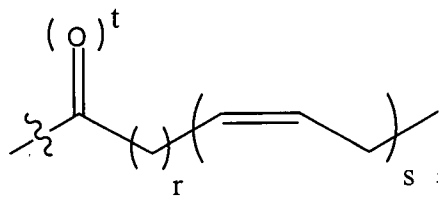
[0389] En algunas realizaciones, W_1 es O . En otras realizaciones, W_1 es NH . En algunas realizaciones, W_2 es O . En otras realizaciones, W_2 es NH . En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; En algunas realizaciones, b es O - Z , Z es



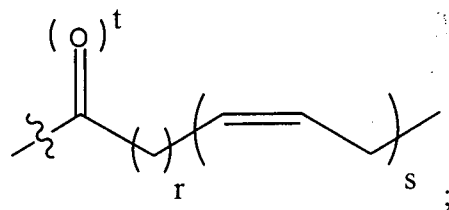
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada uno, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



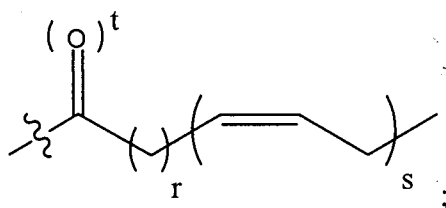
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



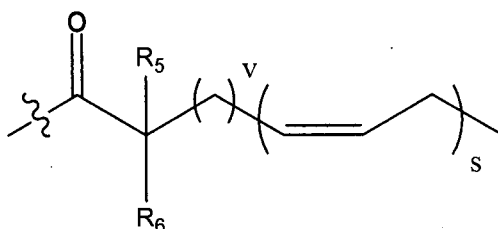
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



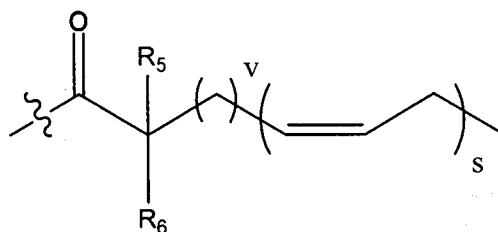
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



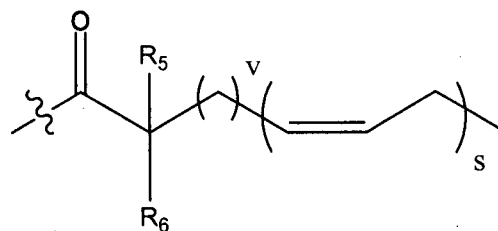
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



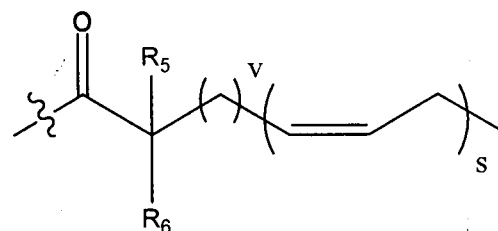
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

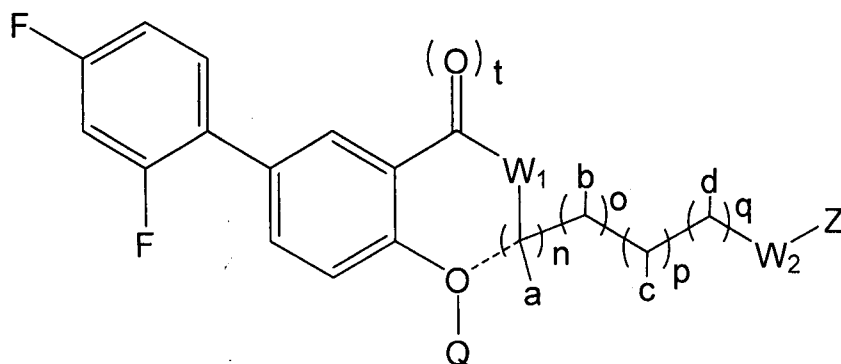


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, por lo menos uno de los Z es H. En algunas realizaciones, Z no es H. En otras realizaciones, Z no es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. 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;

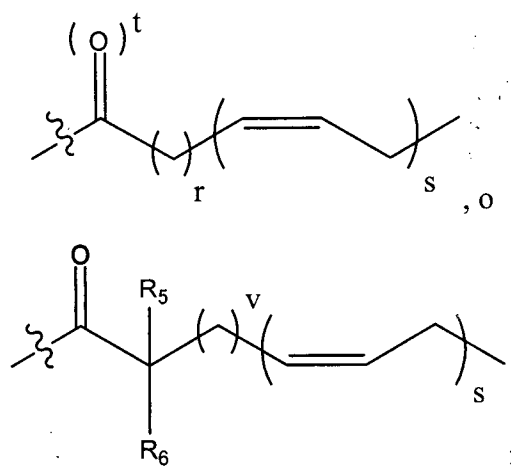
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

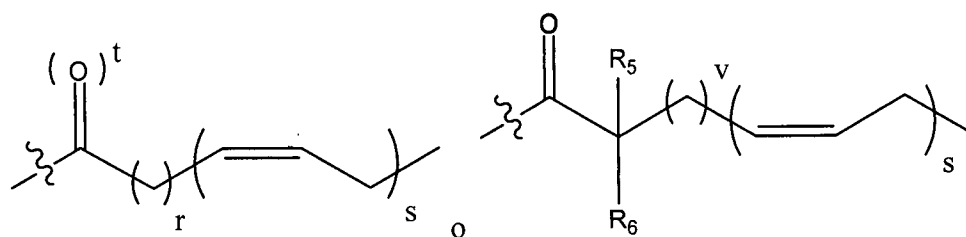
d es H o $C(O)OH$;

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

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



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



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

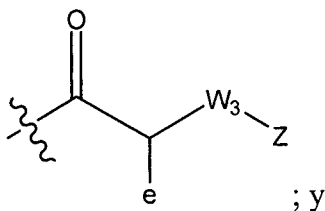
cada s es, de manera independiente, 3;

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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo;

Q es nulo, C(O)CH₃, Z, o



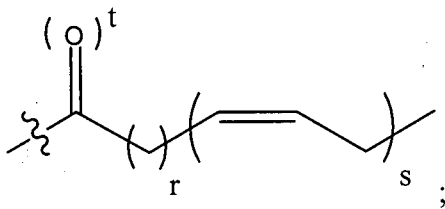
e es H, -C(O)OH o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[0391] En algunas realizaciones, W₁ es O. En algunas realizaciones, W₁ es NH. En algunas realizaciones, W₂ es O. En algunas realizaciones, W₂ es NH.

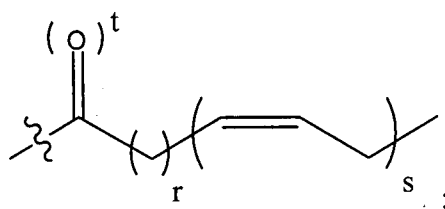
[0392] En algunas realizaciones, W₁ es N. En otras realizaciones W₁ es N sustituido con C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₁ es un N oxidado.

[0393] En algunas realizaciones, W₂ es N. En otras realizaciones W₂ es N sustituido con un C₁-C₆ alquilo. En otras realizaciones, W₂ es un N oxidado.

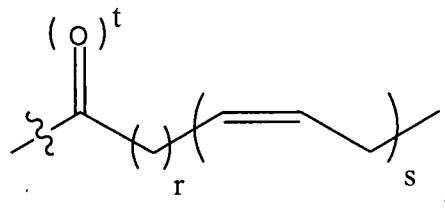
[0394] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



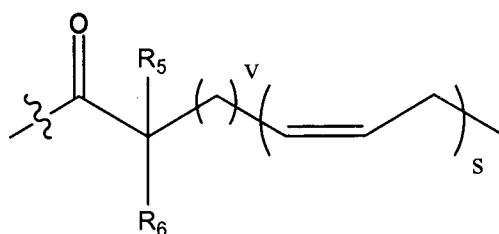
y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



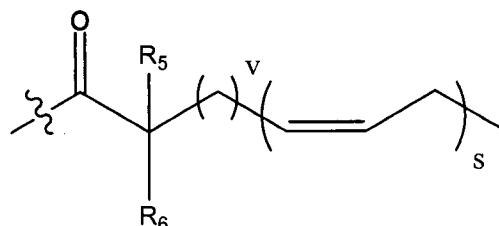
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



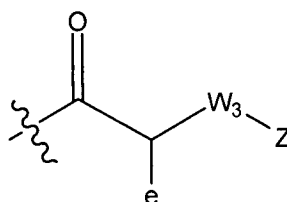
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



y r es 7. En otras realizaciones, Z es

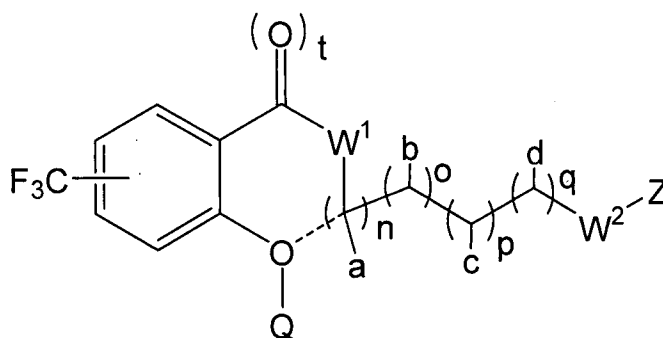


y s es 3. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es C(O)CH₃, En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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

W₁ y W₂ son, cada uno de manera independiente, nulo, O o NH;

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

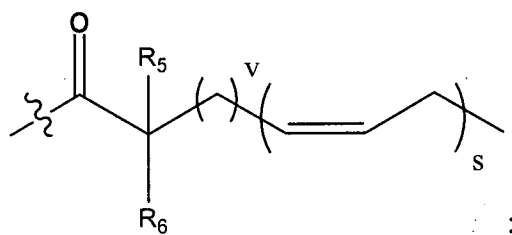
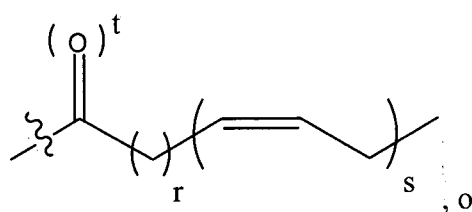
a y c son, cada uno de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

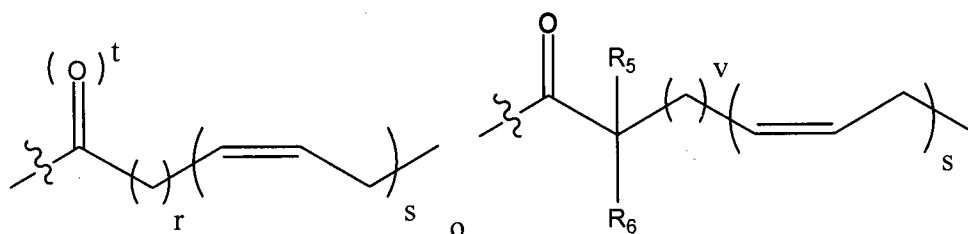
d es H o C(O)OH;

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;

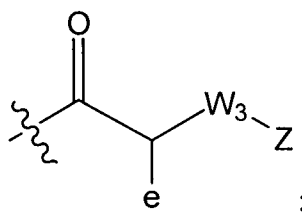
cada s es, de manera independiente, un entero desde 1 hasta 10;

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

cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo;

Q es nulo, C(O)CH₃, Z, o



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

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

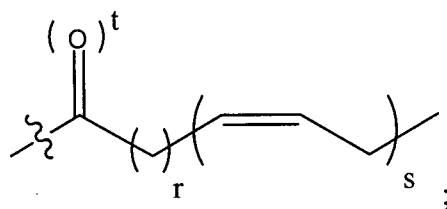
R es H o C₁-C₃ alquilo.

[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.

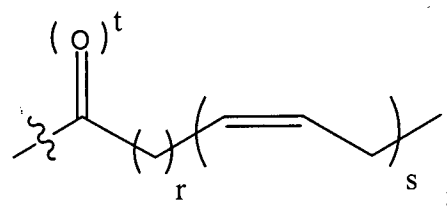
[0398] En algunas realizaciones, W_1 es N. En otras realizaciones W_1 es N sustituido con C_1 - C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_1 es un N oxidado.

[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.

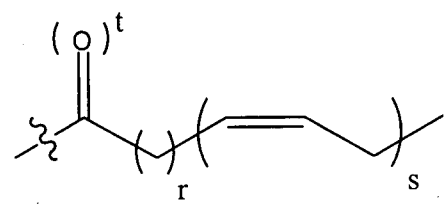
[0400] En algunas realizaciones, - - - - representa un enlace. En algunas realizaciones, a y c son cada una, de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es



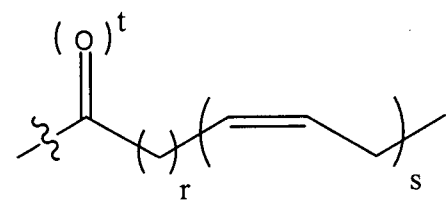
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n, o, p y q son cada una 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



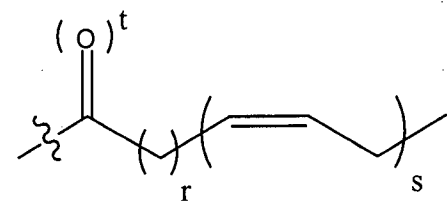
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



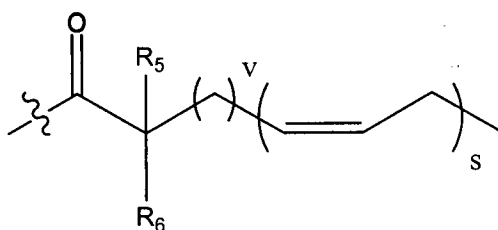
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



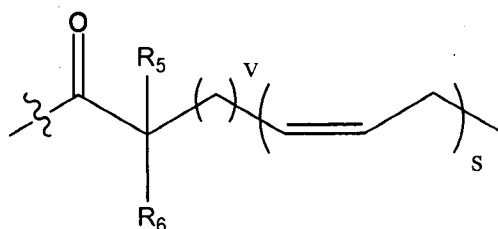
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



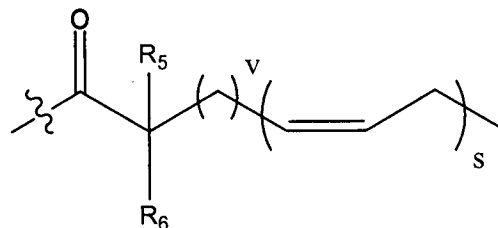
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



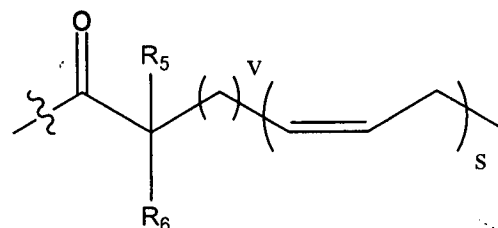
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



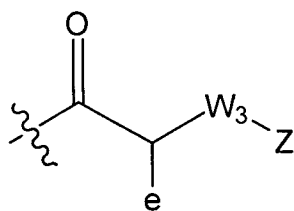
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



y s es 5. En otras realizaciones, Z es

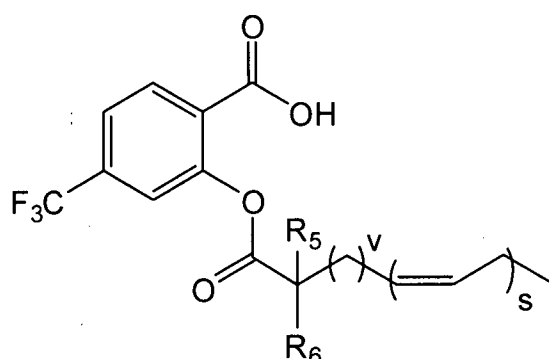


y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1. En algunas realizaciones, Q es H. En otras realizaciones, Q es C(O)CH₃. En algunas realizaciones, Q es Z. En algunas realizaciones, Q es



[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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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

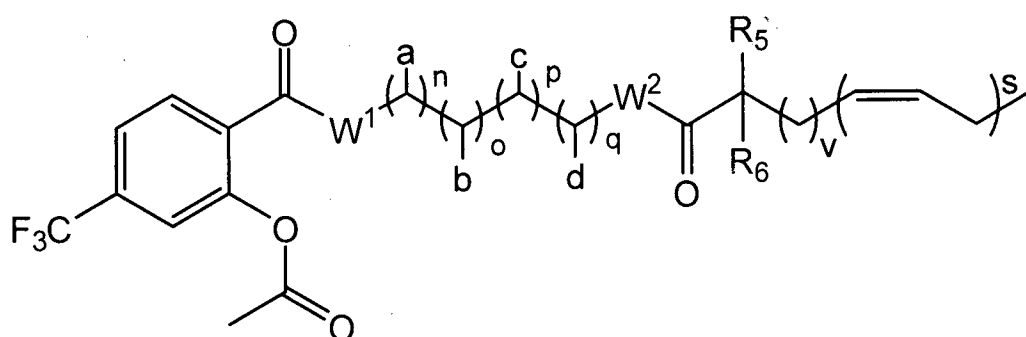
v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ 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

W₁ y W₂ son, cada una de manera independiente, nulo, O o NH;

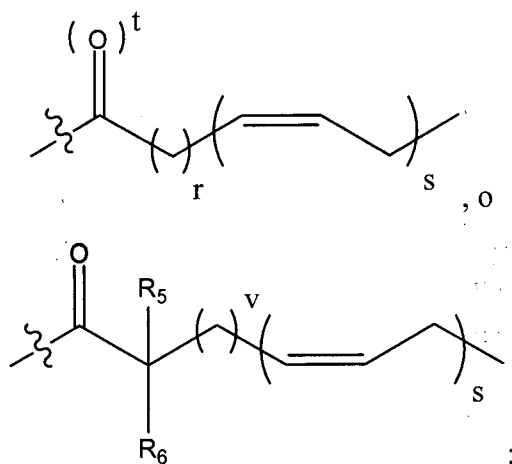
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

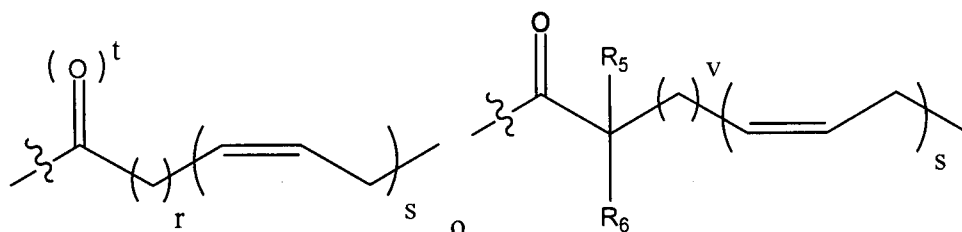
d es H o C(O)OH;

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;

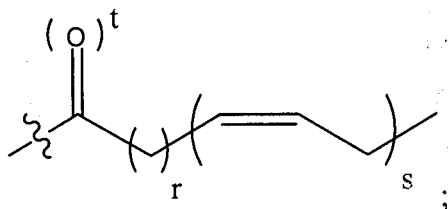
cada s es, de manera independiente 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

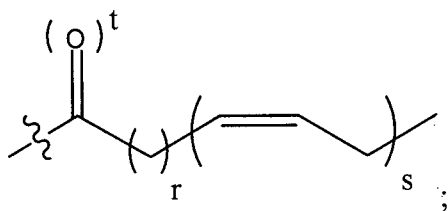
R₅ y R₆ son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

[0405] En algunas realizaciones, W₁ es O. En otras realizaciones, W₁ es NH. En algunas realizaciones, W₂ es O. En otras realizaciones, W₂ es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ u C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

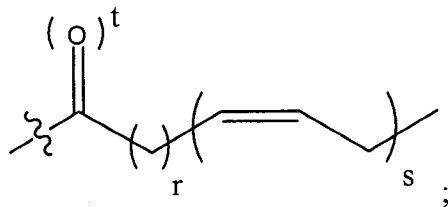


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0.

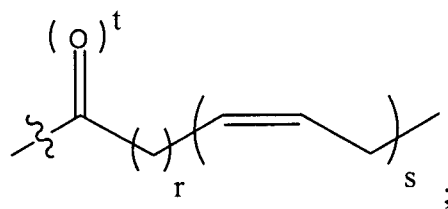
[0406] En algunas realizaciones, Z es



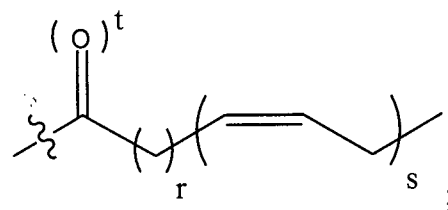
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



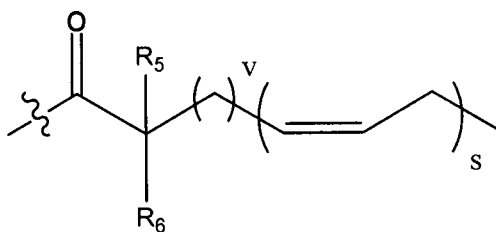
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



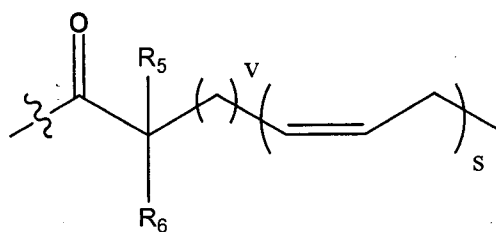
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



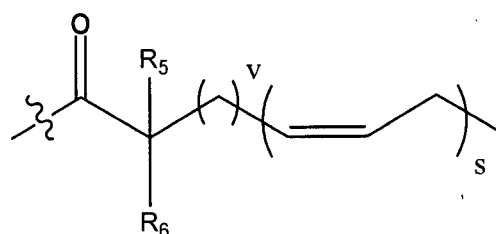
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



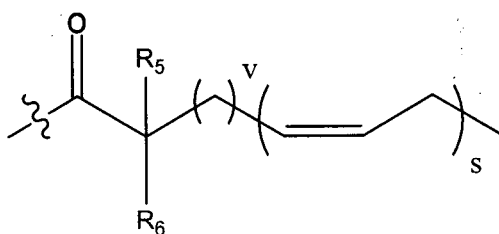
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

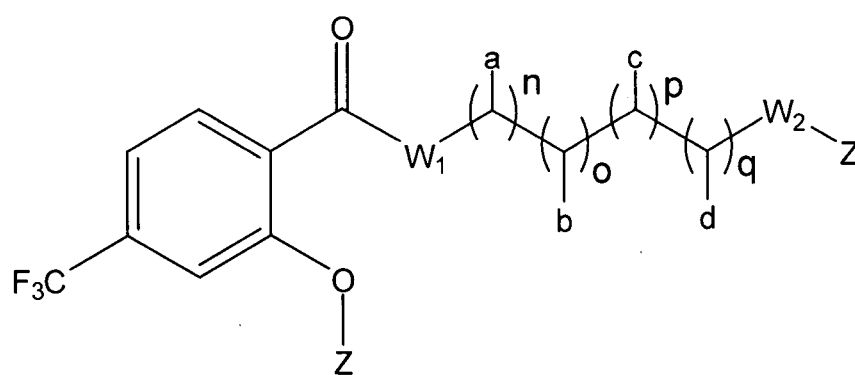


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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;

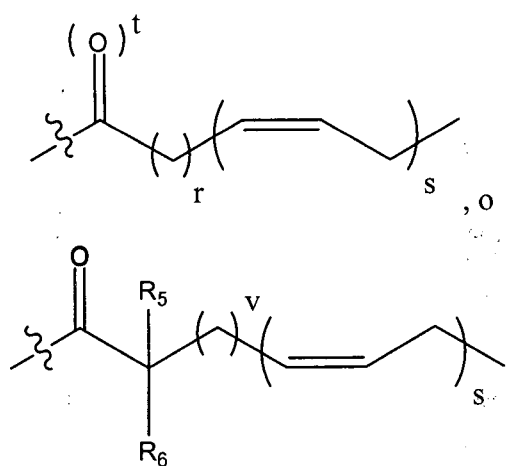
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

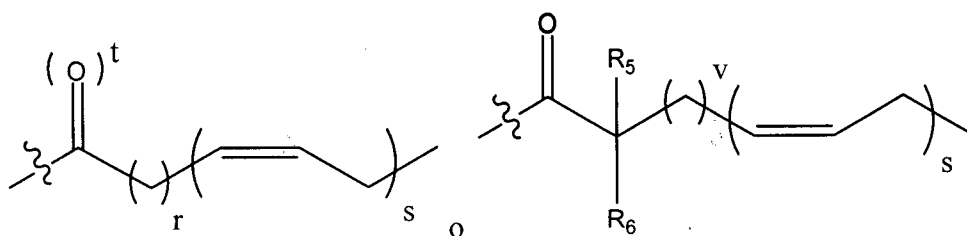
d es H o $C(O)OH$;

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

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



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



en el compuesto;

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

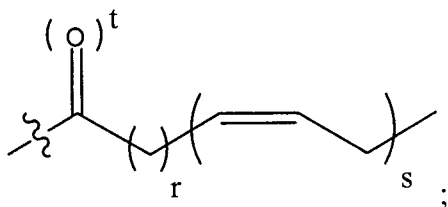
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

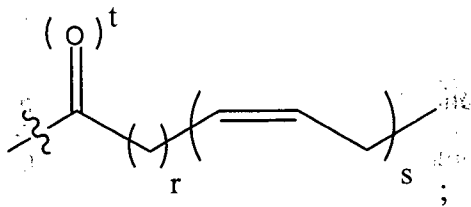
R_5 y R_6 son, cada uno de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C_1 - C_4 alquilo, halógeno, $-OH$, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -bencilo, $-OC(O)C_1$ - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_3 alqueno, $-C_1$ - C_3 alquino, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, NH_2 , $-NH(C_1$ - C_3 alquilo), $-N(C_1$ -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

[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 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

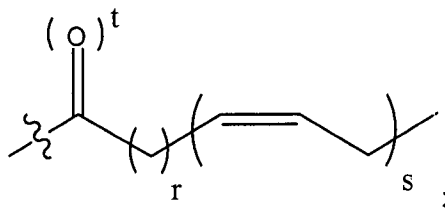


y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1.

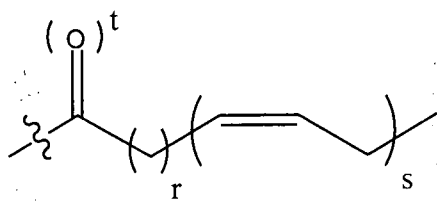
[0409] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



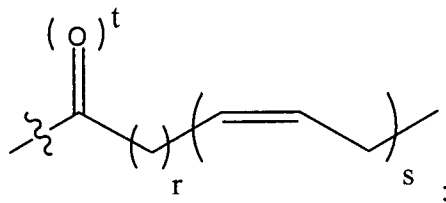
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



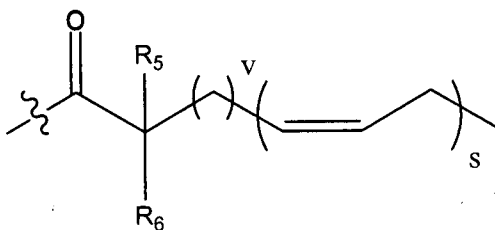
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



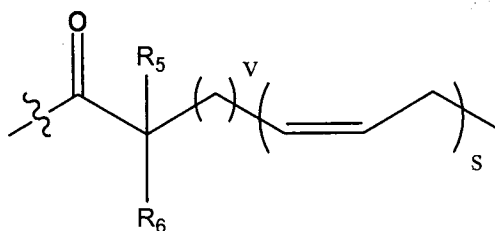
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



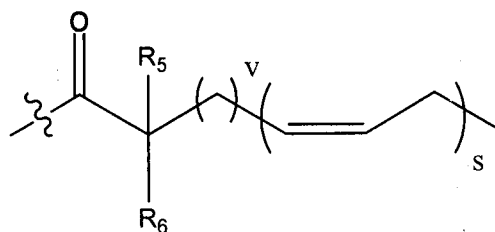
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



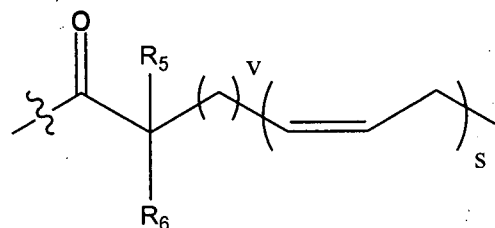
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



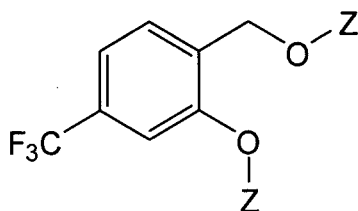
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, t es 1.

[0411] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI d'**:

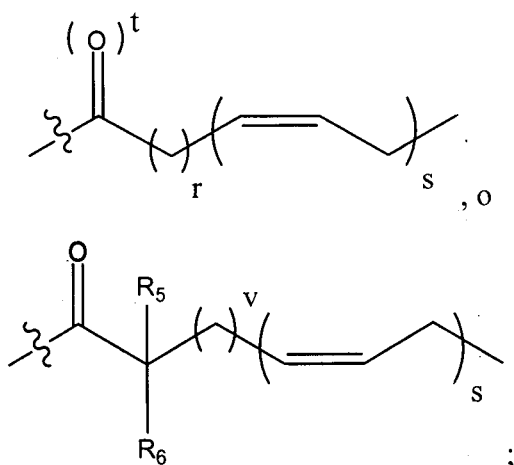


Fórmula VI d'

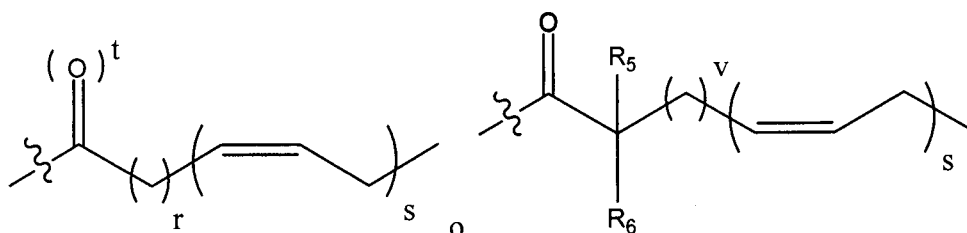
y las sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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;

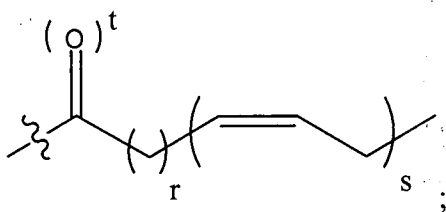
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

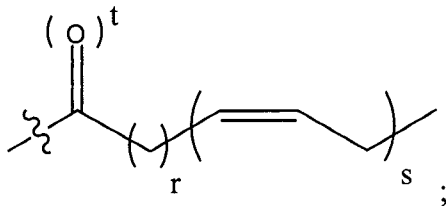
cada v es 1 o 2;

R₅ y R₆ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

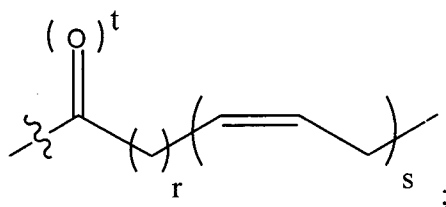
[0412] En algunas realizaciones, Z es



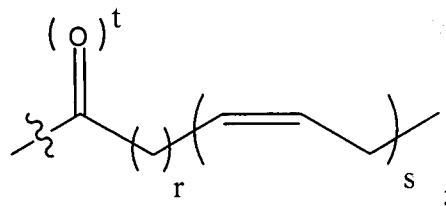
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



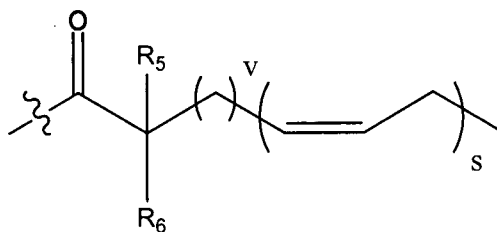
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



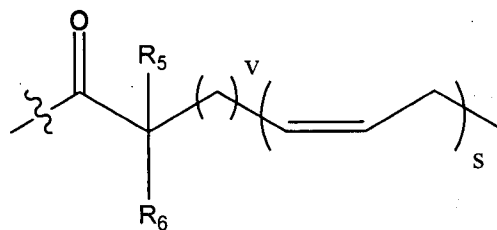
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



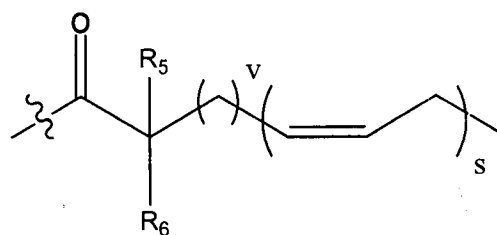
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



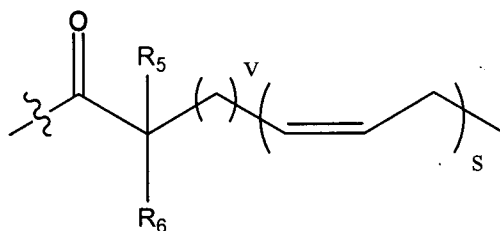
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

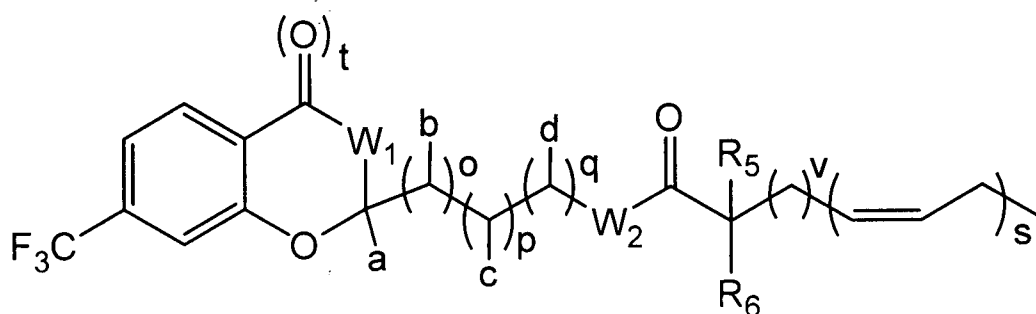


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0413] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VIe'**:



Fórmula VIe'

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

en donde

W₁ es O o NH;

W₂ es nulo, O o NH;

a y c son, son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o

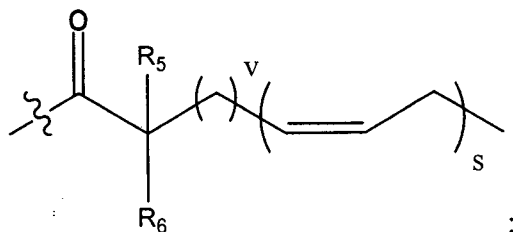
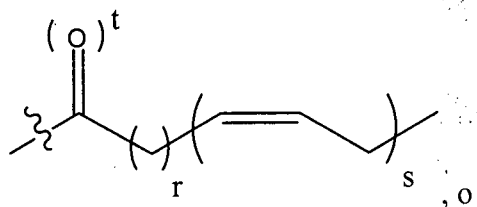
C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

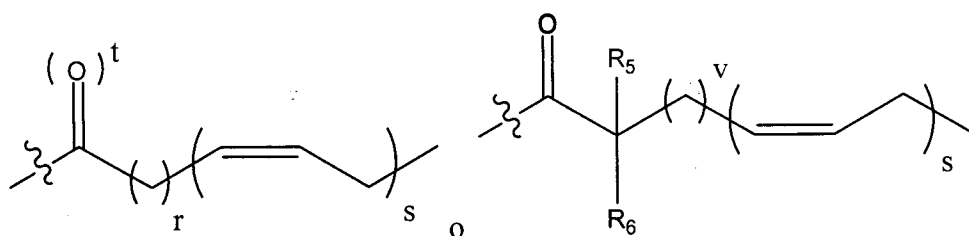
d es H o C(O)OH;

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;

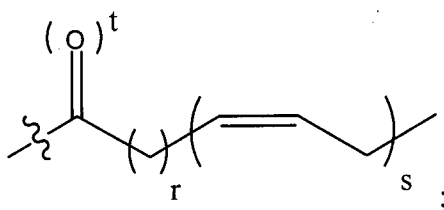
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

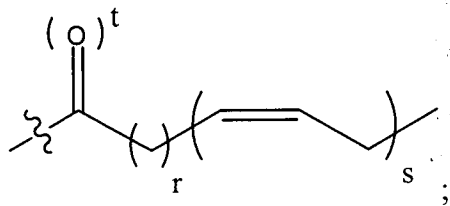
cada v es 1 o 2;

R_5 y R_6 son, cada 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, $-S(O)_2C_1$ - C_3 alquilo.

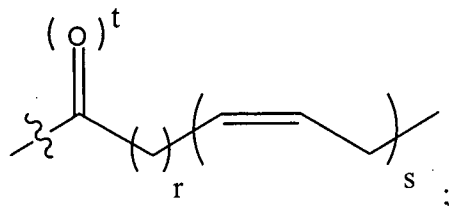
[0414] En algunas realizaciones, W_1 es O . En otras realizaciones, W_1 es NH . En algunas realizaciones, W_2 es O . En otras realizaciones, W_2 es NH . En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$. En algunas realizaciones, b es $O-Z$, Z es



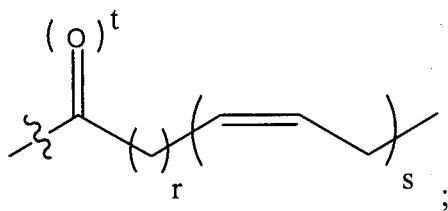
y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



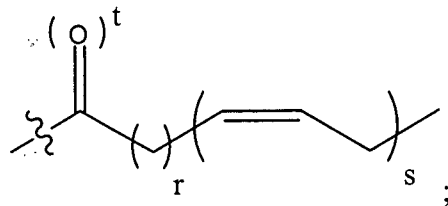
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



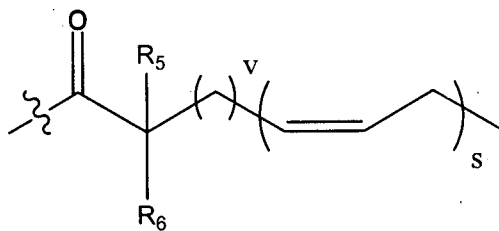
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



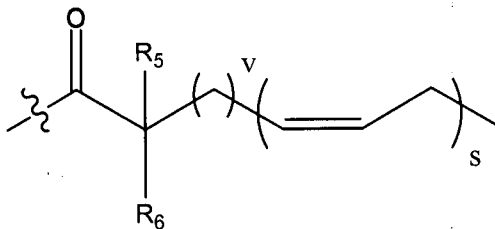
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



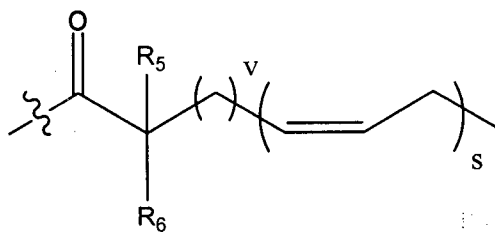
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



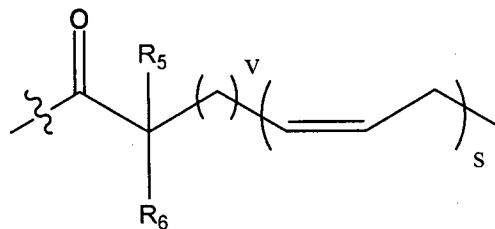
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es

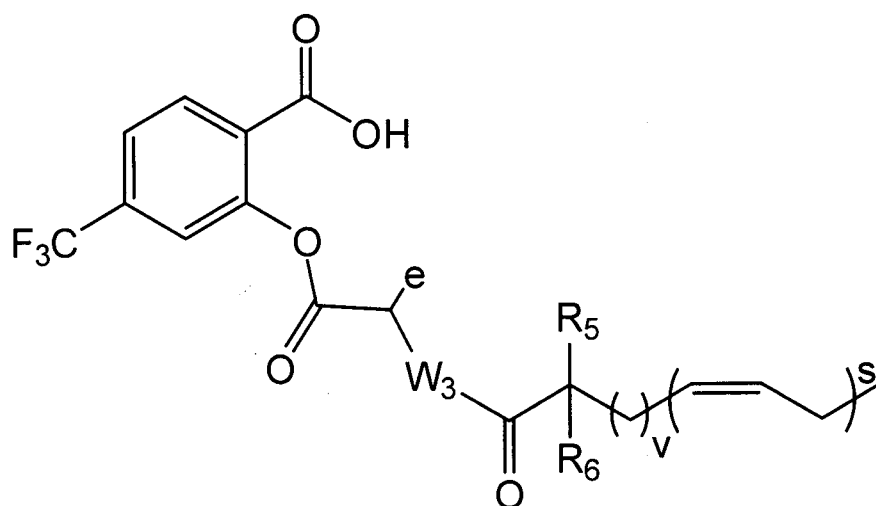


y s es 5. En otras realizaciones, Z es



y s es 6. En algunas realizaciones, t es 1.

[0415] En otro aspecto, se describen compuestos de la **Fórmula VI'**:



Fórmula VIg

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;

W₃ es nulo, -O-, -N(R)-; y

R es H o C₁-C₃ alquilo,

cada v es 1 o 2;

cada R₅ y R₆ son, de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo; y

s es 5 o 6.

[0416] En algunas realizaciones, W₃ 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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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'**:



en donde

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

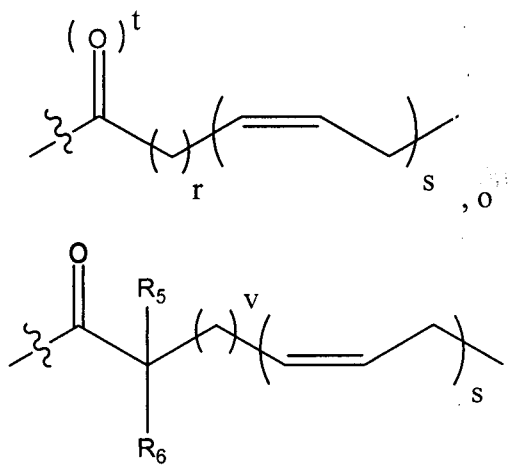
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

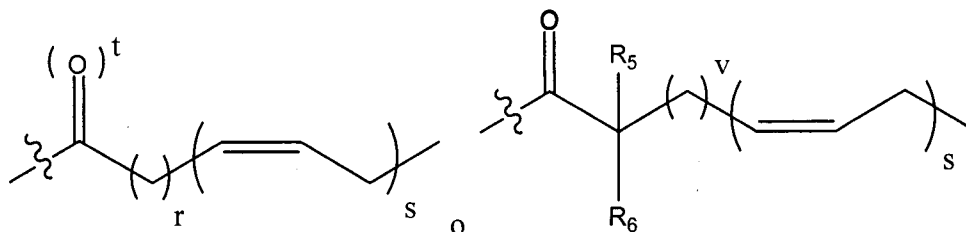
des H_2O $\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

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;

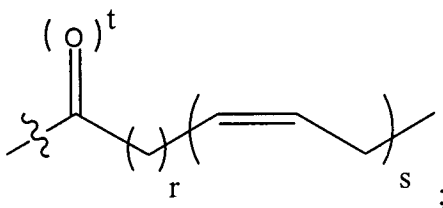
cada s es, de manera independiente, 5 o 6;

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

cada v es 1 o 2;

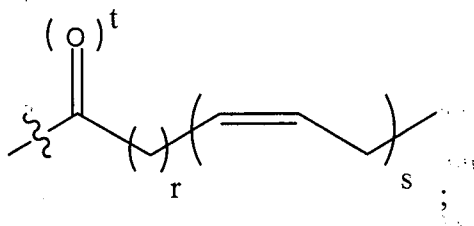
R₅ y R₆ son, cada una de manera independiente, hidrógeno, deuterio, C₁-C₄ alquilo, halógeno, -OH, -C(O)C₁-C₄ alquilo, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₃ alqueno, -C₁-C₃ alquino, -C(O)C₁-C₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁-C₃ alquilo), -N(C₁-C₃ alquilo)₂, -NH(C(O)C₁-C₃ alquilo), -N(C(O)C₁-C₃ alquilo)₂, -SH, -S(C₁-C₃ alquilo), -S(O)C₁-C₃ alquilo, -S(O)₂C₁-C₃ alquilo.

[0418] En algunas realizaciones, W₁ es O. En otras realizaciones, W₁ es NH. En algunas realizaciones, W₂ es O. En otras realizaciones, W₂ es NH. En algunas realizaciones, a y c son, cada una de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -O CH₂CH₃ o C(O)OH; En algunas realizaciones, b es O-Z, Z es

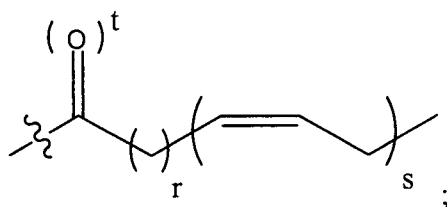


y t es 1. En algunas realizaciones, d es C(O)OH. En algunas realizaciones n, o, p y q son, cada una, 1.

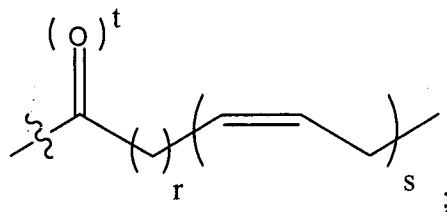
[0419] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



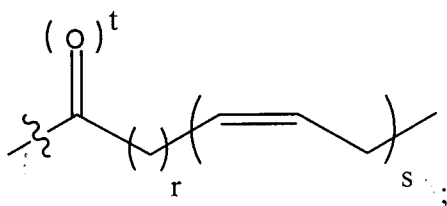
y r es 2. En algunas realizaciones, Z es



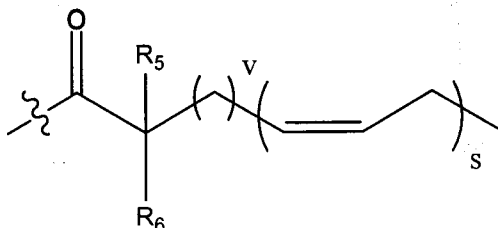
y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



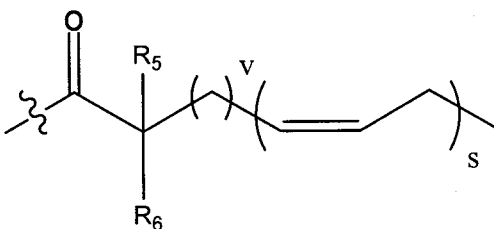
y s es 5. En algunas realizaciones, Z es



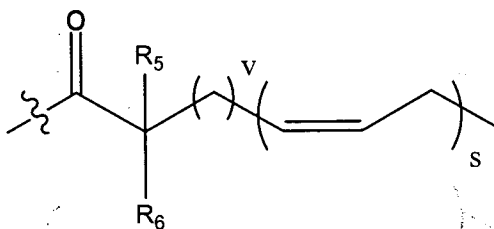
y s es 6. En algunas realizaciones, Z es



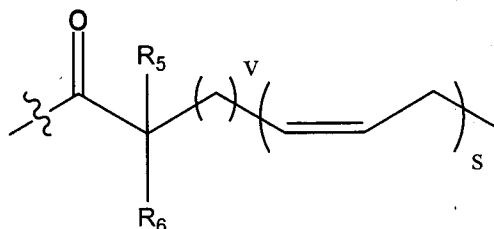
y r es 2. En otras realizaciones, Z es



y r es 3. En algunas realizaciones, Z es



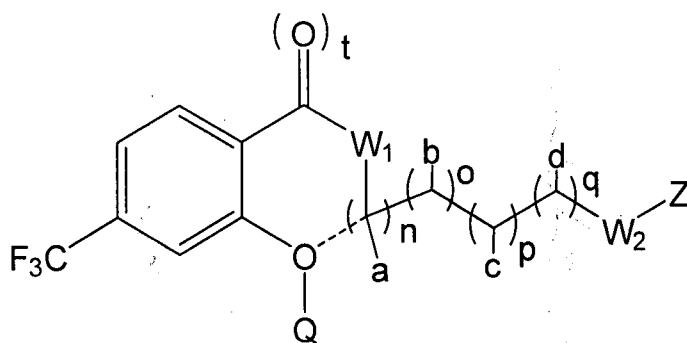
y s es 5. En otras realizaciones, Z es



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 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. 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;

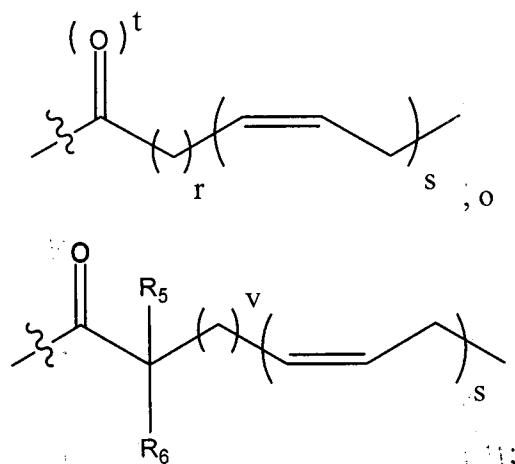
a y c son, cada una de manera independiente, H, CH_3 , $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $C(O)OH$;

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

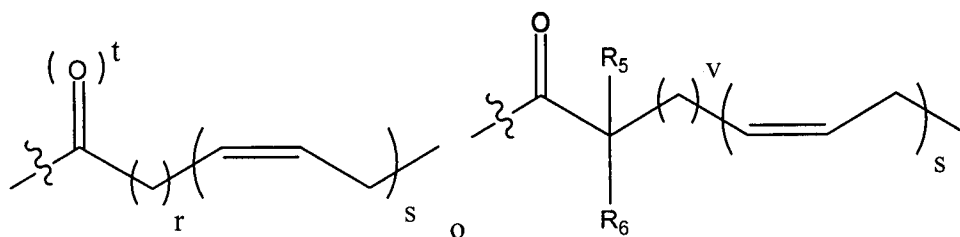
d es H o $C(O)OH$;

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



en el compuesto;

cada r es, de manera independiente, 7;

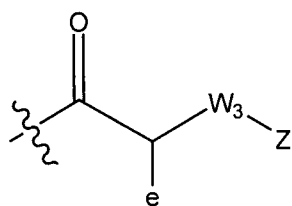
cada s es, de manera independiente, 3;

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, $-S(O)_2C_1$ - 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

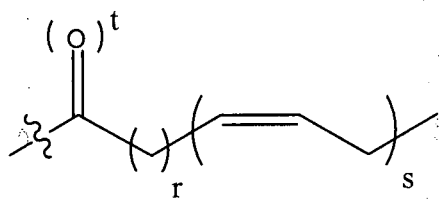
e es H , $-C(O)OH$ o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural.

[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.

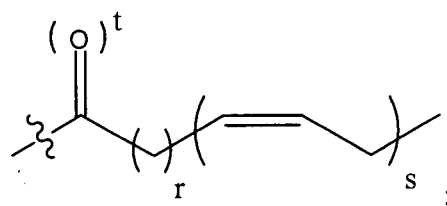
[0423] En algunas realizaciones, W_2 es N . En otras realizaciones W_2 es N sustituido con un C_1-C_6 alquilo. En otras realizaciones, W_2 es un N oxidado.

[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

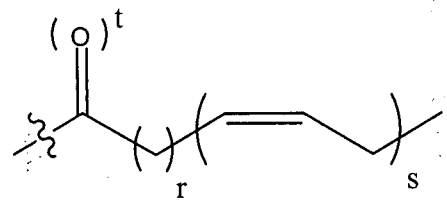


y t es 1. En algunas realizaciones, d es $C(O)OH$. En algunas realizaciones n , o , p y q son, cada una, 1.

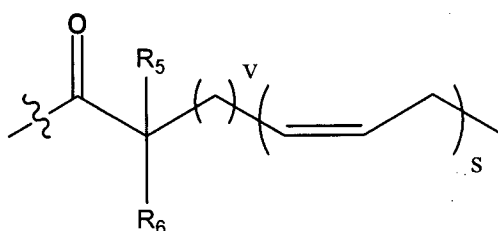
[0425] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, Z es



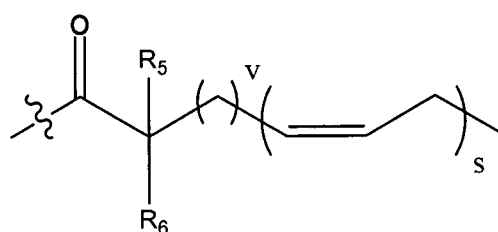
y r es 7. En algunas realizaciones, Z es



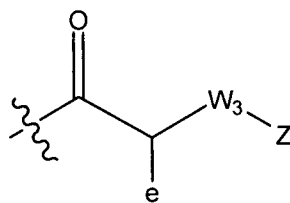
y s es 3. En algunas realizaciones, Z es



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)CH₃, 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, W₃ es -NR-. En algunas realizaciones, W₃ 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 C₁-C₆ 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 trasplante de órgano; la lesión de reoxigenación resultante del trasplante de órganos (véase Grupp *et al.*, *J. Mol. Cell Cardiol.* 31: 297-303 (1999)) incluyendo, pero sin estar limitada por, el trasplante 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, oftalmítis simpática y endoftalmitis; las enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo la gingivitis y la periodontitis; las 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 eccema; 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 *Candida* o necrobiosis lipoidica diabetorum; 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 algíico, 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, transcutoil, 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, polihidroxietilspanamidafenol o polietilénóxidopolilisina 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 covalentemente 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.

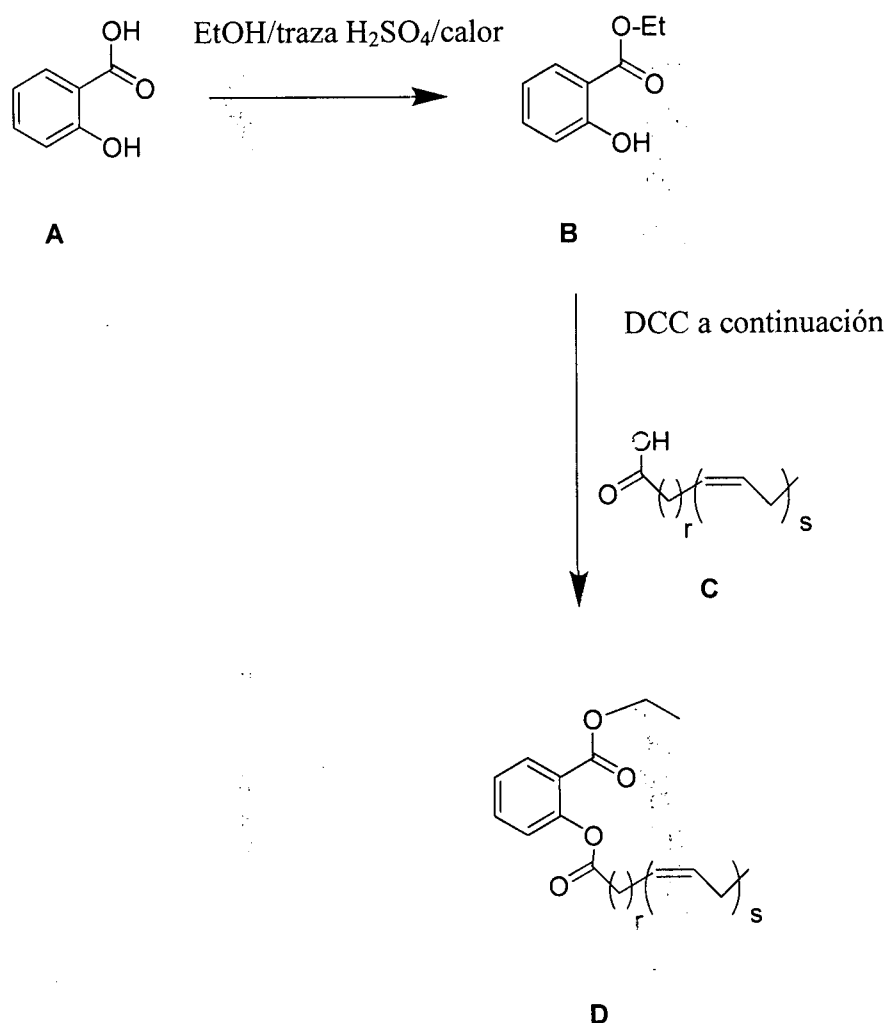
[00444] Las cantidades de dosificación efectivas de la presente invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilan desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 5.000 mg del Compuesto de la Invención por día. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 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.

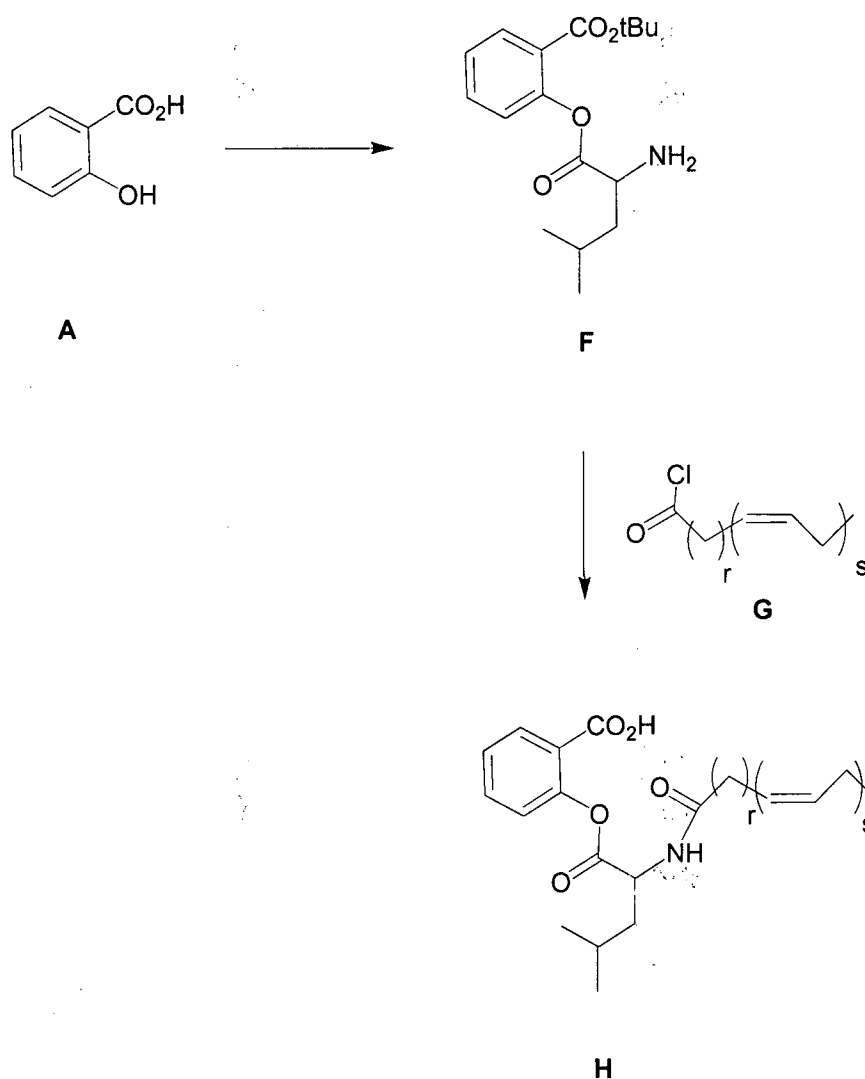
Esquema 1



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 H_2 , puede proporcionar los ácidos libres de los compuestos de Fórmula D.

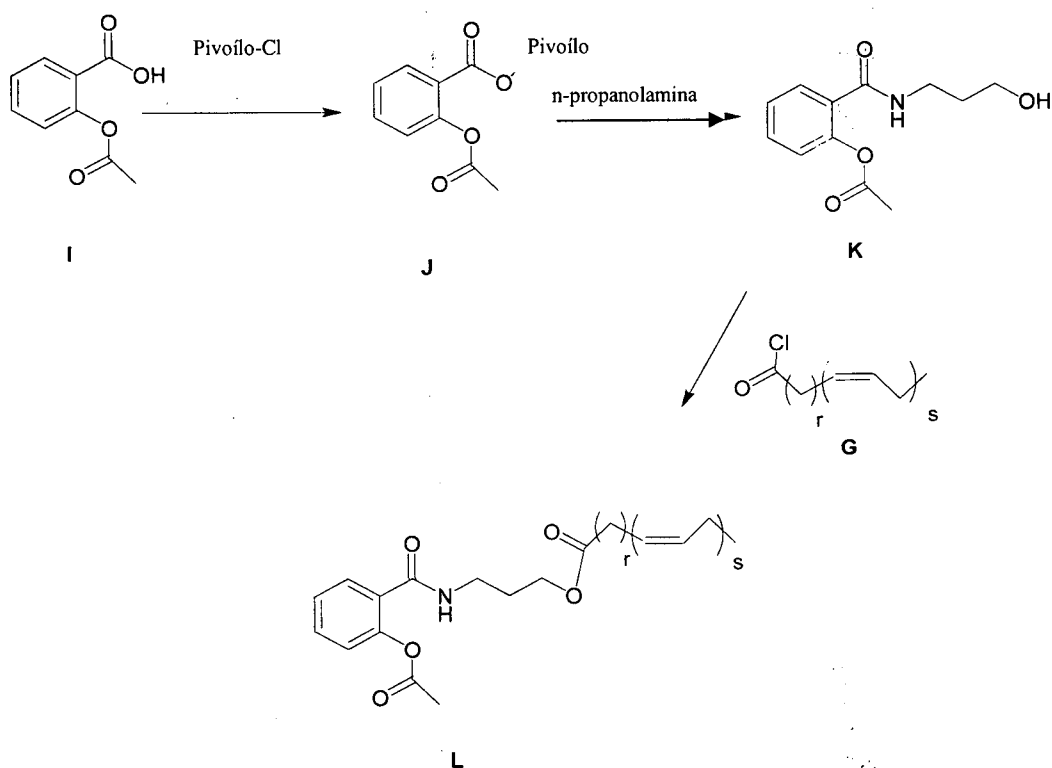
Esquema 2



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^ª ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

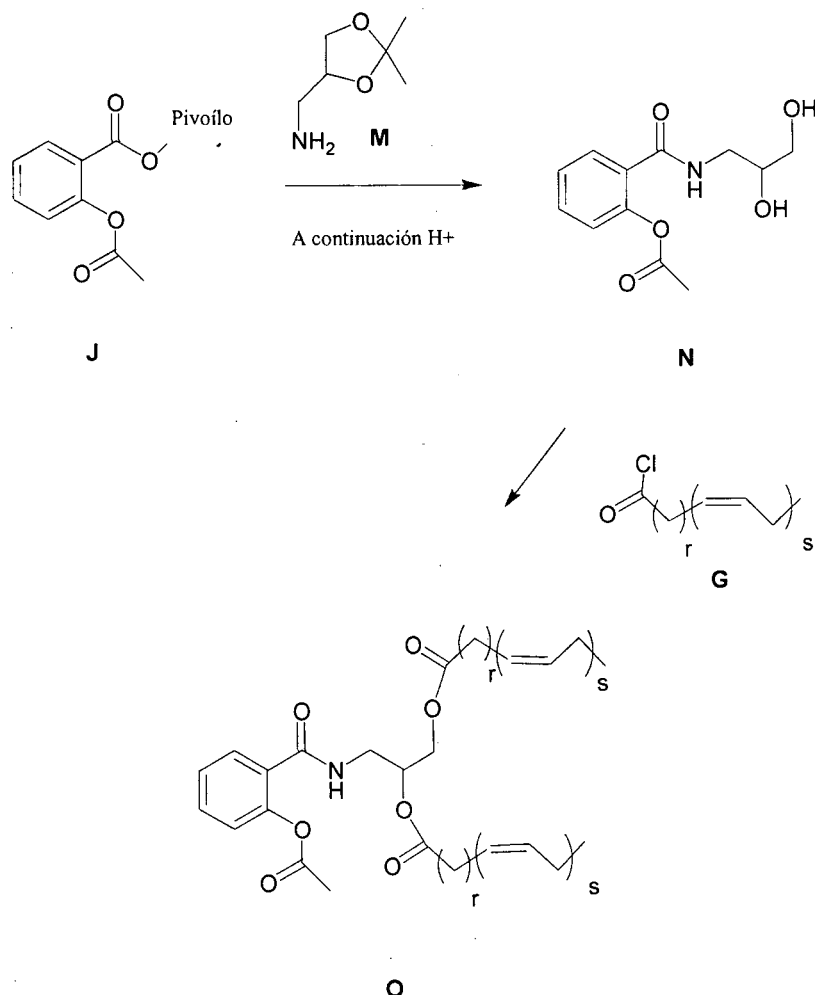
Esquema 3



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 pivoilo, 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



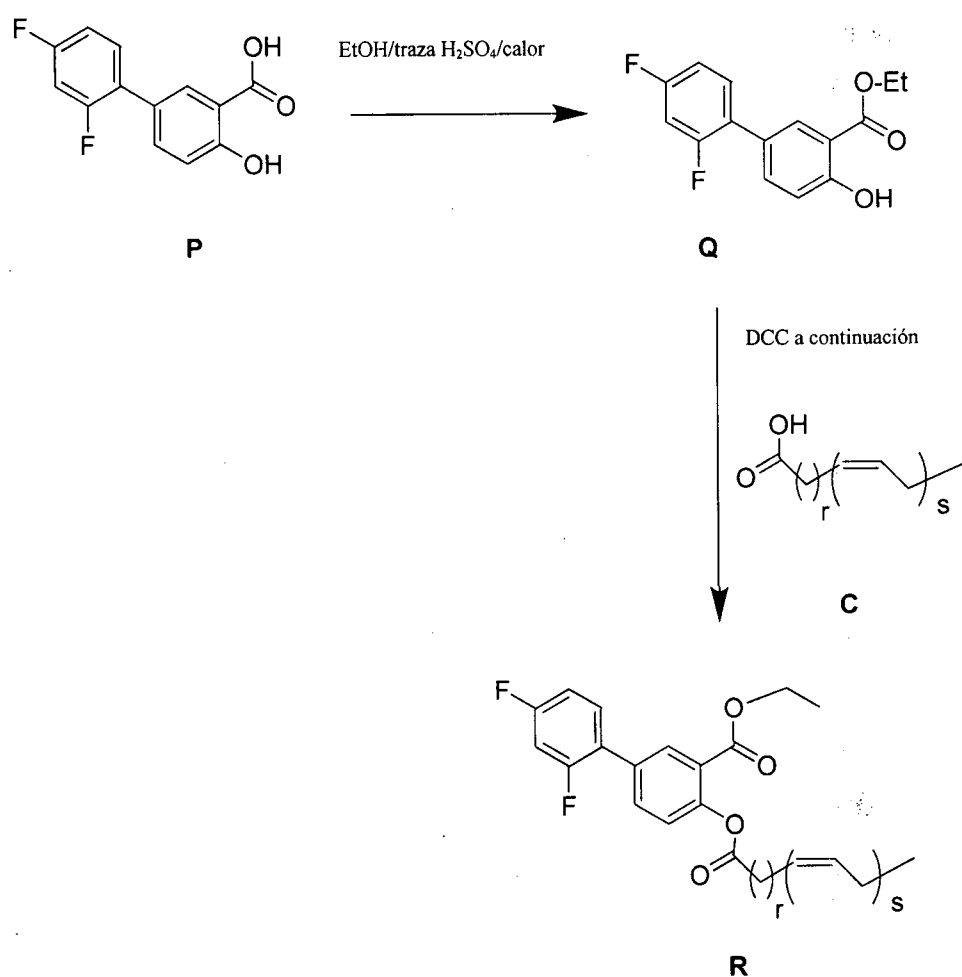
donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula Id, Fórmula Ie, Fórmula If, Fórmula Ig y la Fórmula II.

[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



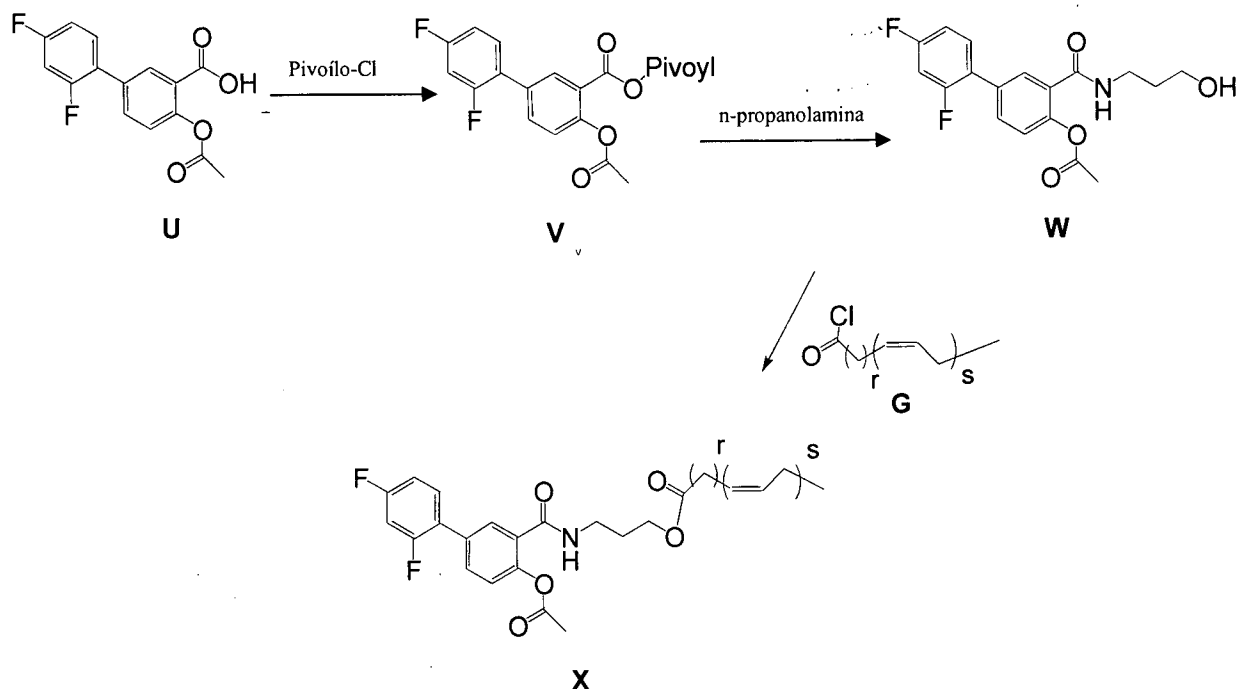
donde r y s son como se definieron para la Fórmula IV, Fórmula IVa, Fórmula IVb, Fórmula IVc, Fórmula IVd, Fórmula IVe, Fórmula IVf, Fórmula IVg y Fórmula V.

[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.*, CsCO₃, 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.

The reaction scheme illustrates the synthesis of polymer T. It begins with monomer P, which is 2-(4,4-difluorophenyl)-3-hydroxybenzoic acid. Monomer G is a vinyl monomer consisting of a 2-chloroacrylate group attached to a 2-(4,4-difluorophenyl)-3-tert-butoxycarbonyl-5-((2-aminopropyl)oxycarbonyl)benzoate moiety. The reaction proceeds via an esterification step to form intermediate S, where the carboxylic acid of P is esterified with the tert-butyl ester of G. Subsequently, a polymerization reaction occurs, indicated by a downward arrow, where the vinyl group of S undergoes polymerization to form the final polymer T. The polymer T consists of repeating units where the vinyl group has been converted to a polymer backbone, with the amine group (NH) and the ester-linked side chain remaining intact.

[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^o ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

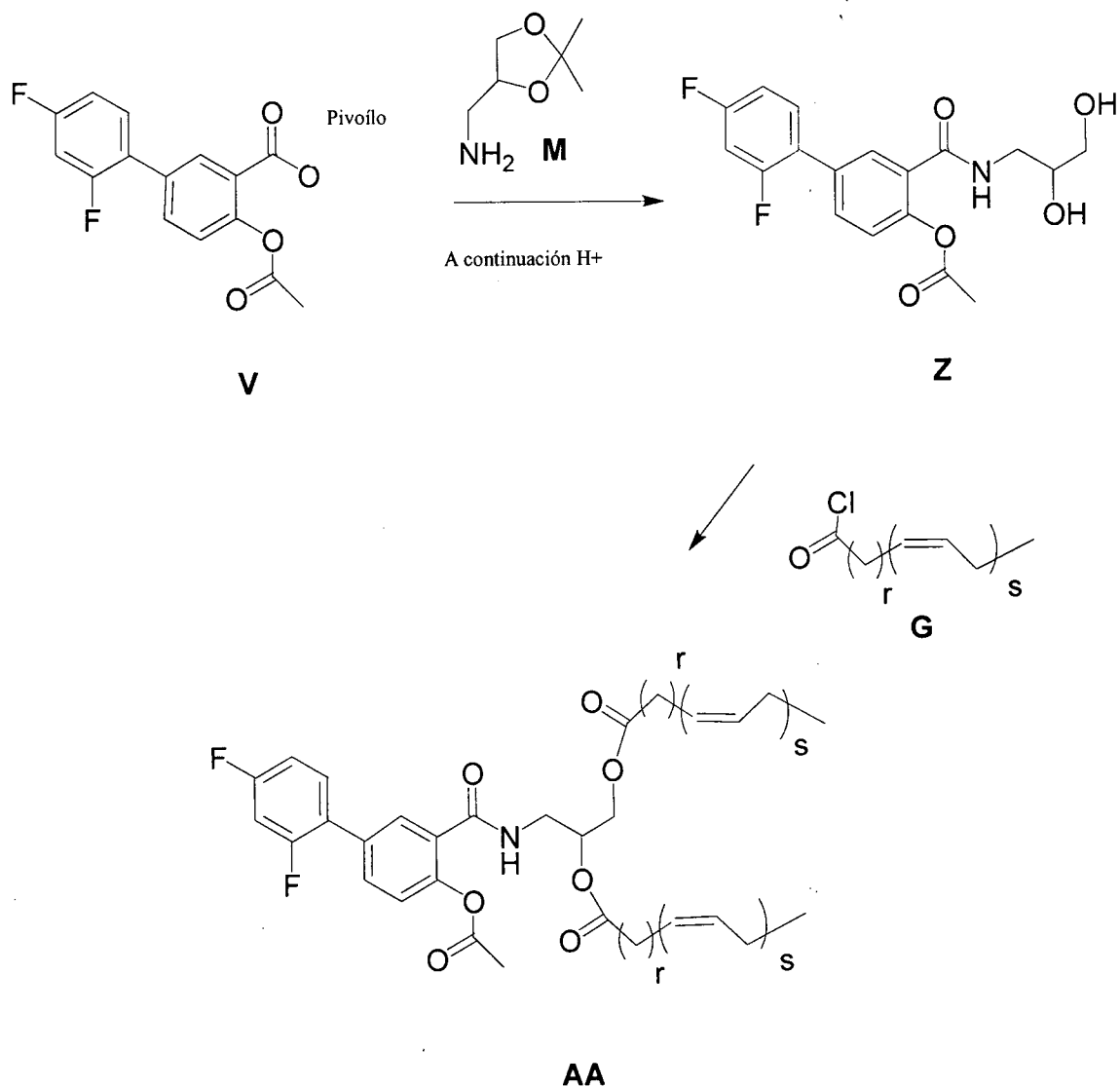
Esquema 7



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.

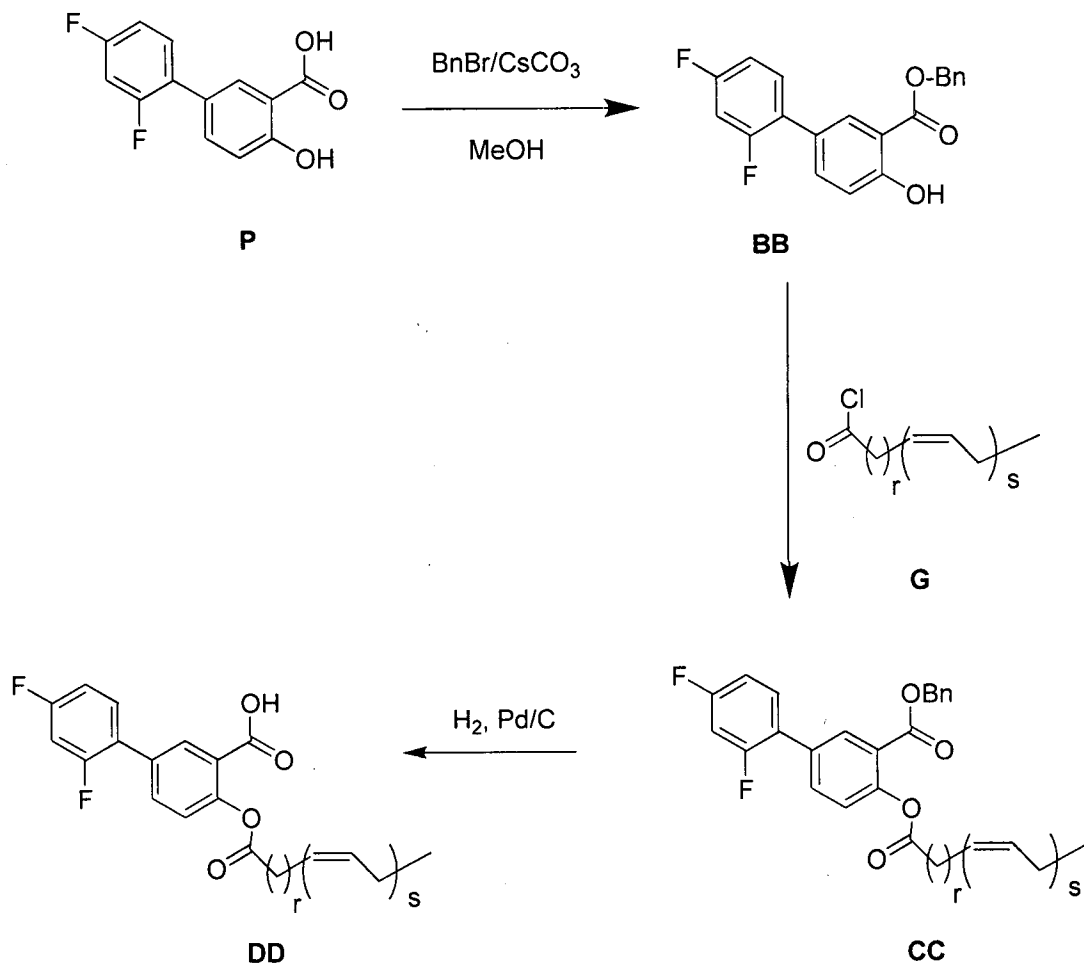
Esquema 8



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



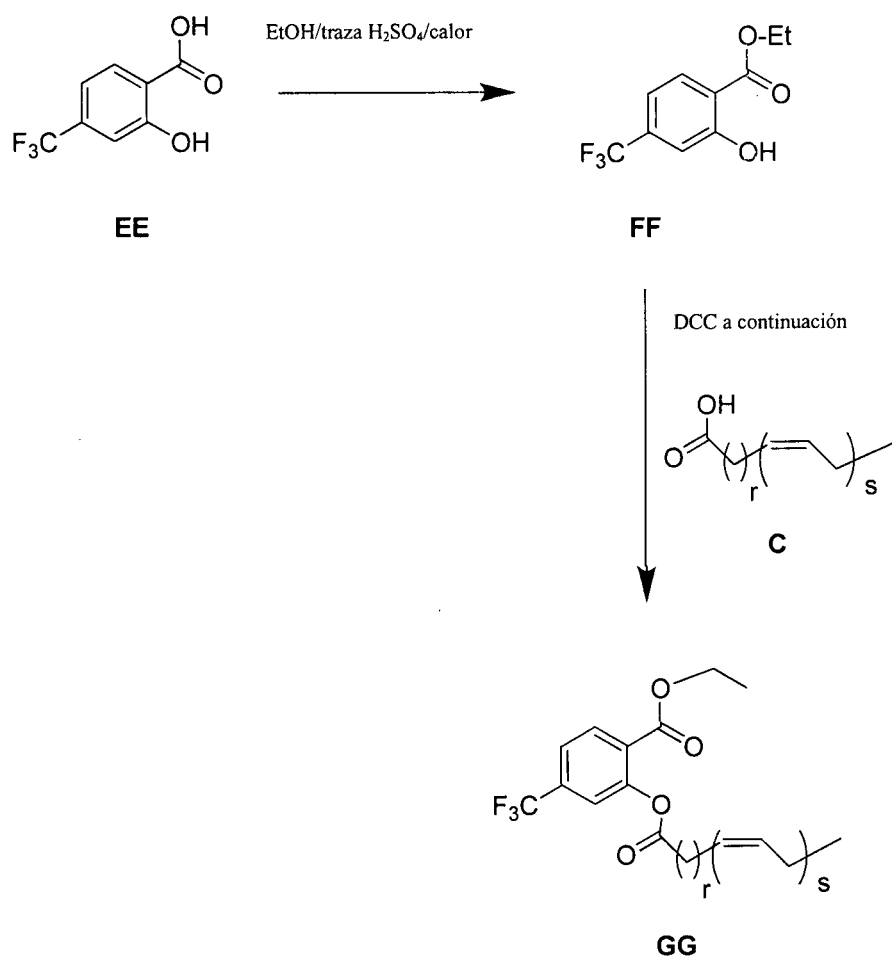
donde r y s son como se definieron para la Fórmula IV, Fórmula IVa, Fórmula IVb, Fórmula IVc, Fórmula IVd, Fórmula IVe, Fórmula IVf, Fórmula IVg y Fórmula V.

[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 VIg, y Fórmula VII, se establecen en la presente y se generalizan mediante los Esquemas 10–14.

Esquema 10

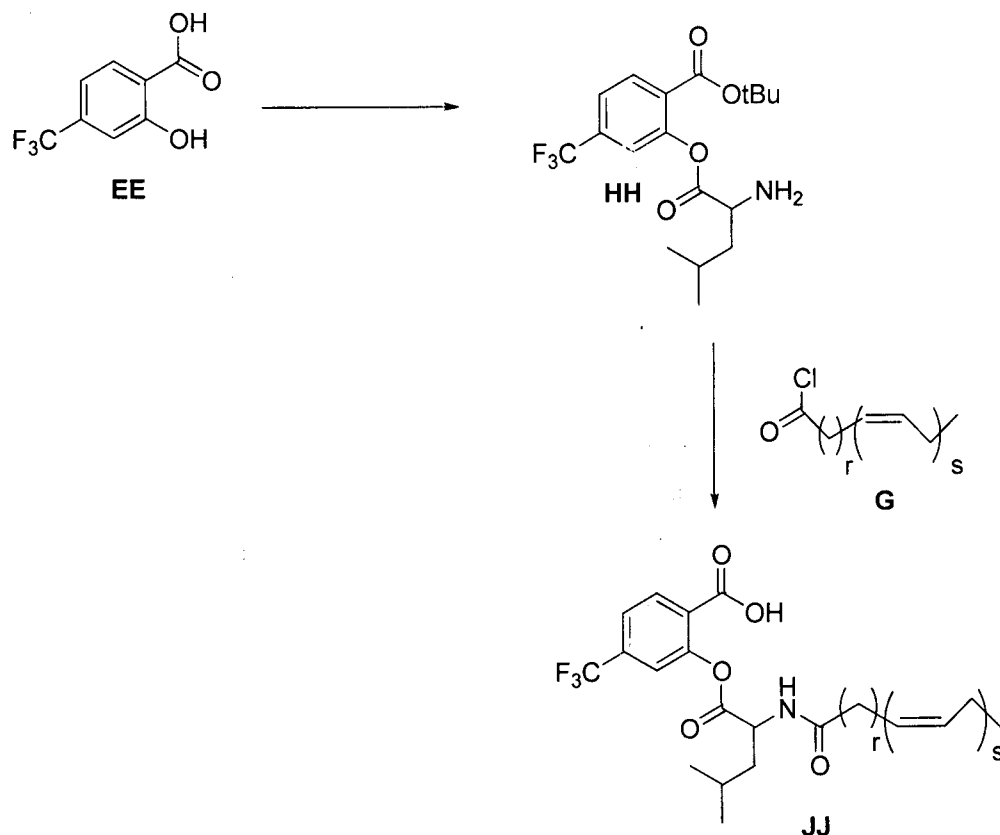


donde *r* y *s* son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VI f**, Fórmula **Vig** y Fórmula **VII**.

[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.*, CsCO₃, 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 H₂, puede dar el ácido libre de los compuestos de Fórmula **GG**.

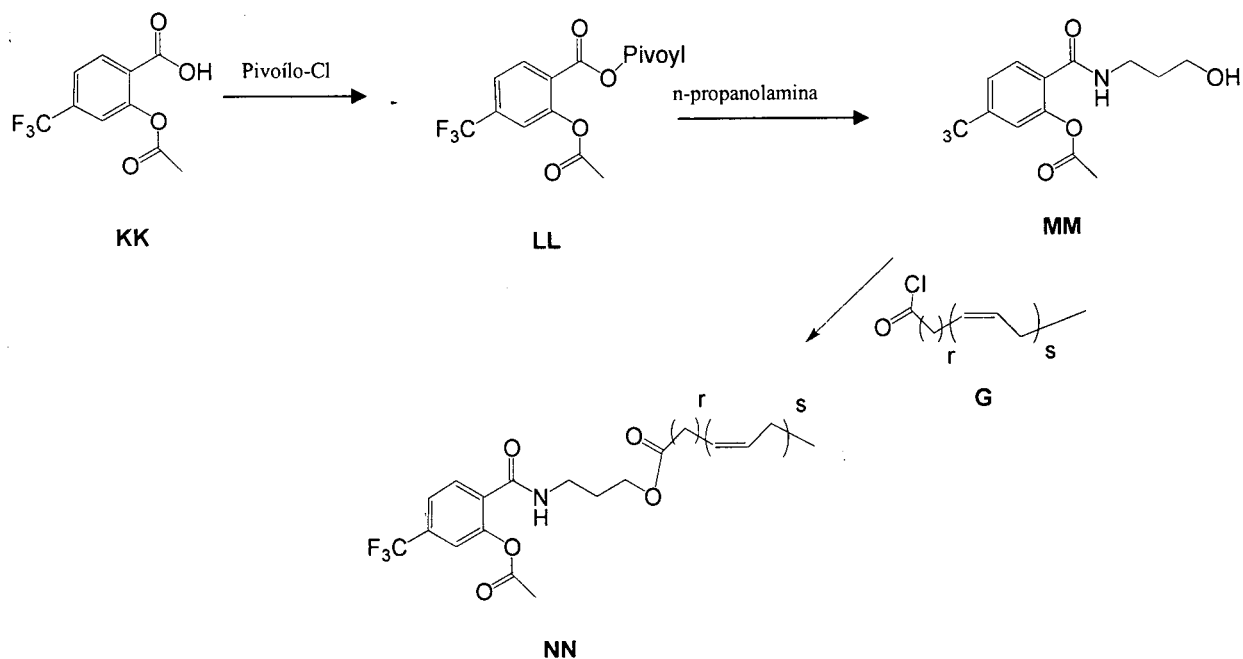
Esquema 11



[00460] donde *r*, *s* y *u* son como se definieron para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VIId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIIf**, 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^o ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

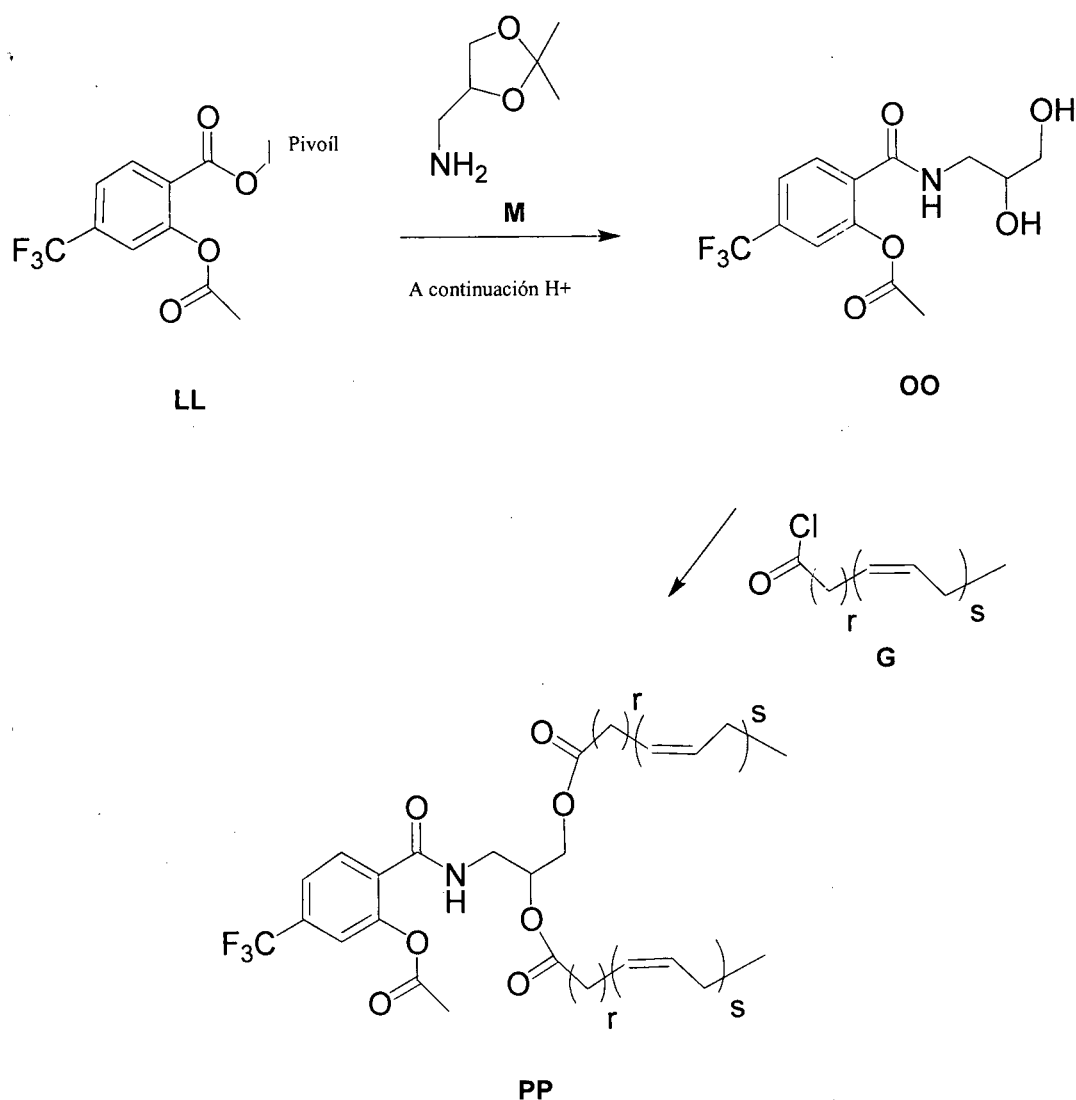
Esquema 12



donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula VI, Fórmula VIa, Fórmula VIb, Fórmula VIc, Fórmula VId, Fórmula VId, Fórmula VIe, Fórmula VIe, 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 pivoilo, 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.

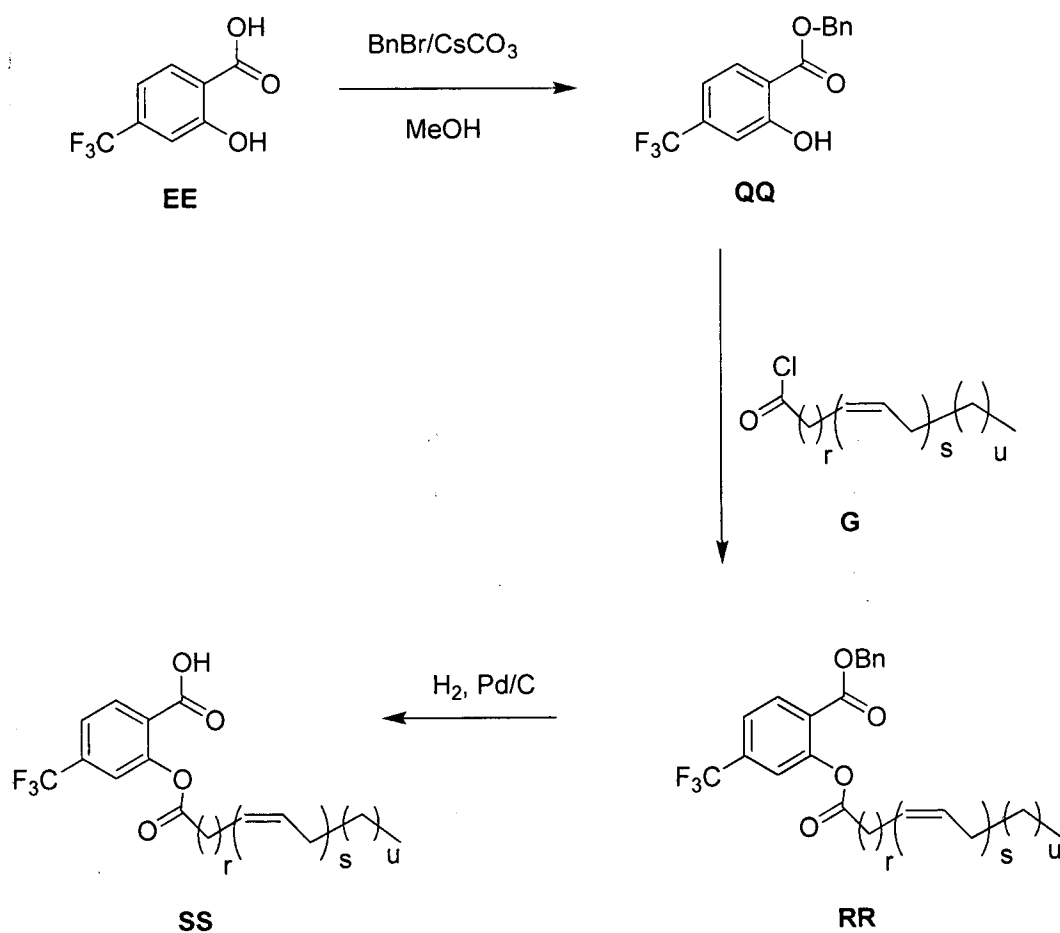
Esquema 13



donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **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



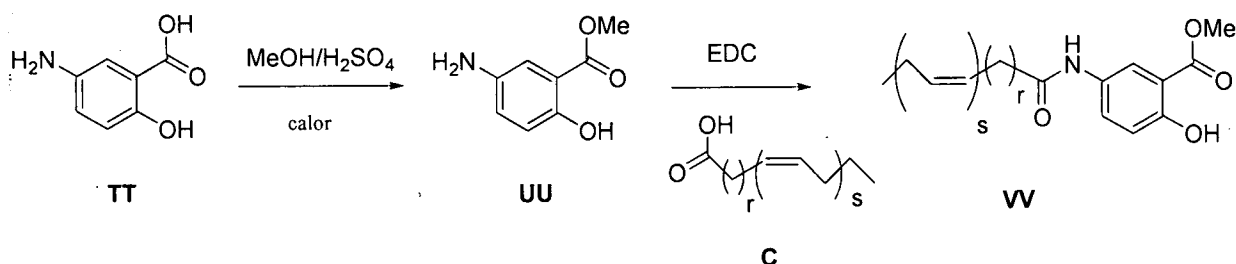
donde r y s son como se definieron anteriormente para la Fórmula **VI**, Fórmula **VIa**, Fórmula **VIb**, Fórmula **VIc**, Fórmula **VId**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIe**, Fórmula **VIg** y Fórmula **VII**.

[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.

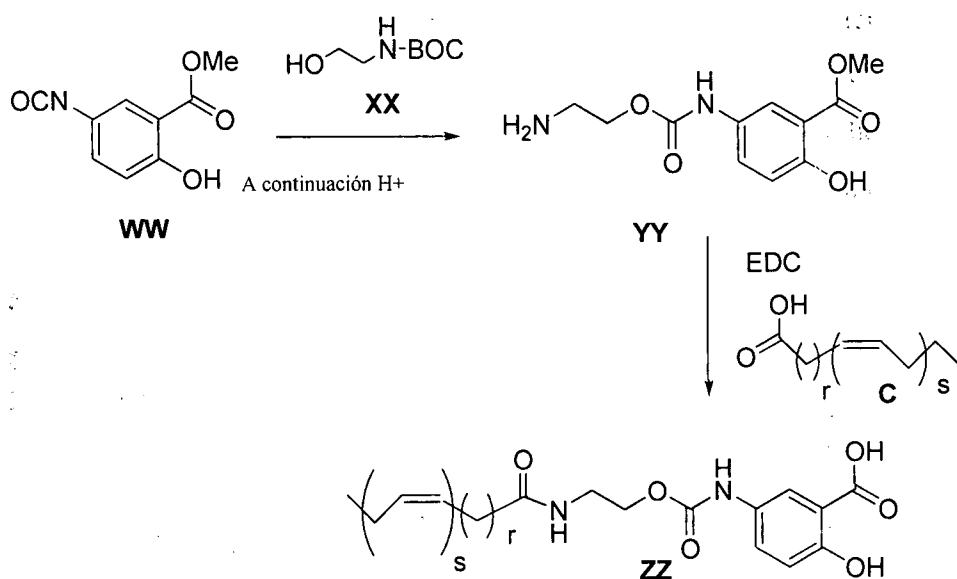
Esquema 15



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.*, CsCO₃, 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 H₂, 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

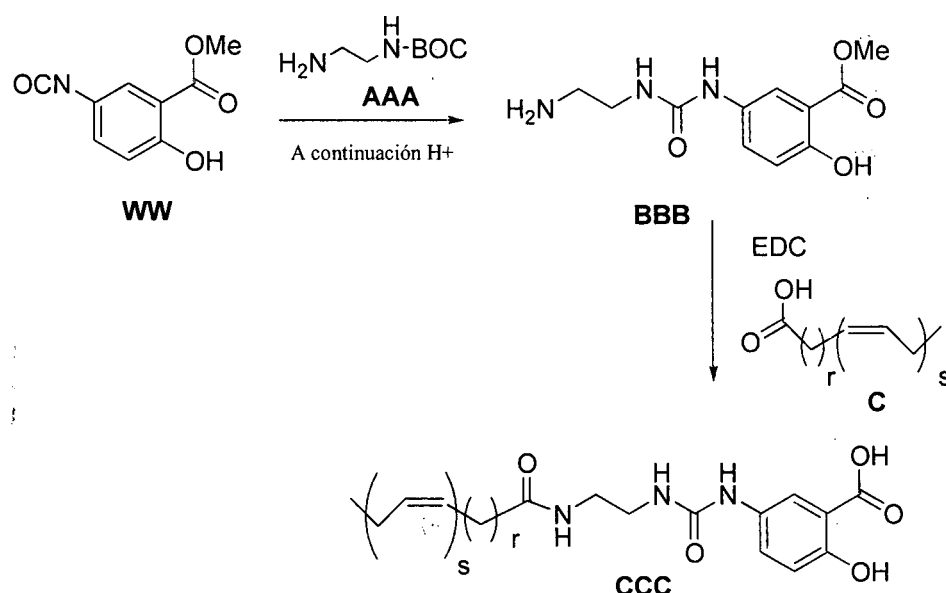


donde r y s son como se definieron para la Fórmula III.

[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^o ed. Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2007). Véase, *por ej.*, capítulo 5.

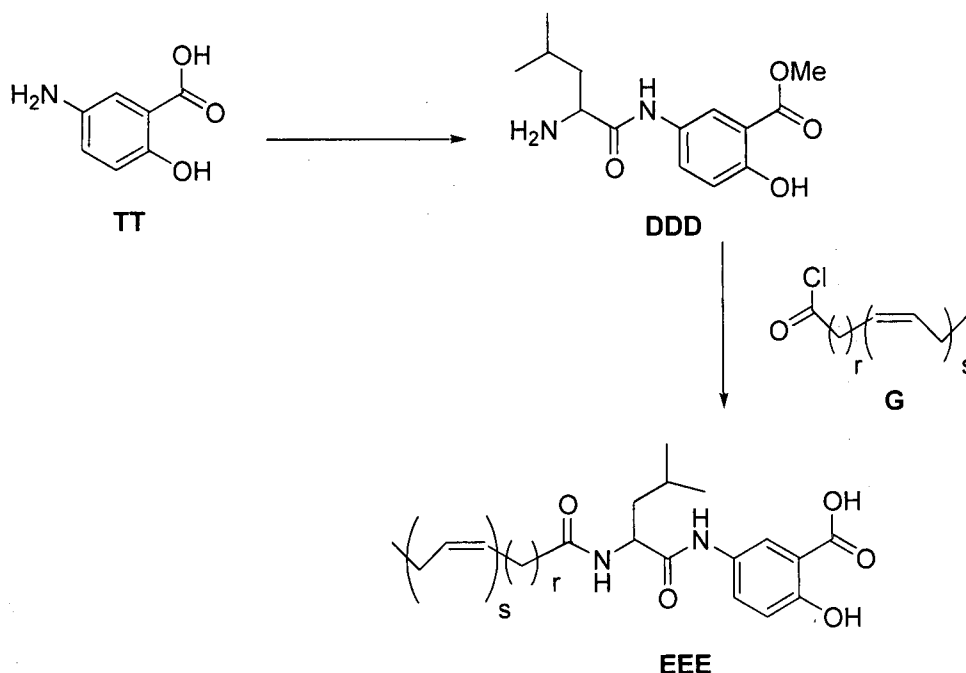
Esquema 17



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^o 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^o 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 TNF α (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 μ M del compuesto. El medio de inanición se elimina de las células y se reemplaza con la solución de 50 μ M 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 mTNF α 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 TNF α en macrófagos RAW 264.7

[00477] La finalidad de este ensayo es medir la capacidad de las pequeñas moléculas para inhibir la secreción del TNF α 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-NF κ B. Los Compuestos de la Invención inhiben la activación transcripcional del NF κ B y, de este modo, disminuyen la producción y liberación de TNF α . La dexametasona, un potente agonista del receptor de glucocorticoides se utiliza como control positivo para la inhibición de la liberación del TNF α .

[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 mm² (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 μ l de suspensión celular se pipetea 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 CO₂ 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 μ M del compuesto de ensayo, proporcionar 2 μ l del compuesto de ensayo 10 mM a 2 ml de medio). Al menos 150 μ l 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 μ M 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 μ l 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 μ l 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:

$$\text{Viabilidad celular} = \text{Muestra CPS} / (\text{controles no estimulados con CPS promedio}) * 100$$

[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 :

$$\frac{100 \times (\text{Muestra X de OD 450 nm}) - (\text{controles del vehículo no estimulado de OD 450 nm promedio})}{(\text{Controles del vehículo estimulado con LPS de OD 450 nm promedio}) - (\text{controles del vehículo sin estimular de OD 450 nm promedio})}$$

[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):

$$\text{ajuste} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$$\text{inv} = (C / (((B - A) / (y - A)) - 1)^{(1/D)}))$$

$$\text{res} = (y - \text{fit})$$

[00482] Para los compuestos que originan más del 50% de inhibición de la secreción del TNFα, se determinó la IC₅₀ (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 TNF α . En contraste, el Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos inhibe de manera significativa la producción del TNF α . Esto muestra que el Salicilato Acetilado con Ácido grasos es la especie responsable de la inhibición de la producción de TNF α 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 TNF α con desafío de LPS.

[00485] Para medir los efectos de los compuestos sobre la secreción del TNF α *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 cardíaca 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 μ l por animal) y se congela a -70°C. Los niveles de TNF α en suero se miden utilizando los kits de ELISA para TNF α 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 pocillos 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	—

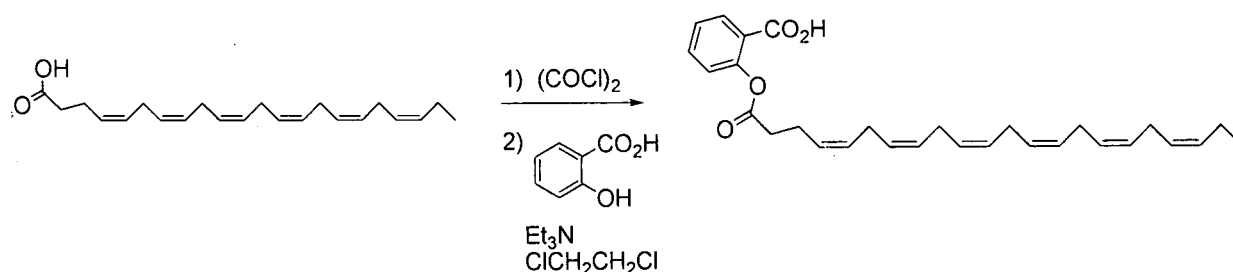
A — indica que el compuesto no mostró actividad inhibidora. A + indica que el compuesto mostró actividad inhibidora. Un mayor número de “+” indica un mayor nivel de actividad inhibidora.

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

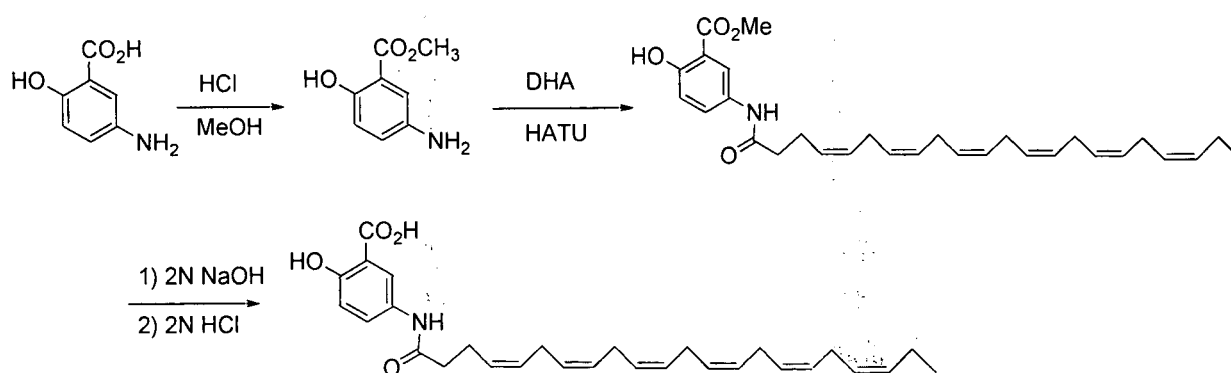
las realizaciones mencionadas en la sección de Ejemplos son realizaciones de los Compuestos de la Invención, y, como tal, son adecuadas para su uso en los métodos y las composiciones que se describieron anteriormente.

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 NEt₃ (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 MgSO₄, 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 C₂₉H₃₆O₄ = 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)



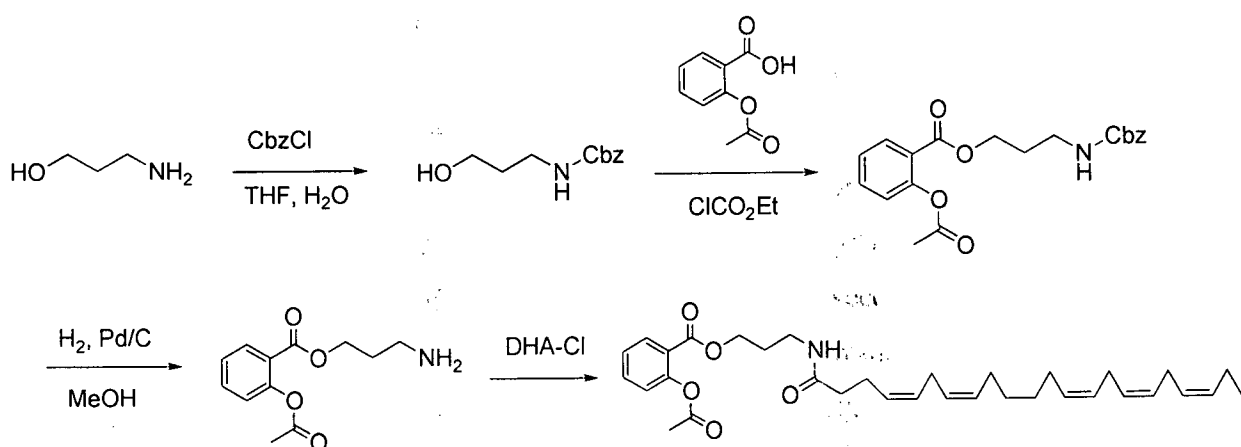
[00490] A una solución de HCl saturado en CH₃OH (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó lentamente ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico (2 g, 13,06 mmoles). La mezcla resultante se agitó a (TA, 16 horas) y a continuación se calentó (reflujo, 24 horas). La mezcla se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, 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 (61,7 mg, 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 (0,1 g, 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.

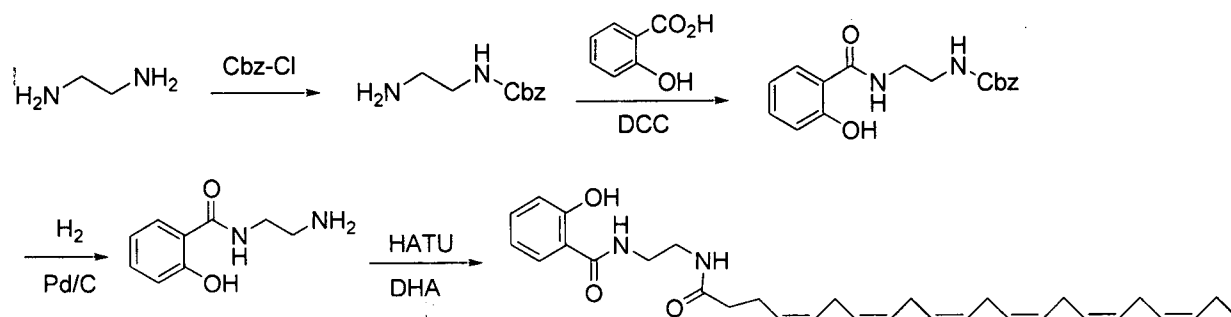
El residuo se purificó por cromatografía de sílica (PE:EA, 5:1) para obtener 3-hidroxipropilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (12,6 g, 90,5%).

[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-(benciloxycarbonilamino)propil 2-acetoxibenzoato (2,0 g, 54%) en forma de aceite incoloro. Masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6 = 371,38$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,3$.

[00495] Una mezcla de 3-(benciloxycarbonilamino)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 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4 = 237,25$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,3$.

[00496] A una solución de DHA (500 mg, 1,52 mmoles) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (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 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) a 0°C , se le agregó una solución cloruro de ácido DHA en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. 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-hexaenamido propil 2-acetoxibenzoato. Masa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_5 = 547,72$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,3$.

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 Na₂SO₄ y se evaporó para dar 2-aminoetilcarbamato de bencilo en forma de un aceite (1,65 g, 51%). Masa calculada para C₁₀H₁₄N₂O₂ = 194,23; encontrada: [M-H]⁺ = 193,3.

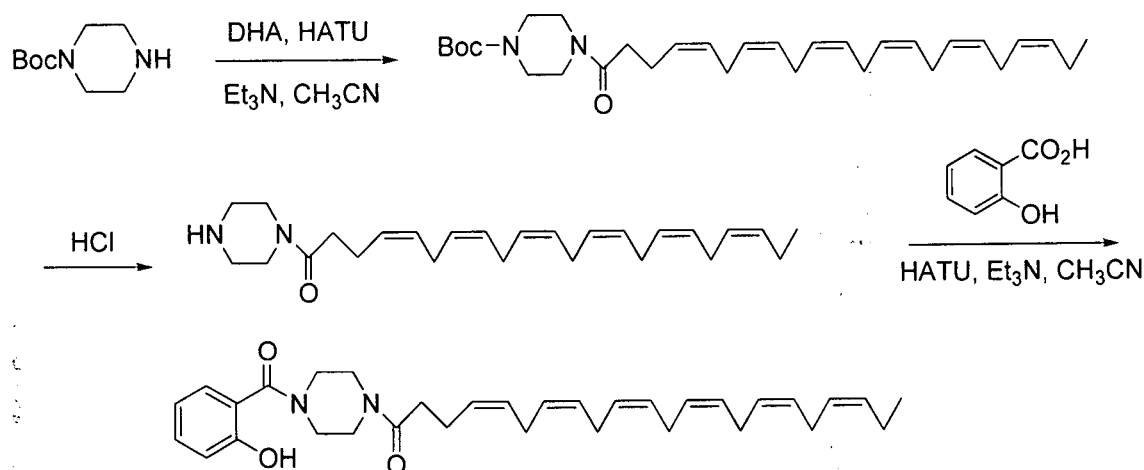
[00498] A una mezcla de 2-aminoetilcarbamato de bencilo (1,65 g, 8,5 mmoles), imidazol (0,58 g, 8,5 mmoles) y ácido salicílico (1,73 g, 8,5 mmoles) en acetato de etilo (30 ml) se le agregó una solución de DCC (1,75 g, 8,5 mmoles) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se filtró. 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 C₁₇H₁₈N₂O₄ = 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 H₂ (16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (EtOAc-MeOH-NH₃OH (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 C₉H₁₂N₂O₂ = 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 Et₃N (0,1ml, 0,7 mmoles) en CH₃CN (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, NaHCO₃ 5% y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ 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 C₃₁H₄₂N₂O₃ = 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)

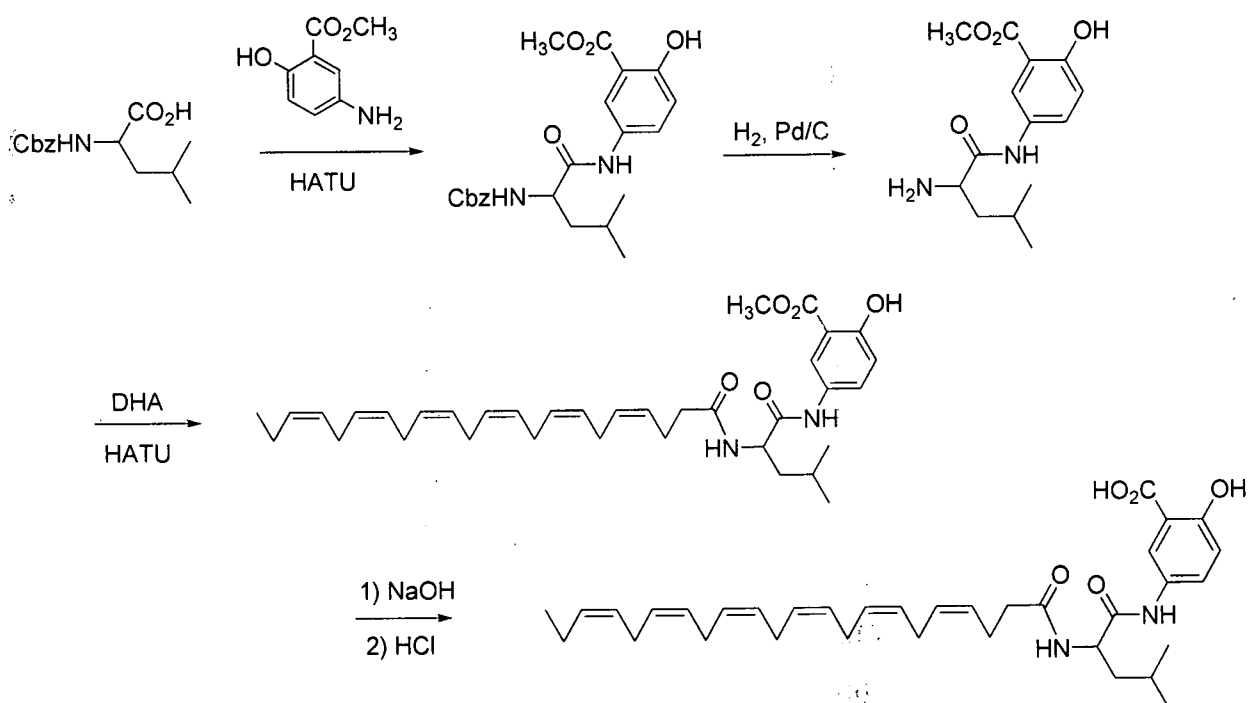


[00501] A una mezcla de *tert*-butilpiperazin-1-carboxilato (0,57 g, 3,05 mmoles), DHA (1 g, 3,05 mmoles) y Et₃N (0,61 g, 6,1 mmoles) en CH₃CN (20 ml) se le agregó HATU (1,16 g, 3,05 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl acuoso 1N, agua, NaHCO₃ 5% y agua, y se secaron sobre MgSO₄. 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 C₃₁H₄₈N₂O₃ = 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 CH₂Cl₂ (20 mL) a 0°C, se le agregó CF₃CO₂H (7 m, 91 mmoles). La solución de mezcla se agitó (0 °C, 2 horas) y a continuación se le agregó Na₂CO₃ 10% para ajustar el pH = 10. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (CH₂Cl₂: CH₃OH, 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 C₂₆H₄₀N₂O = 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 Et₃N (0,89 g, 8,85 mmoles) en CH₃CN (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, NaHCO₃ 5% y agua, y se secaron sobre MgSO₄. 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 C₃₃H₄₄N₂O₃ = 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)



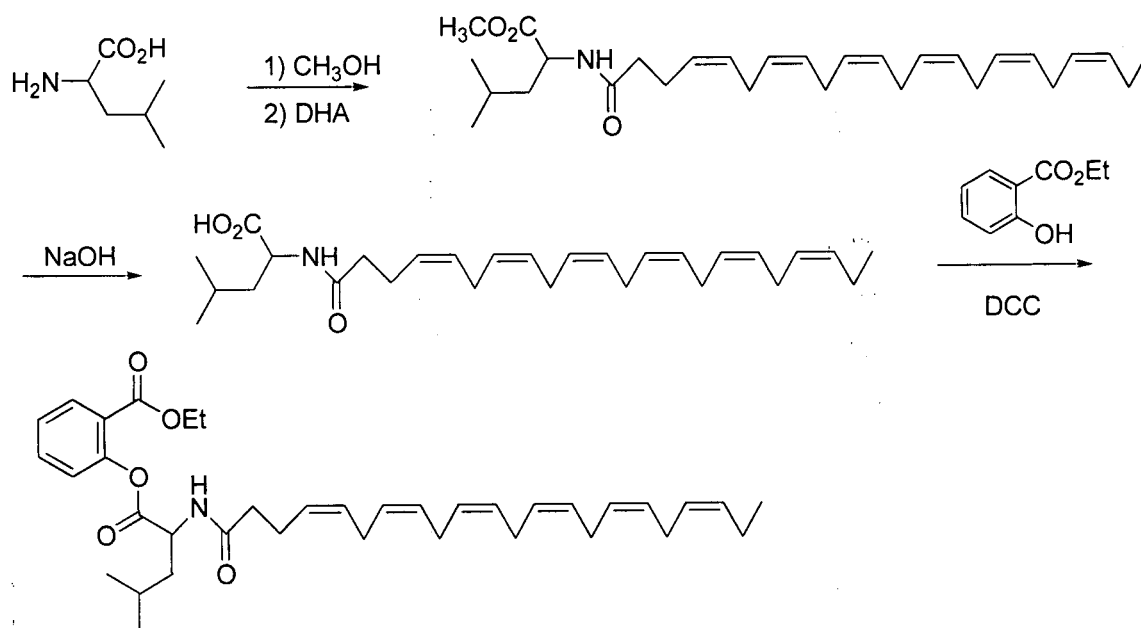
[00504] Una mezcla del ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-4-metilpentanoico (1g, 3,8 mmoles), 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (0,66 g, 3,95 mmoles) y Et₃N (0,76 g, 7,6 mmoles) se disolvieron en CH₃CN (10 ml) y se le agregó HATU (1,503 g, 3,95 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas). El solvente 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 (50 mL), NaHCO₃ 5% (50 ml x 3), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de sílica sobre (CH₂Cl₂) para obtener 5-(2-(benciloxycarbonilamino)-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-(benciloxycarbonilamino)-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), $NaHCO_3$ 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 NaHCO₃ para ajustar hasta pH = 7. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ 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 C₇H₁₅NO₂ = 145,20; encontrada: [M+H]⁺ = 145,9. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

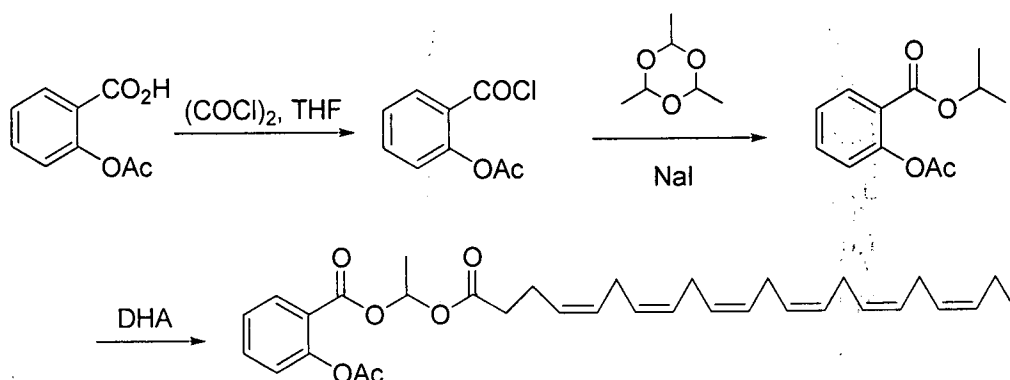
[00509] A una solución de 2-amino-4-metilpentanoato de metilo (250 mg, 1,6 mmoles), DHA (510 mg, 1,5 mmoles) y Et₃N (0,42 ml, 3 mmoles) en CH₃CN (2 ml) a temperatura ambiente, se le agregó HATU (570 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El 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 NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílica (EtOAc/DCM, 0-25%) para obtener 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 C₂₉H₄₅NO₃ = 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

lavarón con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílica ($\text{MeOH}:\text{DCM}$, 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_3 = 441,65$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442,1$.

[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 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$ (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 $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{NO}_5 = 589,80$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 590,4$.

Ejemplo 16: Preparación de 1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoiloxi)etil 2-acetoxibenzoato (9)



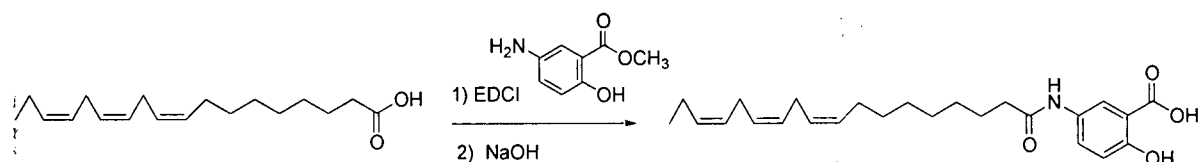
[00512] A una solución del compuesto ácido 2-acetoxibenzoico (1,0 g, 5,5 mmoles) en THF (30 ml), se le agregó $(\text{COCl})_2$ (0,8 ml, 9,1 mmoles) a 0°C . La mezcla se calentó (reflujo, 1,5 horas) y se concentró bajo presión reducida para obtener acetato de 2-(clorocarbonil)fenilo.

[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 ($\text{EtOAc}-\text{PE}$, 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

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: $[M+Na]^+ = 557,2$.

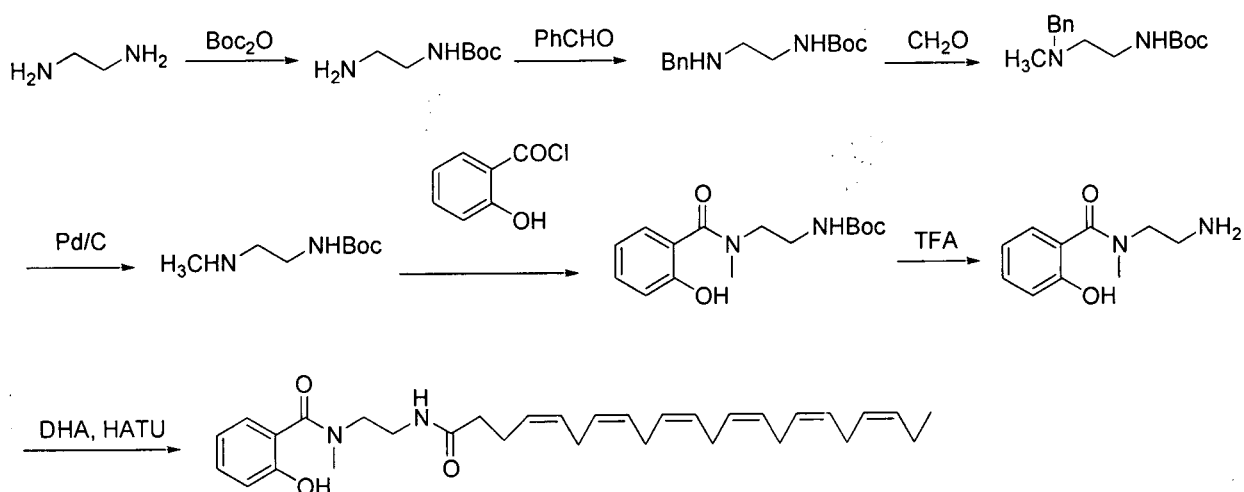
Ejemplo 17: Preparación del ácido 2-hidroxi-5-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienamidobenzoico (III-7)



[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 (3,1 mL, 22,3 mmoles) a TA, se le agregó $\text{NaHB}(\text{AcO})_3$. 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 = 250,34$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251,3$.

[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 $\text{NaHB}(\text{AcO})_3$ (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%). $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): δ 7,25 (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%).

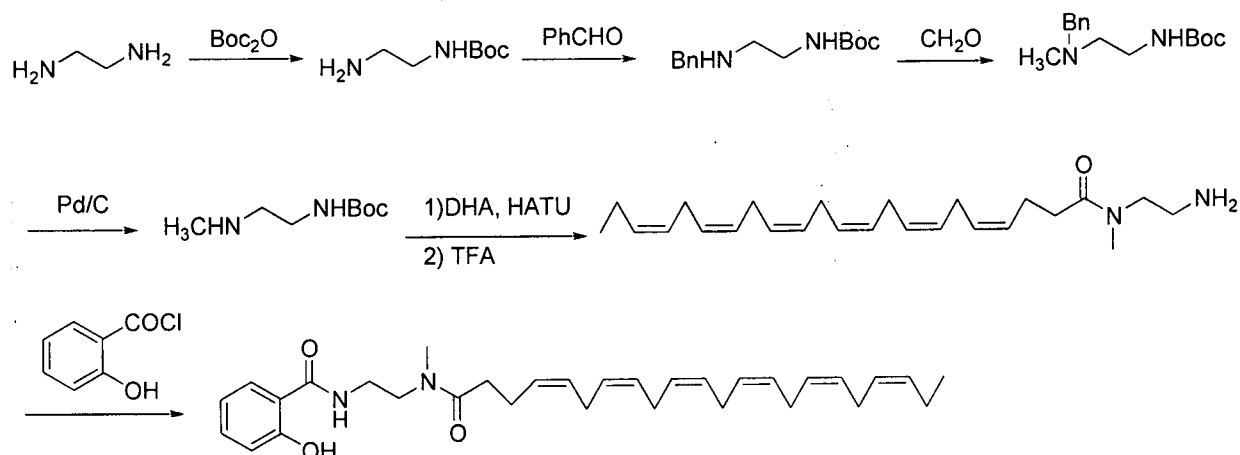
¹HRMN (CDCl₃): 83,25 (m, 2H, CH₂), 2,7 (m, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃), 1,49 (s, 9H, CH₃).

[00521] A una mezcla de *tert*-butil 2-(metilamino)etilcarbamato (0,348 g, 2 mmoles) cloruro de 2-hidroxibenzoilo (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. ¹HRMN (CDCl₃): 87,5 (m, 2H, CH), 7,0 (d, 1H, CH), 6,8 (d, 1H, CH), 3,7 (m, 2H, CH₂), 3,48 (m, 2H, CH₂), 3,2 (m, 3H, CH₃), 1,5 (s, 9H, CH₃).

[00522] A una solución de *tert*-butil 2-(2-hidroxi-N-metilbenzamido)etilcarbamato (0,2 g, 0,68 mmoles) en CH₂Cl₂ (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 NH₃ in CH₃OH 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 C₁₀H₁₄N₂O₂ = 194,23; encontrada: [M+H]⁺ = 195,1.

[00523] A una mezcla de N-2-(aminoetil)-2-hidroxi-N-metilbenzamida bruto (100 mg, 0,3 mmoles), DHA (100 mg, 0,3 mmoles) y Et₃N (92,3 mg, 0,9 mmoles) en CH₃CN (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, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con CH₂Cl₂-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 C₃₂H₄₄N₂O₃ = 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)

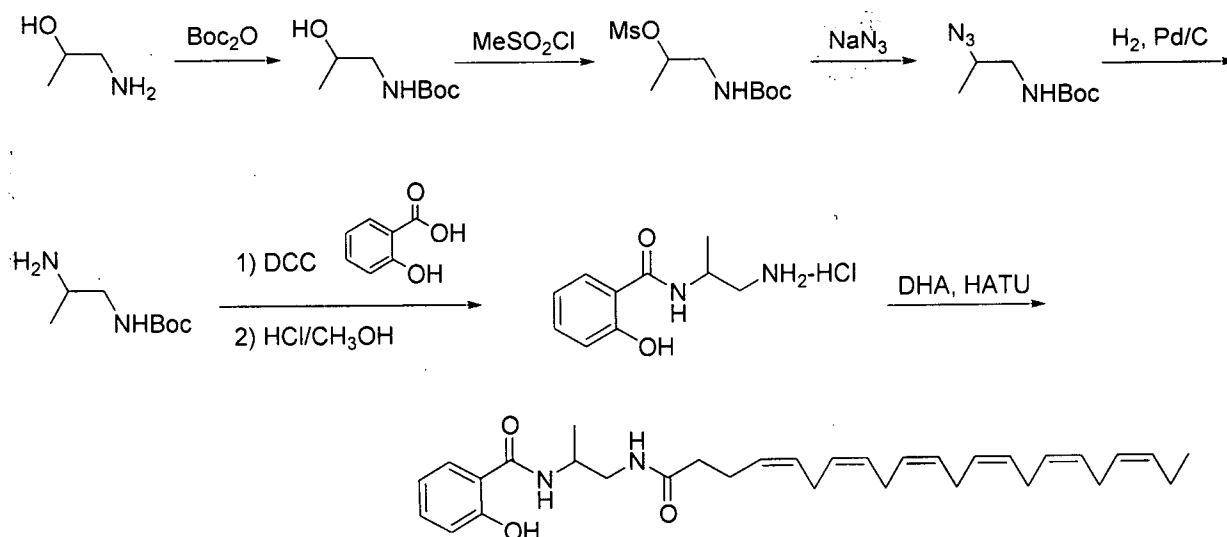


[00524] A una mezcla de *tert*-butil-2-(metilamino)etilcarbamato (0,82 g, 4,7 mmoles), preparada según se describió previamente, DHA (1,55 g, 4,7 mmoles) y Et₃N (1,32 ml, 9,4 mmoles) en CH₃CN (40 ml), se le agregó HATU (1,79 g, 4,7 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión 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 NaHCO₃ saturado (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄ 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 C₃₀H₄₈N₂O₃ = 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 Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ 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-hidroxibenzoilo (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 C₃₂H₄₄N₂O₃ = 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-hexaenamido)propan-2-il)-2-hidroxibenzamida (13)



[00527] A una solución de 1-aminopropan-2-ol (7,5 g, 0,1 mol) en THF-H₂O (1:1, 150 ml), a temperatura ambiente, se le agregó lentamente una solución de Boc₂O (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 MgSO₄, 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 C₈H₁₇NO₃ = 175,23; encontrada: [M+H]⁺ = 176,3.

[00528] A una solución de *tert*-butil 2-hidroxipropilcarbamato (14,3 g, 81,7 mmoles) y Et₃N (35,6 ml, 245,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (250 ml) a 0°C, se le agregó lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (9,5 ml, 122,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (250 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con agua, HCl 1 N, NaHCO₃ 5% y salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ 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 C₉H₁₉NO₅S = 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 NaN₃ (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 NaHCO₃ saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, 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. ¹HRMN

(CDCl₃): δ3,6 (m, 1H, CH), 3,25 (m, 1H, CH₂), 2,9 (m, 1H, CH₂), 1,49 (s, 9H, CH₃), 1,2 (d, 3H, CH₃).

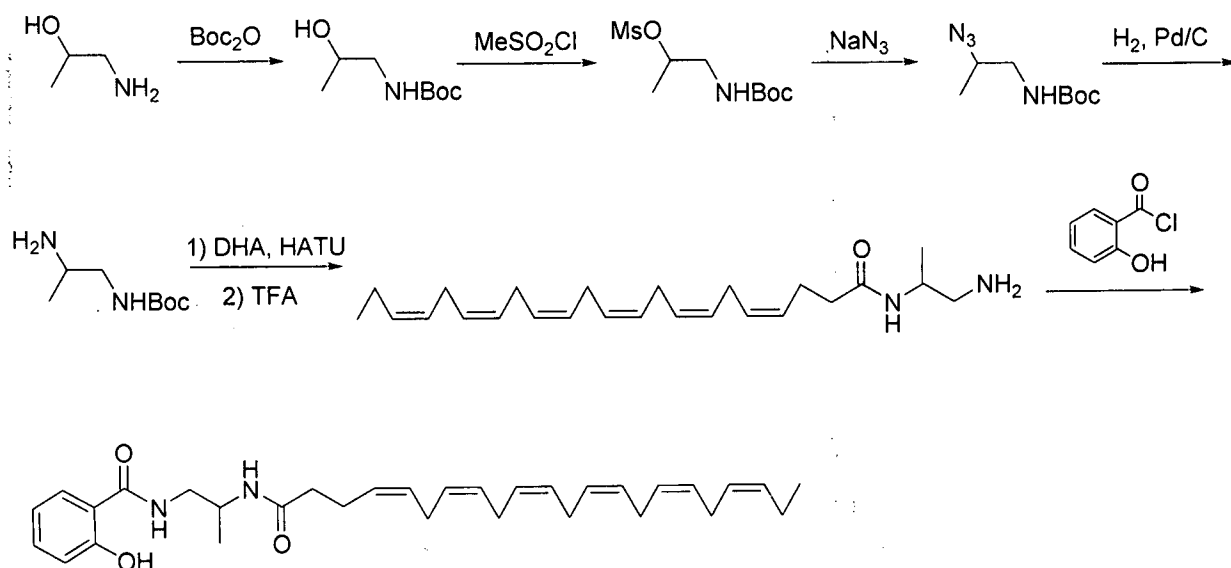
[00530] Una mezcla de *tert*-butil 2-azidopropilcarbamato (7,0 g, 3,6 mmoles) y Pd/C (0,7 g) en MeOH (250 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ (1 atm) (TA, 16 horas). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica gel, eluyendo con NH₃ 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. ¹HRMN (CDCl₃): δ4,9 (bs, 1H, NH), 3,15 (m, 1H, CH), 3,0 (m, 1H, CH₂), 2,8 (m, 1H, CH₂), 1,7 (bs, 2H, NH₂), 1,5 (s, 9H, CH₃), 1,0 (d, 3H, CH₃).

[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 (2,4 g, 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 C₁₀H₁₄N₂O₂ = 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 Et₃N (3,1 ml, 21,9 mmoles) en CH₃CN (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), NaHCO₃ saturado (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄, 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 C₃₂H₄₄N₂O₃ = 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-hexaenamido)propil-2-hidroxibenzamida (14)



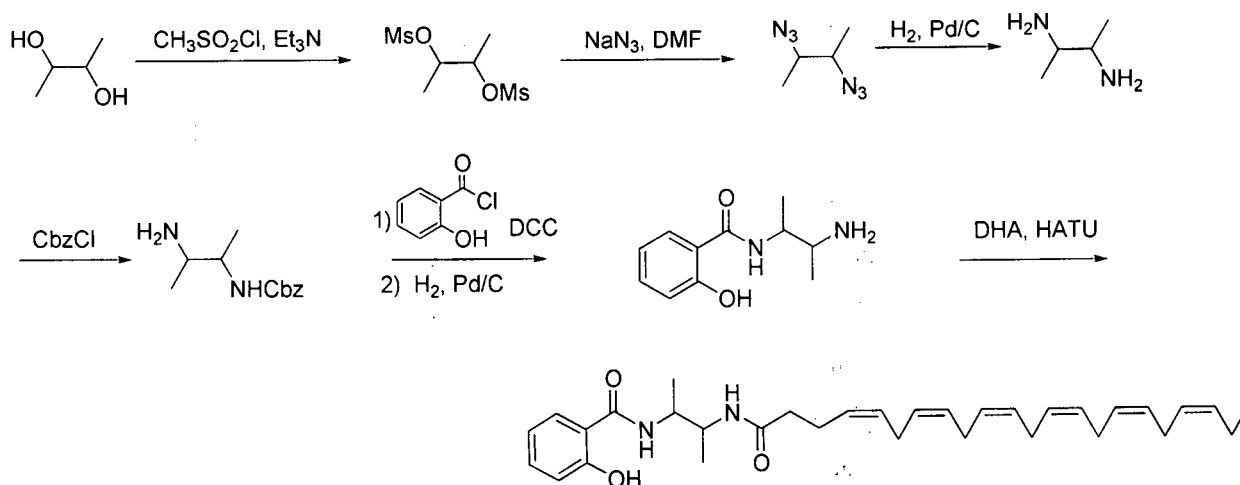
[00534] A una mezcla de *tert*-butil-2-aminopropilcarbamato (1,06 g, 6,09 mmoles), preparado según se describió previamente, DHA (2,0 g, 6,09 mmoles) y Et_3N (1,7 ml, 12,8 mmoles) en CH_3CN (40 ml) a 0°C , se le agregó HATU (2,31 g, 6,09 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo 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 $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3 = 484,71$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,6$.

[00535] A una solución de *tert*-butil (2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propilcarbamato (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 $\text{pH} = 10$ 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} = 384,6$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385,2$.

[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-hexaenamido-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-hexaenamido-2-hidroxibenzamida (15))



[00537] A una solución de butano 2,3-diil (15 g, 0,166 moles) y Et_3N (57,7 mL, 0,415 moles) en CH_2Cl_2 (150 mL) a $0^\circ C$, 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 $0^\circ C$ 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. ^1HRMN ($CDCl_3$): δ 4,9 (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 $85^\circ C$ 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. ^1HRMN ($CDCl_3$): δ 2,8 (m, 1H, CH), 2,6 (m, 1H, CH), 1,65 (s, 4H, NH_2), 1,0 (d, 6H, CH_3).

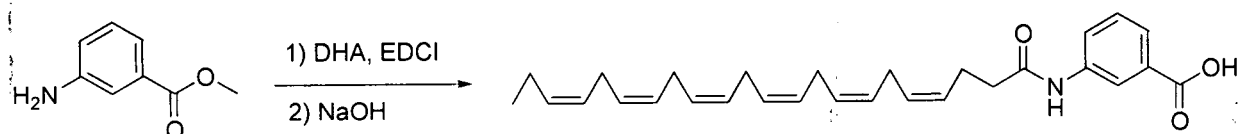
[00540] A una mezcla de butano-2,3-diamina (4,8 g, 54,5 mmoles) en agua (50 ml) conteniendo verde de bromocresol como indicador, se le agregó, lentamente, una solución de ácido metanosulfónico (10,46 g) en agua (50 ml), hasta que se observó una transición del color azul al amarillo. La mezcla se diluyó 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 = 222,28$; encontrada: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 221,2$.

[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 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 = 342,39$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343,2$.

[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.

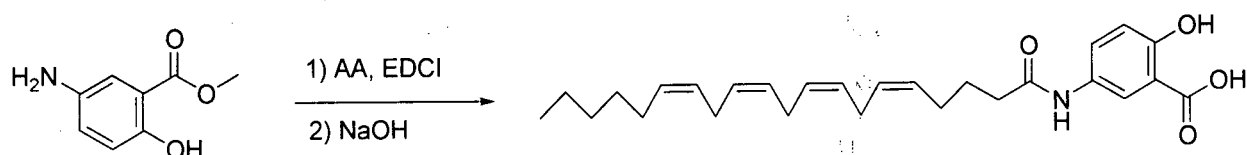
[00543] A una solución de N-(3-aminobutan-2-il)-2-hidroxibenzamida (1,52 g, 7,3 mmoles), DHA (2 g, 6,0 mmoles) y Et_3N (1,21 g, 12,0 mmoles) en CH_3CN (50 ml) a 0°C , se le agregó HATU (2,37 g, 6,24 mmoles). La mezcla se agitó (TA, 16 horas) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó 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-hexaenamido)butan-2-il)-2-hidroxibenzamida (1,08 g, 34,3%) en forma de un aceite de color amarillo claro. Masa calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3 = 518,73$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,6$.

Ejemplo 23: Preparación del ácido 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoibenzoico (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-hexaenamidoibenzoato de metilo. Masa calculada para $\text{C}_{302}\text{H}_{39}\text{NO}_3 = 461,64$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,3$. 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-hexaenamidoibenzoico en forma de un sólido blancuzco. Masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3 = 447,61$; encontrada: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 446,2$.

Ejemplo 24: Preparación del ácido 2-hidroxi-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenamidoibenzoico (18)

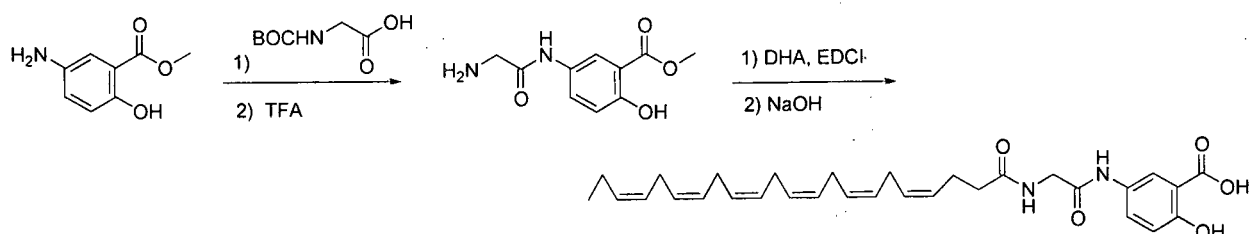


[00545] A una solución de 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (0,27 g, 1,6 mmoles) en diclorometano (10 ml), se le agregó ácido araquidónico (0,5 g, 1,6 mmoles), EDCI (0,32 g, 1,7 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,020 g, 0,2 mmoles). La reacción se agitó (TA, 2 horas) y, a continuación, se dividió entre CH_2Cl_2 y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N, agua, NaHCO_3 acuoso saturado y agua, y a continuación se secó sobre MgSO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0-5% de MeOH/ CH_2Cl_2), para obtener 0,6 g de 2-hidroxi-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenamidoibenzoato de metilo en forma de un aceite de color marrón. Masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4 = 453,61$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,3$.

[00546] El 2-hidroxi-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenamidoibenzoato de metilo se disolvió, a continuación, en THF (15 ml) y NaOH 3N (5 ml). La mezcla se calentó

(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 MgSO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–15% de MeOH/ CH₂Cl₂), para obtener 0,3 g del ácido 2-hidroxi-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenamidoibenzoico (en forma de un sólido color naranja). Masa calculada para C₂₇H₃₇NO₄ = 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)



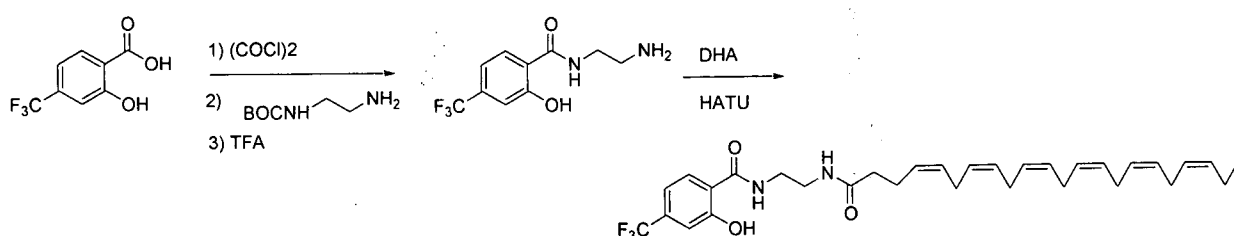
[00547] A una solución de 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (1,5 g, 9,0 mmoles) en diclorometano (50 ml), se le agregó BOC-glisina (1,57 g, 9,0 mmoles), EDCI (1,89 g, 9,9 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 2,5 horas) y, a continuación, se dividió entre CH₂Cl₂ y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílica (0–5% de MeOH/ CH₂Cl₂), para obtener 1,37 g de 5-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetamido)-2-hidroxibenzoato de metilo. Masa calculada para C₁₅H₂₀N₂O₆ = 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 CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ y salmuera. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El material bruto se purificó por cromatografía en sílica (0–5% de MeOH/ CH₂Cl₂), 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 C₁₀H₁₂N₂O₄ = 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 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,3$. Masa calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 = 520,66$; encontrada: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 519,2$.

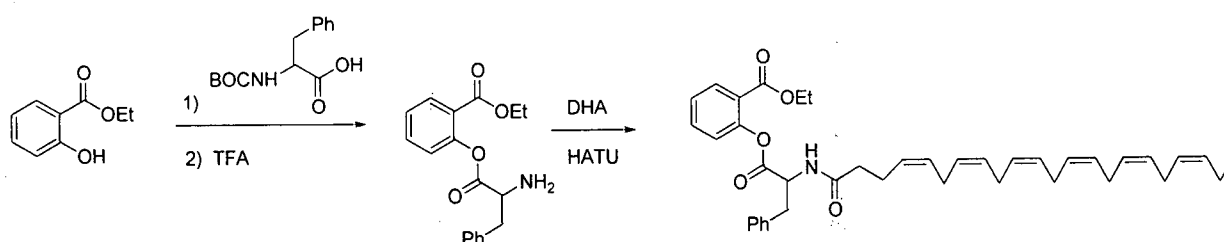
Ejemplo 26: Preparación de N–(2–(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)–docosa–4,7,10,13,16,19–hexaenamidoetil)–2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamida (21)



[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 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 0,55 g de *tert*–butil 2–(2–hidroxi–4–(trifluorometil)benzamido)etilcarbamato. Masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 = 348,32$; experimental: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 371,1$. 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 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 = 248,20$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249,1$.

[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 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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 $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 = 558,67$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 559,3$.

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)

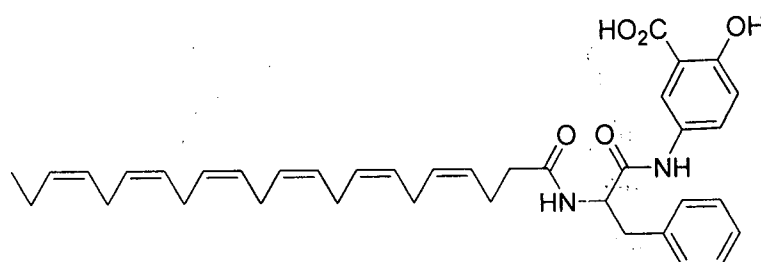


[00552] A una solución de 2-hidroxibenzoato de etilo (0,5 g, 3,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le agregó ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico (0,8 g, 3,0 mmoles), EDCI (0,63 g, 3,3 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,037 g, 0,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 3 horas) y, 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6 = 413,46$; encontrada: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 437,1$.

[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 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4 = 313,35$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,1$.

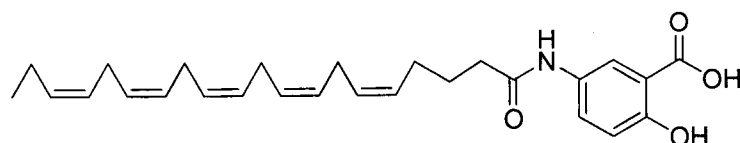
[00554] Se combinaron 2-(2-(amino-3-fenilpropanoíloxi)benzoato de etilo (0,24g, 0,8 mmoles) y DHA (0,25 g, 0,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se les agregó HATU (0,35 g, 0,9 mmoles) y diisopropiletilamina (0,30 g, 2,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó (TA, 3 horas) y, a continuación, se dividió 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-fenilpropanoíloxi)benzoato de etilo en forma de un sólido de color tostado. Masa calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{NO}_5 = 623,82$; encontrada: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624,2$.

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)



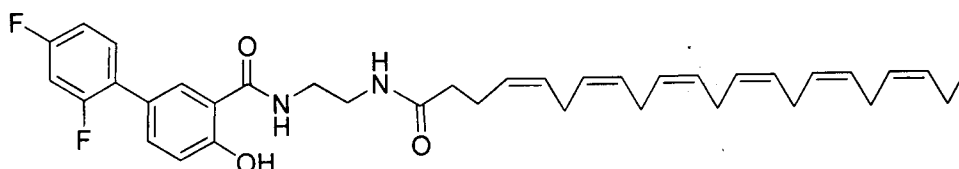
[00555] Se preparó el ácido 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-fenilpropanamido)-2-hidroxibenzoico de manera similar al ácido 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-4-metilpentanamido)-2-hidroxibenzoico, utilizando como material de partida la fenilalanina 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-pentaenamidoibenzoico (24)



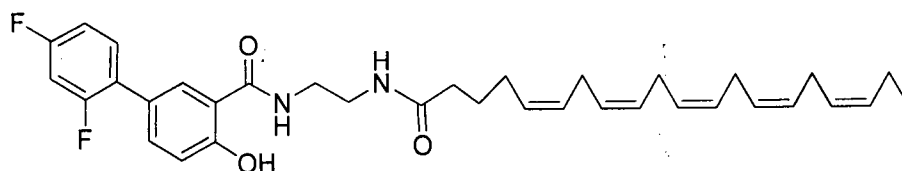
[00556] El ácido 2-hidroxi-5-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoibenzoico se preparó de manera similar al ácido 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-hidroxibenzoico, utilizando con material de partida el EPA apropiado. Masa calculada para $C_{27}H_{35}NO_4 = 437,57$; 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: $[M+H]^+ = 603,3$.

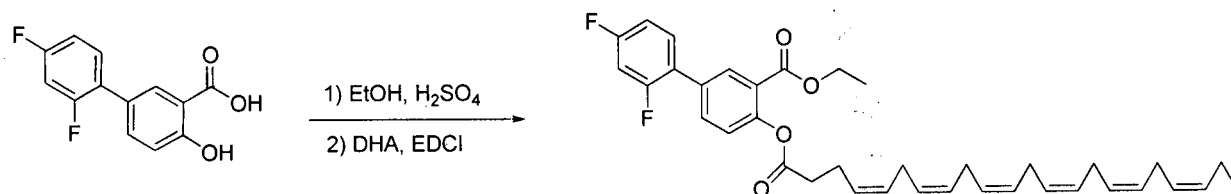
Ejemplo 31: Preparación de 2',4'-difluoro-4-hidroxi-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)bifenil-3-carboxamida (26)



[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: $[M+H]^+ = 577,3$.

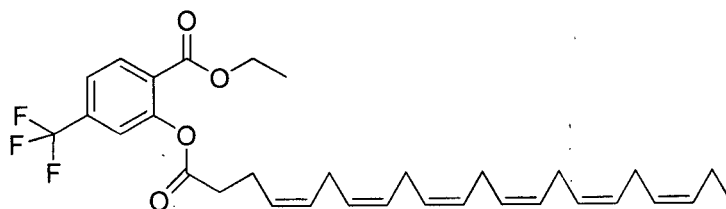
Ejemplo 32: Preparación de 4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoíloxi)-2',4'-difluorobifenil-3-carboxilato de etilo (27)



[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: $[M+H]^+ = 279,1$.

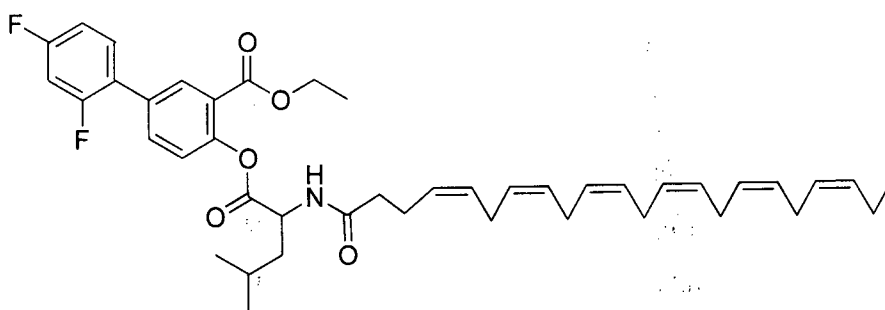
[00560] El 2',4'-difluoro-4-hidroxibifenil-3-carboxilato de etilo (0,3 g, 1,1 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y a esto se le agregó DHA (0,35 g, 1,1 mmoles), EDCI (0,23 g, 1,2 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,13 g, 0,1 mmoles). La reacción se agitó (TA, 3 horas) y a continuación se dividió entre 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-hexaenoíloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (28)



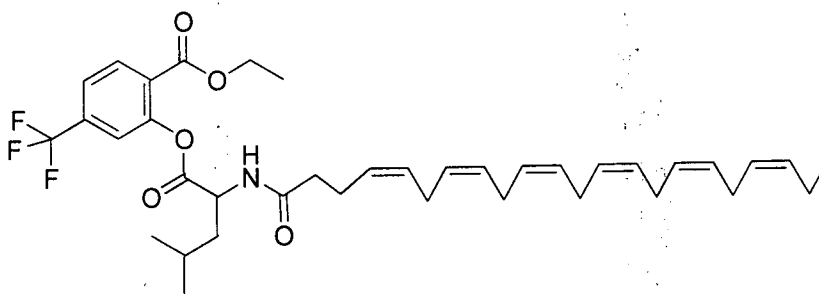
[00561] El 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoíloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo se preparó de manera similar al 4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoíloxi)-2',4'-difluorobifenil-3-carboxilato de etilo, utilizando como material de partida al ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico. 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-metilpentanoíloxi)-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-metilpentanoíloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (30)



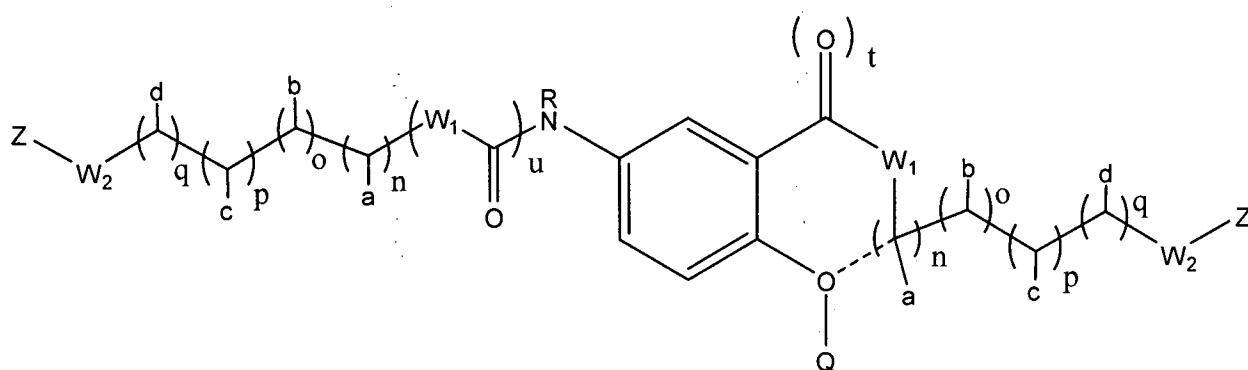
[00563] El 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-4-metilpentanoíloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo se preparó tal como se describe para el 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-4-metilpentanoíloxi)benzoato de etilo, utilizando como material de 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.

1. Un compuesto de la Fórmula III,



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

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 de piperidina;

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

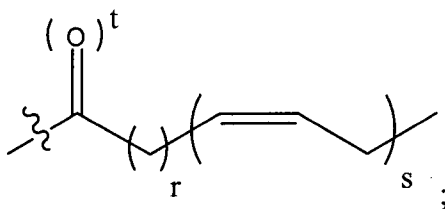
cada a y c son, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

cada b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

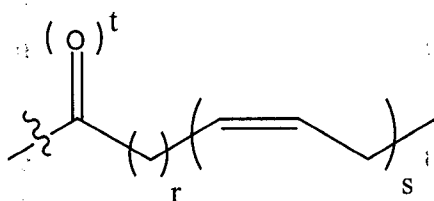
cada d es H o C(O)OH;

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;

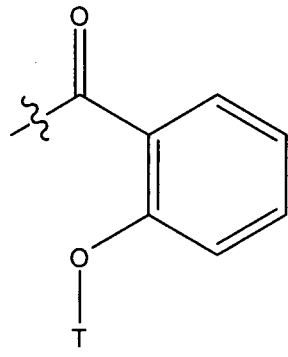
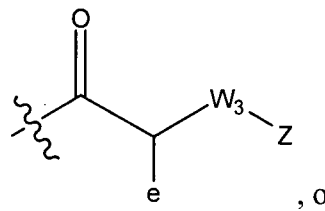
cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

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 ,



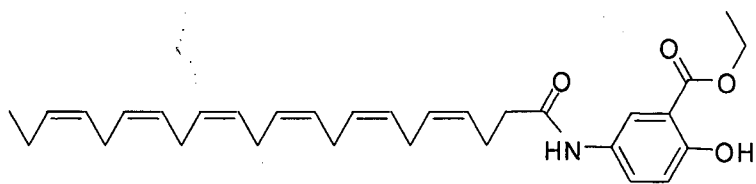
e es H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural;

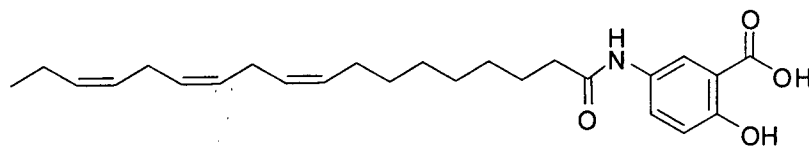
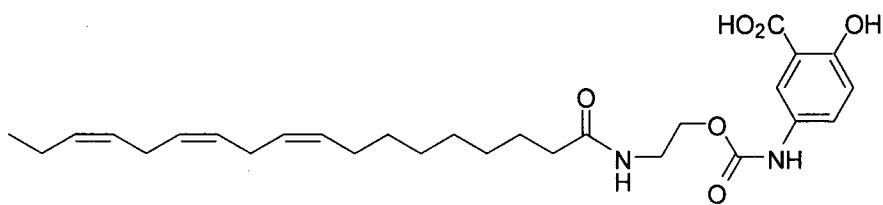
W_3 es nulo, $-O-$ o $-N(R)-$;

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, por lo menos, un t es 1 y, por lo menos, un W_1 es O.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Q es H.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto es

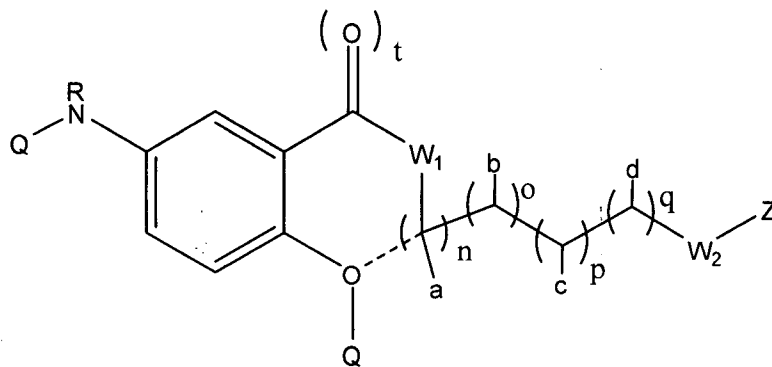




5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es



6. Un compuesto de Fórmula IIIa,



Fórmula IIIa

o una sal, un enantiómero o un estereoisómero, farmacéuticamente aceptable del 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 una porción de piperidina;

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

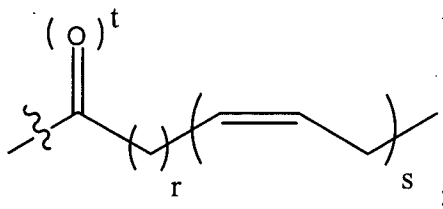
cada a y c son, de manera independiente, H, CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o C(O)OH;

cada b es H, CH₃, C(O)OH o O-Z;

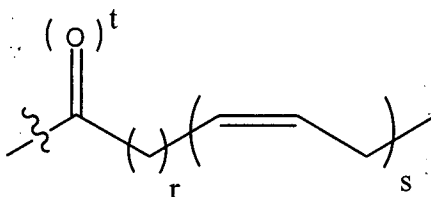
cada d es H o C(O)OH;

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;

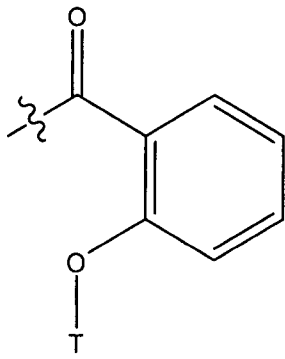
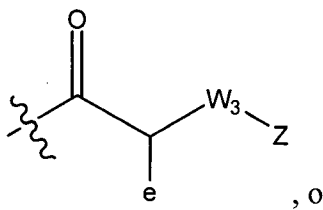
cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

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;

cada Q es nulo, H, C(O)CH₃, Z,



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

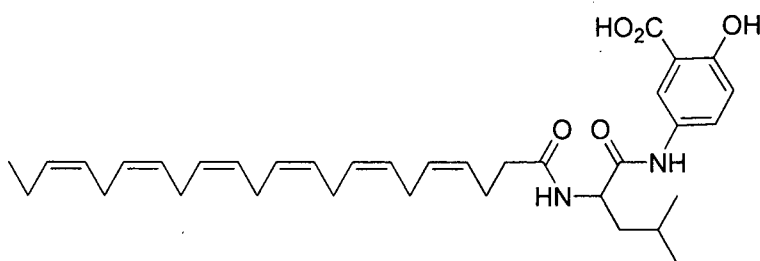
266

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

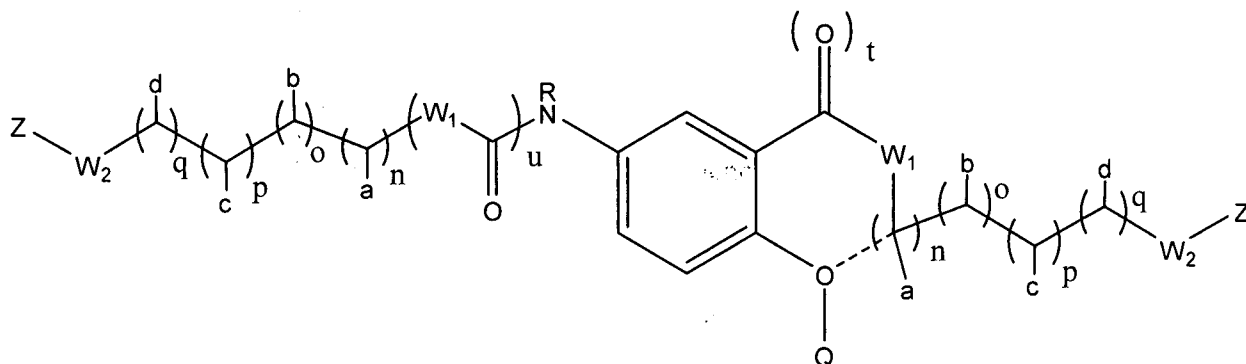
R es H o C_1 - C_3 alquilo; y

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

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde, por lo menos un, t es 1, por lo menos un, W_1 es O y, por lo menos un, Q es H.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto es



9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula III



Fórmula III,

o una sal, un enantiómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del 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 una porción 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;

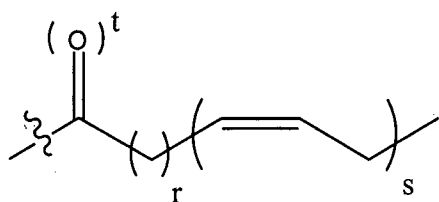
cada d es H o $C(O)OH$;

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

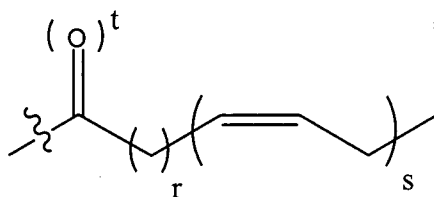
cada Z es H o

267

P-4118
 Divisional de P-2799
 Enero 29, 2014



con la condición que hay, por lo menos, un



en el compuesto;

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

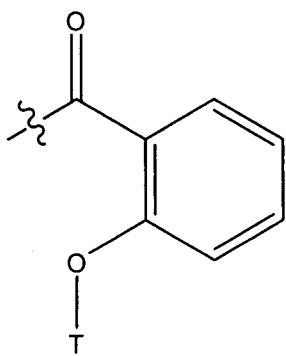
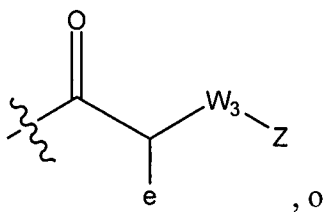
cada s es, de manera independiente, 3, 5 o 6;

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 ,



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 ;

Y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un conjugado molecular que comprende un derivado de salicilato y un ácido graso que es seleccionado del grupo que consiste de ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos que están metabolizados in vivo a ácidos grasos omega 3, en donde el conjugado es estable en dosis oral, estable en plasma y es capaz de hidrolizarse enzimáticamente hasta producir salicilato libre y ácido graso libre de tal forma que mitiga la actividad pro-inflamatoria y activar la actividad anti-inflamatoria.

11. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el ácido graso es seleccionado del grupo que consiste de ácido *todo-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido- α -linolenico, ácido estearidonico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido tetracosapentaenoico, y ácido tetracosahexaenoico.

12. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido graso es seleccionados del grupo que consiste de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

13. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el derivado de salicilato es seleccionado del grupo ácido salicílico, salicilato sustituido, ácido aminosalicílico, diflunisal y triflusal.

RESUMEN

La invención se relaciona con Derivados de Salicilatos Acetilados con Ácidos Grasos; con composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Derivado de Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos; y con métodos para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio que comprende la administración de una cantidad efectiva de un Derivado de Salicilato Acetilado con Ácidos Grasos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001196

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
			\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-019136- -00000-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001289- -00009-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 272

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 8 de 2014 - 15:18:33

271

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0010595

Bogotá D.C., Enero 30 de 2014 - 14:21:15

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1113	08/01/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1114	08/01/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1115	08/01/2014		31.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

3 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

93.000.00

=====

\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-019136- -00000-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001289- -00009-0000

Fecha: 2014-01-30 14:34:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 272

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 30 de 2014 - 14:21:15

272