

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 525**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810406 .1**

96 Fecha de presentación: **05.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1682537**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Moduladores de la adhesión celular**

30 Prioridad:
05.11.2003 US 517535 P
08.04.2004 US 560517 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2012

73 Titular/es:
SARcode Bioscience Inc.
1000 Marina Blvd., Suite 250
Brisbane, CA 94005, US

72 Inventor/es:
SHEN, Wang;
BARR, Kenneth;
OSLOB, Johan D. y
ZHONG, Min

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 383 525 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de la adhesión celular.

PRIORIDAD

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La investigación llevada a cabo a lo largo de la última década ha ayudado a elucidar los sucesos moleculares que concurren en las interacciones célula-célula en el cuerpo, en especial aquellos sucesos implicados en el movimiento y la activación de células en el sistema inmunitario. Véase en general, Springer, T. *Nature*, 1990, 346, 425-434. Las proteínas de la superficie celular y en especial las moléculas de adhesión celular ("CAM") y "leucointegrinas", incluyendo LFA-1, MAC- y gp150.95 (denominadas CD18/CD11a, CD18/CD11b y CD18/CD11c, respectivamente) se han sometido a investigación farmacéutica y desarrollo respectivamente teniendo como objetivo la intervención en los procedimientos de extravasación de leucocitos a sitios de lesión y movimiento de leucocitos a diferentes objetivos. Por ejemplo, actualmente se cree que antes de la extravasación de leucocitos, que es un componente obligatorio de la respuesta inflamatoria, se produce la activación de las integrinas expresadas constitutivamente en leucocitos y le sigue una fuerte interacción ligando/receptor entre integrinas (p. ej., LFA-1) y una o más moléculas de adhesión intercelular distintas (ICAM) denominadas ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 o ICAM-4 que son expresadas en las superficies de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y en otros leucocitos. La interacción de las CAM con las leucointegrinas es una etapa vital en el funcionamiento normal del sistema inmunitario. Se cree que los procedimientos inmunitarios tales como la presentación de antígeno, la citotoxicidad mediada por linfocitos T y la extravasación de leucocitos, requieren todos la adhesión celular mediada por las ICAM que interaccionan con las leucointegrinas. Véase en general Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R., *Adv. Pharmacol.* 1994, 25, 117-138 y Diamond, M.; Springer, T., *Current Biology*, 1994, 4, 506-532.

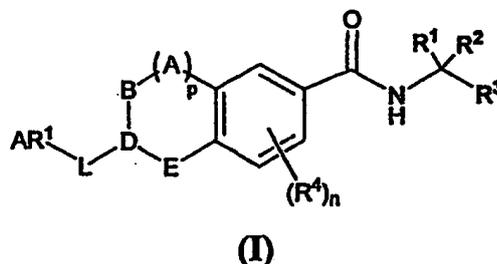
Claramente, debido a la función que tiene la interacción de las CAM y las leucointegrinas en la respuesta inmunitaria, sería deseable modular estas interacciones específicas para lograr un resultado terapéutico deseado (p. ej., la inhibición de la interacción en el suceso de una respuesta inmunitaria hiperactiva). Hay que destacar que se ha demostrado que el antagonismo de la interacción entre las CAM y las leucointegrinas puede ser realizado por agentes dirigidos contra cualquier componente. Específicamente, el bloqueo de las CAM, tal como por ejemplo ICAM-1, o las leucointegrinas, como por ejemplo LFA-1, por anticuerpos dirigidos contra cualquiera o ambas moléculas, inhibe eficazmente las respuestas inflamatorias. Los modelos in vitro de inflamación y respuesta inmunitaria inhibidas por anticuerpos contra las CAM o leucointegrinas, incluyen la proliferación de linfocitos inducida por antígeno o mitógeno, la agregación homotípica de linfocitos, citolisis mediada por linfocitos T y tolerancia inducida específica de antígeno. La importancia de los estudios in vitro la apoyan los estudios in vivo con anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 o LFA-2. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra LFA-1 pueden prevenir el rechazo del injerto de tiroides y prolongar la supervivencia de aloinjerto de corazón en ratones (Gorski, A.; *Immunology Today*, 1994, 15, 251-255). Es de mayor importancia que los anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 han mostrado eficacia in vivo como agentes antiinflamatorios en enfermedades humanas tales como el rechazo de aloinjerto renal y la artritis reumatoide (Rothlein, R. R.; Scharschmidt, L., en: *Adhesion Molecules*; Wegner, C. D., Ed.; 1994, 1-38, Cosimi, C. B.; et al., *J. Immunol.* 1990, 144, 4604-4612 y Kavanaugh, A.; et al., *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 992-1004) y los anticuerpos dirigidos contra LFA-1 han demostrado efectos inmunosupresores en el trasplante de médula ósea en la prevención del rechazo temprano de aloinjertos renales (Fischer, A.; et al., *Lancet*, 1989, 2, 1058-1060 y Le Mauff, B.; et al., *Transplantation*, 1991, 52, 291-295).

Como se ha descrito antes, se ha investigado el uso de anticuerpos dirigidos contra LFA-1 o ICAM-1 para antagonizar esta interacción. Además, se ha investigado el uso de péptidos LFA-1 o ICAM-1, fragmentos o antagonistas de péptidos (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.149.780, 5.288.854, 5.340.800, 5.424.399, 5.470.953, solicitudes PCT publicadas WO 90/03400, WO90/13316, WO90/10652, WO91/19511, WO92/03473, WO94/11400, WO95/28170, JP4193895, EP314863, EP362526, EP362531), y moléculas pequeñas antagonistas. Por ejemplo, se han descrito en la bibliografía varias moléculas pequeñas que afectan a la interacción de las CAM y las leucointegrinas. Se encontró que un producto natural aislado de la raíz de *Trichilia rubra* era inhibidor en un ensayo de unión celular in vitro (Musza, L. L.; et al., *Tetrahedron*, 1994, 50, 11369-11378). Se encontró que una serie de moléculas (Boschelli, D. H.; et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 717 y Boschelli, D. H.; et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4597-4614) eran activas por vía oral en una reacción de Arthus pasiva inversa, un modelo inducido de inflamación que se caracteriza por la acumulación de neutrófilos (Chang, Y. H.; et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 69, 155-164). También se encontró que otra serie de moléculas eran activas por vía oral en un tipo de reacción de hipersensibilidad retardada en ratas (Sanfilippo, P. J.; et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1057-1059). Todas estas moléculas parecían actuar de forma no específica, por inhibición de la transcripción de ICAM-1 junto con otras proteínas o actuando de forma intracelular para inhibir la activación de las leucointegrinas por un mecanismo desconocido, y ninguna parecía antagonizar directamente la interacción de las CAM con las leucointegrinas.

Claramente, aunque se han investigado varias clases de compuestos para uso terapéutico, sigue siendo necesario desarrollar nuevos productos terapéuticos que sean capaces de modular las interacciones entre las CAM y las leucointegrinas. En particular, sería deseable desarrollar productos terapéuticos capaces de dirigirse selectivamente (preferiblemente inhibiendo) a la interacción entre LFA-1 e ICAM-1, que sería útil como agente terapéutico para los trastornos inmunitarios y/o inflamatorios.

RESUMEN DE LA INVENCION

Como se ha discutido antes, sigue siendo necesario desarrollar nuevos productos terapéuticos que sean capaces de modular las interacciones entre las CAM y las leucointegrinas. La presente invención proporciona compuestos nuevos de fórmula general (I),



5

como se define en la reivindicación 1;

10 y composiciones farmacéuticas de los mismos, como se describe en general y en las subclases en la presente memoria, cuyos compuestos son útiles como moduladores de la familia de moléculas de adhesión celular CD11/CD18. Por lo tanto, estos compuestos son útiles, por ejemplo para el tratamiento de diferentes trastornos relacionados con LFA-1, incluyendo trastornos inmunitarios y/o inflamatorios.

La presente invención es útil en métodos para el tratamiento de cualquier trastorno mediado por la familia de moléculas de adhesión celular CD11/CD18, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

DEFINICIONES

15 El término "alifático", como se usa en la presente memoria, incluye hidrocarburos alifáticos de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, tanto saturados como insaturados, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará el experto en la materia, se pretende que "alifático" en la presente memoria incluya, pero sin limitar, restos alquilo, alquenilo, alquinilo. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Se aplica un convenio análogo a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Además, como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y similares, abarcan grupos tanto sustituidos como no sustituidos. En algunas realizaciones, como se usa en la presente memoria, se usa "alquilo inferior" para indicar aquellos grupos alquilo (sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono.

25 En algunas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo usados en la invención contienen aproximadamente 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo usados en la invención contienen aproximadamente 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo usados en la invención contienen aproximadamente 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo usados en la invención contienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo usados en la invención contienen aproximadamente 1-4 átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alifáticos ilustrativos incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, restos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, alilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *sec*-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *sec*-hexilo, y similares, que de nuevo pueden llevar uno o más sustituyentes. Los grupo alquenilo incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitar, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

35 El término "alicíclico" como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de los compuestos alifáticos y cíclicos e incluyen, pero sin limitar hidrocarburos monocíclicos o policíclicos y compuestos cicloalquilo con puente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará el experto en la materia, se pretende que "alicíclico" en la presente memoria incluya, pero sin limitar, restos cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Por lo tanto los grupos alicíclicos ilustrativos incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, restos ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂-ciclobutilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, ciclohexeniletilo, ciclohexaniletilo, norbornilo y similares, que de nuevo pueden llevar uno o más sustituyentes.

40 El término "alcoxi" o "alquiloxi", como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo saturado (es decir, O-alquilo) o insaturado (es decir, O-alquenilo y O-alquinilo) unido al resto molecular original por un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo usado en la invención contiene aproximadamente 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los

ejemplos de alcoxi, incluyen pero sin limitar, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, neopentoxi, *n*-hexoxi y similares.

El término "tioalquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo saturado (es decir, S-alquilo) o insaturado (es decir, S-alqueno y S-alquino) unido al resto molecular original por un átomo de azufre. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo usado en la invención contiene aproximadamente 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de tioalquilo incluyen, pero sin limitar, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, y similares.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR' en la que R' es alquilo, como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura NH₂R', en la que R' es alquilo, como se define en la presente memoria. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas otras realizaciones, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo usado en la invención contiene aproximadamente 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene aproximadamente 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de alquilamino incluyen, pero sin limitar, metilamino, etilamino, isopropilamino y similares.

Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos (y otros) descritos antes de compuestos de la invención incluyen, pero sin limitar, sustituyentes alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que cada vez que aparece R_x incluye independientemente, pero sin limitar, resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido, puede ser ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos antes y en la presente memoria puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general se ilustran por las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en la presente memoria.

En general, la expresión "resto aromático", como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto estable, mono o policíclico, insaturado, que tiene preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, la expresión "resto aromático" se refiere a un anillo plano que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo del anillo y que cumple la regla de Hückel en la que el número de electrones pi en el anillo es (4n+2) en el que n es un número entero. Un resto mono o policíclico, insaturado, que no cumple uno o todos estos criterios de aromaticidad, en la presente memoria se define como "no aromático", y está englobado en el término "alícíclico".

En general, la expresión "resto heteroaromático", como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto estable, mono o policíclico, insaturado, que tiene preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido; y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo (es decir, en lugar de un átomo de carbono del anillo). En algunas realizaciones, la expresión "resto heteroaromático" se refiere a un anillo plano que comprende al menos un heteroátomo, que tiene orbitales p perpendiculares al plano del anillo en cada átomo del anillo y que cumple la regla de Hückel en la que el número de electrones pi en el anillo es (4n+2) en el que n es un número entero.

También se apreciará que los restos aromáticos y heteroaromáticos, como se definen en la presente memoria, pueden estar unidos por un resto alquilo o heteroalquilo, y por lo tanto incluyen también restos -(alquil)aromático, -(heteroalquil)aromático, -(heteroalquil)heteroaromático y -(heteroalquil)heteroaromático. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, las frases "restos aromático o heteroaromático" y "aromático, heteroaromático" son intercambiables. Los sustituyentes incluyen, pero sin limitar, cualquiera de los sustituyentes mencionados previamente, es decir, los sustituyentes citados para los restos alifáticos, o para otros restos como se describe en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un compuesto estable.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, no difiere significativamente del significado común del término en la técnica, y se refiere a un resto cíclico insaturado que comprende al menos un anillo aromático. En algunas realizaciones, "arilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillo aromáticos incluyendo, pero sin limitar, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, no difiere significativamente del significado del término en la técnica, y se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales un

átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; 0, 1 ó 2 átomos del anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre S, O y N; y el resto de los átomos del anillo son carbonos, estando unido el radical al resto de la molécula por cualquiera de los átomos del anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.

Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo (incluyendo grupos arilo bicíclicos) pueden estar no sustituidos o sustituidos, en los que la sustitución incluye la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de los mismos, independientemente por uno cualquiera o más de los siguientes restos incluyendo, pero sin limitar: resto alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que en cada caso R_x incluye independientemente, pero sin limitar, resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido, ser ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, -(alquil)arilo o -(alquil)heteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido. Además, se apreciará que cualesquiera dos grupos adyacentes considerados juntos pueden representar un resto alicíclico o heterocíclico, sustituido o no sustituido, de 4, 5, 6 ó 7 miembros. Se ilustran ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general, mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos y descritas en la presente memoria.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere específicamente a grupos que tienen de 3 a 7, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilos adecuados incluyen, pero sin limitar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, que como en el caso de los restos alifático, alicíclico, heteroalifático o heterocíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes que incluyen, pero sin limitar, sustituyentes alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que en cada caso R_x incluye independientemente, pero sin limitar, resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido, ser ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo, descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido. Se ilustran ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general, mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos y descritas en la presente memoria.

El término "heteroalifático", como se usa en la presente memoria, se refiere a restos alifáticos en los que uno o más átomos de carbono en la cadena principal se han sustituido por un heteroátomo. Por lo tanto, un grupo heteroalifático se refiere a una cadena alifática que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., el lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifáticos pueden ser lineales o ramificados, y saturados o insaturados. En algunas realizaciones, los restos heteroalifáticos están sustituidos por sustitución independiente de uno o más átomos de hidrógeno de los mismos, por uno o más restos incluyendo, pero sin limitar: restos alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; alquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que en cada caso R_x incluye independientemente, pero sin limitar, resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido, ser ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo, descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido. Se ilustran ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general, mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos y descritas en la presente memoria.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico", como se usan en la presente memoria, se refieren a compuestos que combinan las propiedades de los compuestos heteroalifáticos y cíclicos e incluyen, pero sin limitar, sistemas de anillos cíclicos saturados e insaturados, mono o policíclicos, que tiene 5-16 átomos en los que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, S y N (en los que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), en los que los sistemas de anillo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, como se definen en la presente memoria. En algunas realizaciones, los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico", se refieren a un anillo no aromático, de 5, 6 ó 7 miembros o un grupo policíclico en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionados entre O, S y N (en los

que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), incluyendo, pero sin limitar, un grupo bi o tricíclico, que comprende anillos de 6 miembros condensados, que tienen entre 1 y 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que (i) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y cada anillo de 7 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede estar condensado a un anillo de arilo o heteroarilo. Los heterociclos representativos incluyen, pero sin limitar, heterociclos tales como furanilo, tiofuranilo, piranilo, pirrolilo, tienilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, dioxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, ditiazolilo, ditiazolidinilo, tetrahidrofurilo, y derivados de los mismos benzocondensados. En algunas realizaciones, se usa un grupo "heterociclo o heterocicloalquilo o heterocíclico sustituido" y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclo, o heterocicloalquilo o heterocíclico, como se ha definido antes, sustituido por la sustitución independiente de 1, 2 ó 3 átomos de hidrógeno del mismo, pero sin limitar, por resto alifático; alicíclico; heteroalifático; heterocíclico; aromático; heteroaromático; arilo; heteroarilo; alquilarilo; heteroalquilarilo; alquilheteroarilo; heteroalquilheteroarilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que en cada caso R_x incluye independientemente, pero sin limitar, alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, alquilarilo, o alquilheteroarilo descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido, ser ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, y en los que cualquiera de los sustituyentes aromático, heteroaromático, arilo o heteroarilo, descritos antes y en la presente memoria, puede estar sustituido o no sustituido. Se ilustran ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general, mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos y descritas en la presente memoria.

Adicionalmente, se observará que cualquiera de los restos alicíclico o heterocíclico descritos antes y en la presente memoria, puede comprender un resto arilo o heteroarilo condensado con los mismos. Se ilustran ejemplos adicionales de sustituyentes que se pueden aplicar en general, mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos y descritas en la presente memoria.

Los términos "halogeno-" y "halógeno" como se usan en la presente memoria se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "halogenoalquilo" indica un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, que tiene 1, 2 ó 3 átomos de halógeno unidos al mismo y se ilustra mediante grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, y similares.

El término "amino", como se usa en la presente memoria, se refiere a una amina primaria (-NH₂), secundaria (-NHR_x), terciaria (-NR_xR_y) o cuaternaria (-N⁺R_xR_yR_z), en las que R_x, R_y y R_z son independientemente un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático como se definen en la presente memoria. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitar, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dietilaminocarbonilo, metiletilamino, isopropilamino, piperidino, trimetilamino y propilamino.

El término "acilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -C(=O)R, en la que R es un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático, como se definen en la presente memoria.

El término "sulfonamido", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula general -SO₂NR_xR_y, en la que R_x y R_y son independientemente hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático o acilo, como se definen en la presente memoria.

El término "benzamido", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula general PhNR_x, en la que R_x es hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático, heteroaromático o acilo, como se definen en la presente memoria.

El término "alquilideno C₁₋₆", como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical divalente saturado lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que consiste solamente átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que tiene una valencia libre "-" en ambos extremos del radical.

El término "alquenilideno C₂₋₆", como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical divalente saturado lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que consiste solamente átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene una valencia libre "-" en ambos extremos del radical, y en el que la insaturación está presente solo como dobles enlaces y en el que el doble enlace puede existir entre el primer carbono de la cadena y el resto de la molécula.

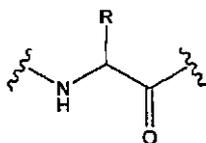
Como se usa en la presente memoria, los términos "alifático", "heteroalifático", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", y similares abarcan grupos sustituidos y no sustituidos, saturados

e insaturados, y lineales y ramificados. Igualmente, los términos "alicíclico", "heterocíclico", "heterocicloalquilo", "heterociclo" y similares, abarcan grupos sustituidos y no sustituidos, y saturados e insaturados. Además, los términos "cicloalquilo", "cicloalquenilo", "cicloalquinilo", "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo", "heterocicloalquinilo", "aromático", "heteroaromático", "arilo", "heteroarilo" y similares, abarcan grupos tanto sustituidos como no sustituidos.

Por la expresión "grupo protector", como se usa en la presente memoria, se entiende que un resto funcional particular, p. ej., O, S o N, está temporalmente bloqueado de forma que se puede llevar a cabo una reacción selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable frente a las reacciones planificadas; el grupo protector se puede eliminar selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente no tóxicos, que no atacan a otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar sitios de reacción adicionales. Como se detalla en la presente memoria, se pueden usar grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Por ejemplo, en algunas realizaciones, como se detalla en la presente memoria, se usan algunos grupos protectores de oxígeno de ejemplo. Estos grupos protectores de oxígeno incluyen, pero sin limitar, éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos (p. ej., MOM (éter de metoximetilo), MTM (éter de metiltimetilo), BOM (éter de benciloximetilo), PMBM o MPM (éter de p-metoxibenciloximetilo), por nombrar algunos), éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos, éteres de sililo (p. ej., TMS (éter de trimetilsililo), TES (éter de trietilsililo), TIPS (éter de triisopropilsililo), TBDMS (éter de t-butildimetilsililo), éter de tribencilsililo, TBDPS (éter de t-butildifenilsililo), por nombrar algunos), ésteres (p. ej., formiato, acetato, benzoato (Bz), trifluoroacetato, dicloroacetato, por nombrar algunos), carbonatos, acetales cíclicos y cetales. En algunas otras realizaciones de ejemplo, se usan grupos protectores de nitrógeno. Estos grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero sin limitar, carbamatos (incluyendo carbamatos de metilo, etilo y etilo sustituido (p. ej., Troc), por nombrar algunos), amidas, derivados de imida cíclicos, N-alquil- y N-aril-aminas, derivados de imina y derivados de enamina, por nombrar algunos. Sin embargo, aunque se detallan en la presente memoria algunos otros ejemplos de grupos protectores, se apreciará que no se pretende que la presente invención esté limitada a estos grupos protectores; sino que se pueden identificar fácilmente una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales usando los criterios anteriores y usar en la presente invención. Además, se describe una variedad de grupos protectores en "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria por referencia.

El término "aminoácido natural", como se usa en la presente memoria, se refiere a uno cualquiera de los L-aminoácidos naturales que se encuentran en proteínas naturales: glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), lisina (Lys), arginina (Arg), histidina (His), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), asparagina (Asn), glutamina (Gln), cisteína (Cys) y metionina (Met).

La expresión "aminoácido no natural", como se usa en la presente memoria, se refiere a todos los aminoácidos que no son aminoácidos naturales. Esto incluye, por ejemplo, restos de α -, β -, D-, L-aminoácidos, y compuestos de fórmula general



en la que la cadena lateral R es distinta que las cadenas laterales de los aminoácidos que se encuentran en la naturaleza.

Más en general, el término "aminoácido", como se usa en la presente memoria, abarca aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales.

El término "bioisómeros", como se usa en la presente memoria, se refiere en general a dos o más compuestos o restos que tienen formas y/o volúmenes moleculares similares. En algunas realizaciones, los bioisómeros tienen aproximadamente la misma distribución de electrones. En algunas otras realizaciones, los bioisómeros presentan propiedades biológicas similares. En realizaciones preferidas, los bioisómeros tienen formas y volúmenes moleculares similares; tienen aproximadamente la misma distribución de electrones; y presentan propiedades biológicas similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "aislado", cuando se aplica a los compuestos de la presente invención, se refiere a aquellos compuestos que (i) se separan de al menos algunos componentes con los que están asociados en la naturaleza o cuando se hacen y/o (ii) producen, preparan o fabrican por el hombre.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, indica cualquier sal, éster o sal de dicho éster farmacéuticamente aceptable, de dicho compuesto, o cualquier otro aducto o

derivado que, tras la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en la presente memoria, o un metabolito o resto del mismo. Por lo tanto, los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, los profármacos. Un profármaco es un derivado de un compuesto, normalmente con actividad farmacológica significativamente reducida, que contiene un resto adicional, que es susceptible de eliminarse in vivo, dando la molécula original como la especie farmacológicamente activa. Un ejemplo de un profármaco es un éster, que se escinde in vivo para dar un compuesto de interés. Se conocen profármacos de una variedad de compuestos, y materiales y métodos para derivatizar los compuestos originales para crear los profármacos, y se pueden adaptar a la presente invención. Algunas composiciones farmacéuticas de ejemplo y derivados farmacéuticamente aceptables se discutirán a continuación con más detalle.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, basado en el buen criterio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, y otros tipos de compuestos, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge et al., describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), incorporado en la presente memoria por referencia. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar un grupo funcional de base libre o ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe en general a continuación. Por ejemplo, un grupo funcional de base libre se puede hacer reaccionar con un ácido adecuado. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales tales como sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio no tóxicos, amonio cuaternario, y amina, formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen los que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alquenoídicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, basado en el buen criterio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, indebidos, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas de iones híbrido, cuando son posibles, de los compuestos de la invención. El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para dar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión detallada en T. Higuchi and V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., “Bioreversible Carriers in Drug Design”, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan ambos en la presente memoria por referencia.

La expresión “trastornos mediados por LFA-1”, como se usa en la presente memoria se refiere en general a estados patológicos causados por las interacciones de adherencia celular que implican el receptor LFA-1 en linfocitos. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero sin limitar, respuestas inflamatorias de linfocitos T tales como enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la psoriasis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, dermatitis, meningitis, encefalitis, uveítis, afecciones alérgicas tales como eczema y asma, y otras afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas, reacciones de hipersensibilidad de la piel (incluyendo hiedra venenosa y roble venenoso), aterosclerosis, deficiencia de adhesión de leucocitos, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Reynaud, tiroiditis autoinmunitaria, encefalomielite autoinmunitaria experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de tipo 1, diabetes de inicio juvenil, y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retardada mediada por citoquinas y linfocitos T que se encuentra normalmente en la tuberculosis, sarcoidosis,

polimiositis, granulomatosis y vasculitis, anemia perniciosa, enfermedades que implican diapédesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de daño multiorgánico secundario a septicemia o traumatismo, anemia hemolítica autoinmunitaria, miastenia grave, enfermedades mediadas por el complejo de antígeno-anticuerpo, y todos los tipos de trasplantes, incluyendo enfermedad de injerto contra huésped o huésped contra injerto.

- 5 La expresión “antagonista de LFA-1”, como se usa en la presente memoria, se refiere en general a compuesto de la invención, como se describen en la presente memoria, que actúan como inhibidores competitivos de la interacción de CD11a y/o CD18 con ICAM-1, ICAM-2 o ICAM-3.

10 El término “tratar”, como se usa en la presente memoria, se refiere en general a que los compuestos de la invención se pueden usar en seres humanos o animales con al menos un diagnóstico de enfermedad posible. Los compuestos de la invención retrasarán o ralentizarán el avance de la enfermedad prolongando de esta forma la duración de la vida del individuo.

15 El término “prevenir”, como se usa en la presente memoria, significa en general que los compuestos de la presente invención son útiles cuando se administran a un paciente al que no se ha diagnosticado como que pueda tener la enfermedad en el momento de la administración, pero que normalmente se espera que desarrolle la enfermedad o está en riesgo mayor de padecer la enfermedad. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención ralentizan el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, retrasan la aparición de la enfermedad, o previenen que el individuo desarrolle la enfermedad en absoluto.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión “muestra biológica” incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un animal (p. ej., mamífero) o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. Por ejemplo, la expresión “muestra biológica” se refiere a cualquier muestra sólida o de fluido obtenida de, excretada por o secretada por cualquier organismo vivo, incluyendo microorganismos unicelulares (tales como bacterias y levaduras) y organismos multicelulares (tales como plantas y animales, por ejemplo un vertebrado o un mamífero, y en particular un sujeto humano sano o aparentemente sano, o un paciente humano aquejado de una afección o enfermedad para diagnosticar o investigar). La muestra biológica puede ser de cualquier forma, incluyendo un material sólido tal como un tejido, células, un sedimento celular, un extracto celular, homogenatos celulares, o fracciones celulares; o una biopsia, o un fluido biológico. El fluido biológico se puede obtener de cualquier sitio (p. ej., sangre, saliva (o un lavado bucal que contiene células bucales), lágrimas, plasma, suero, orina, bilis, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal, y líquido pleural, o células de los mismos, humor vítreo o acuoso, o cualquier secreción del cuerpo), un trasudado, un exudado (p. ej., fluido obtenido de un absceso o cualquier otro sitio de infección o inflamación), o fluido obtenido de una articulación (p. ej., una articulación normal o una articulación afectada por una enfermedad tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artritis séptica). La muestra biológica se puede obtener de cualquier órgano o tejido (incluyendo una muestra de biopsia o autopsia) o puede comprender células (sean células primarias o células cultivadas) o medio condicionado por cualquier célula, tejido u órgano. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejidos tales como secciones congeladas tomadas para propósitos histológicos. Las muestras biológicas también incluyen mezclas de moléculas biológicas incluyendo proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos generados por fraccionamiento parcial o completo de los homogenatos de células o tejidos. Aunque la muestra se toma preferiblemente de un sujeto humano, las muestras biológicas pueden ser de cualquier animal, planta, bacteria, virus, levadura, etc. El término animal, como se usa en la presente memoria, se refiere a seres humanos así como a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, gusanos y células individuales. Los cultivos celulares y muestra de tejido vivo se considera que son pluralidades de animales. En algunas realizaciones de ejemplo, el animal no humano es un mamífero (p. ej., un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado, un primate o un cerdo). Un animal puede ser un animal transgénico o un clon humano. Si se desea, la muestra biológica se puede someter a procesamiento preliminar incluyendo técnicas de separación preliminares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNAS REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

50 La presente invención proporciona compuestos que modulan las interacciones entre las moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1 e ICAM-2) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son antagonistas y son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por CD11/CD8. En algunas realizaciones de interés especial, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por Mac-1 y LFA-1. En otras realizaciones más, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por LFA-1, por ejemplo, trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes, por nombrar algunos.

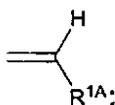
55 1) Descripción general de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula general (I) definidos en la reivindicación 1.

Una serie de subclases importantes de cada una de las clases anteriores merecen una mención separada; estas subclases incluyen las subclases de las clases anteriores en las que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena lateral de aminoácido, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_m$ arilo, -

(CH₂)_mheteroarilo, en los que m es 0-6, -CH(R^{1A})(OR^{1B}), -CH(R^{1A})(NHR^{1B}), U-T-Q, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático o heteroalquíclico opcionalmente sustituido con U-T-Q, en el que U está ausente, es -O-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R^{1A}), -N(R^{1A})-, N(R^{1A})C(=O)-, -N(R^{1A})C(=O)-, -N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-, N(R^{1A})-SO₂-, -C(=C)-, -C(=O)-O-; -O-C(=O)-, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, -C(=O)-N(R^{1A})-, -O-C(=O)-N(R^{1A})-, -C(=N-R^{1E})-, -C(=N-R^{1E})-O-, -C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-, O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-, -N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-, -N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-, N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-, P-(=O)(OR^{1A})-O- o -P(=O)(R^{1A})-O-; en el que T está ausente, es alifático, heteroalifático arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, y en el que Q es hidrógeno, halógeno, ciano, isocianato, -OR^{1B}, -SR^{1B}, -N(R^{1B})₂, -NHC(=O)OR^{1B}, -NHC(=O)N(R^{1B})₂, -NHC(=O)R^{1B}, -NHSO₂R^{1B}, -NHSO₂N(R^{1B})₂, -NHSO₂NHC(=O)OR^{1B}, -NHC(=O)NHSO₂R^{1B}, -C(=O)NHC(=O)OR^{1B}, C(=O)NHC(=O)R^{1B}, -C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})₂, -C(=O)NHSO₂R^{1B}, -C(=O)NHSO₂N(R^{1B})₂, -C(=S)N(R^{1B})₂, -SO₂R^{1B}, -SO₂-O-R^{1B}, -SO₂-N(R^{1B})₂, -SO₂-NHC(=O)OR^{1B}, -SO₂NHC(=O)-N(R^{1B})₂, -SO₂NHC(=O)R^{1B}, -O-C(=O)N(R^{1B})₂, -O-C(=O)R^{1B}, -O-C(=O)NHC(=O)R^{1B}, -O-C(=O)NH-SO₂R^{1B}, -O-SO₂R^{1B}, o un resto alifático, heteroalifático o heteroarilo, o en el que R¹ y R² considerados juntos son un resto alicíclico o heterocíclico, o juntos son



15 en el que en cada caso R^{1A} y R^{1B} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroarilo, alquilarilo o alquilo, -COR^{1C}, o CONR^{1C}R^{1D} en los que en cada caso R^{1C} y R^{1D} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, o un resto alifático, heteroalifático-arilo o heteroaril-alquilarilo o alquil-heteroalquilo; y R^{1E} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, -CN, -OR^{1C}, NR^{1C}R^{1D} o -SO₂R^{1C};

20 iii) R³ es -C(=O)OR^{3A}, -C(=O)H, -CH₂OR^{3A}, -CH₂O-C(=O)-alquilo, -C(=O)NH(R^{3A}), o -CH₂X^O; en los que en cada caso R^{3A} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o R^{3A}, considerado junto con R¹ o R², forma un resto heterocíclico; en el que X^O es un halógeno seleccionado F, Cl o I;

v) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es alquilo C₁₋₅;

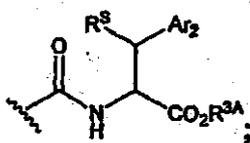
25 vi) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es alquilo C₁₋₃;

vii) R³ es C(=O)OR^{3A}; en el que R^{3A} es etilo;

viii) R³ es C(=O)OR^{3A}; en el que R^{3A} es bencilo;

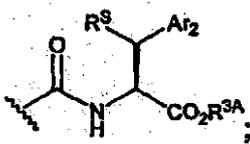
ix) R³ es CO₂H;

30 x) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es como se ha definido en cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:

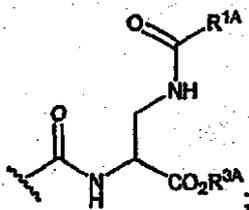


en la que Ar₂ es un resto cicloalquilo; heterocíclico, arilo o heteroarilo; y R³ es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, o es -G⁰R^{G1} en el que G⁰ es -O-, S- o -NR^{G2}-, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático;

35 xi) Compuestos de la subclase x) anterior en los que -C(=O)NHCH(CO₂R^{3A})CH(R³)Ar₂ tiene la siguiente estereoquímica:

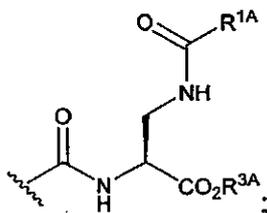


xii) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es como se define en cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:

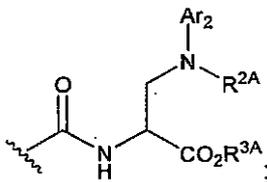


5 en la que R^{1A} es Ar_2 , $-OR^{1B}$, $-SR^{1B}$ o $-NR^{1B}R^{1C}$; o un resto alquilo o heteroalquilo; y Ar_2 es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; en el que R^{1B} y R^{1C} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, o R^{1B} y R^{1C} , considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo;

xiii) Compuestos de la subclase xii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2NHC(=O)R^{1A}$ tiene la siguiente estereoquímica:

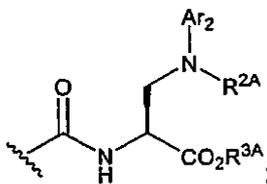


10 xiv) R^3 es $-C(=O)OR^{3A}$, en el que R^{3A} es como se define en una cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:

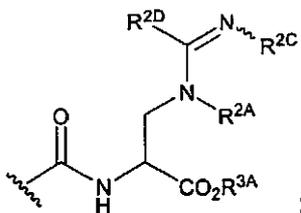


en la que Ar_2 es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y R^{2A} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-C(=O)R^{2B}$ o $-SO_2R^{2B}$, en los que R^{2B} es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o R^{2A} , considerado junto con un sustituyente en Ar_2 , forma un resto heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 xv) Compuestos de la subclase xiv) anterior, en la que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})Ar_2$ tiene la siguiente estereoquímica:



xvi) R^3 es $-C(=O)OR^{3A}$, en el que R^{3A} es como se define en una cualquiera de las subclases ii)-ix) anterior, y $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:

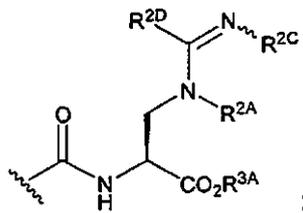


20 en la que R^{2A} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^{2B}$ o $-SO_2R^{2B}$, en los que R^{2B} es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o R^{2A} , considerado junto con R^{2C} o R^{2D} , forma un resto heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{2C} es hidrógeno, CN, $-C=NMe$, $=NO_2$, $=NC(=O)NH_2$, $NS(O)_2R$, $NS(O)_2NRR'$, $-SO_2R^{2G}$, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; en los que R y R' son cada uno independientemente de hidrógeno o metilo, y R^{2G} es

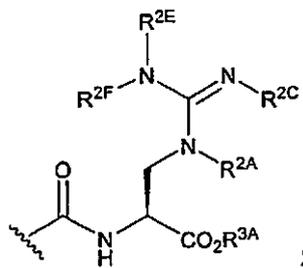
25

alquilo inferior; y R^{2D} es Ar_2 , hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , un resto alifático, heteroalifático, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2-}$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2-}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2-}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

- 5 xvii) Compuestos de la subclase xvi) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estereoquímica:

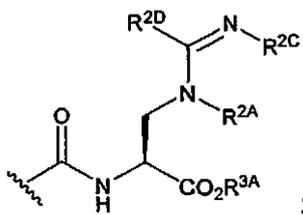


- xviii) Compuestos de la subclase xvii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:



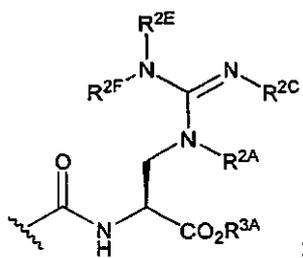
- 10 en la que R^{2E} y R^{2F} son cada uno independientemente hidrógeno, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o R^{2E} y R^{2F} , considerados juntos forman un resto heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 15 xix) Compuestos de la subclase xvii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:



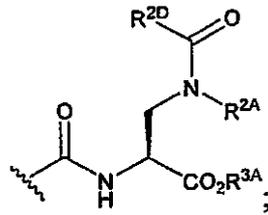
en la que R^{2C} es hidrógeno, CN, $-C=NMe$, $=NO_2$, $NC(=O)NH_2$, $NS(O)_2R$, o $=NS(O)_2NRR'$; en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

- 20 xx) Compuestos de la subclase xvii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:

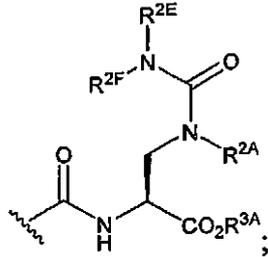


en la que R^{2C} es hidrógeno, CN, $-C=NMe$, NO_2 , $NC(=O)NH_2$, $=NS(O)_2R$, o $=NS(O)_2NRR'$; en los que R and R' son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

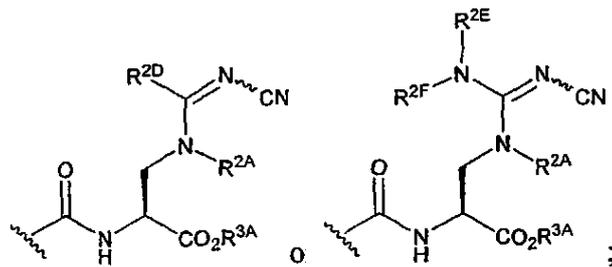
- 25 xxi) Compuestos de la subclase xvii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:



xxii) Compuestos de la subclase xvii) anterior en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:



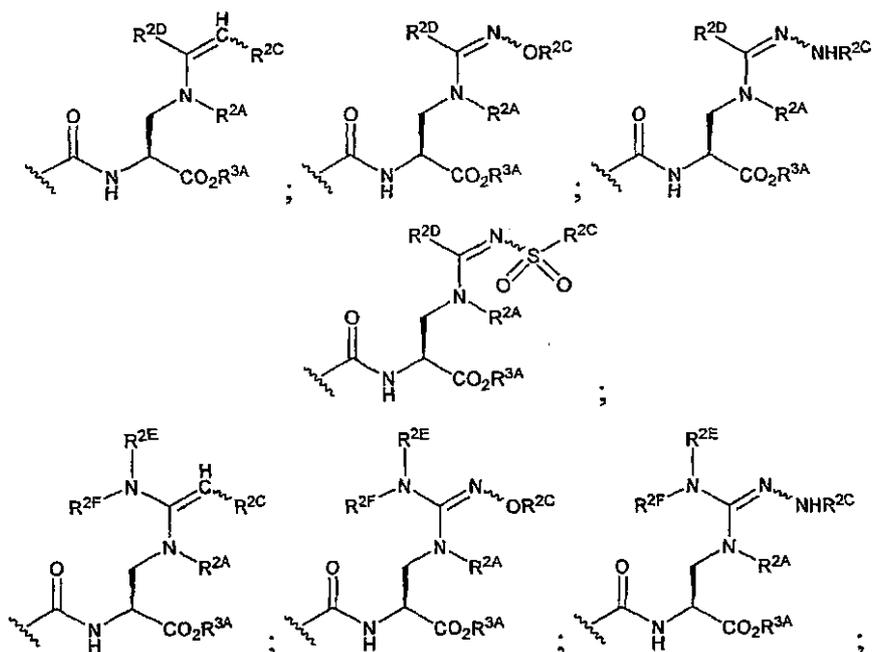
5 xxiii) Compuestos de las subclases xvii) y xviii) anteriores en los que $-C(=O)NHCH(CO_2R^{3A})CH_2N(R^{2A})C(=NR^{2C})R^{2D}$ tiene la siguiente estructura:



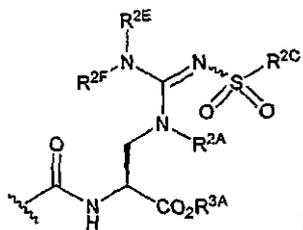
o bioisómeros de los mismos;

en las que R^{2A} , R^{2D} , R^{2E} y R^{2F} son como se definen en xvi) y xviii) anteriores;

10 xxiv) Compuestos de la subclase xxiii) anterior en los que los bioisómeros tienen una de las siguientes estructuras:

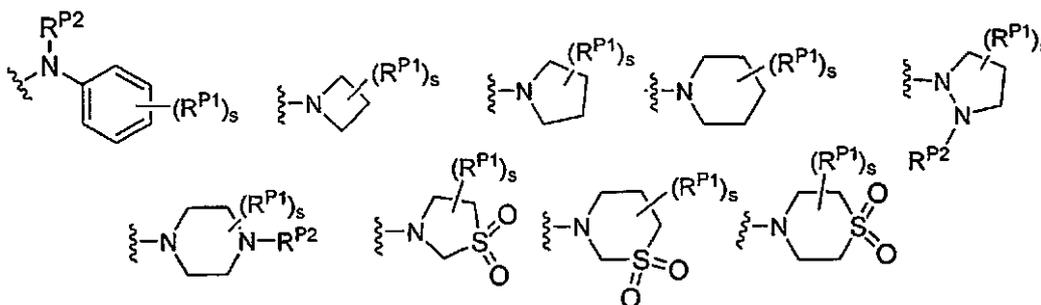


o



en las que R^{2C} es alquilo inferior;

xxv) Compuestos de la subclase xxiii) anterior en los que R^{2D} es, o R^{2E} y R^{2F} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman, un resto que tiene una de las estructuras:



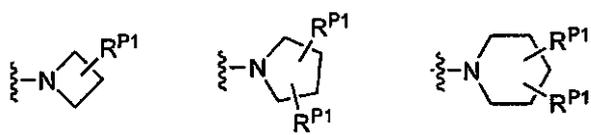
5 ;

en las que s es un número entero entre 0 y 6; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO₂, -P(=O)(YR^{P5})₂, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es -GR^{G1} en el que G es -O-, -S-, -NR^{G2}-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^{G2}-, -OC(=O)-, -NR^{G2}C(=O)- o -SO₂NR^{G2}-, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} también puede ser hidrógeno; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2}, considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

10

15

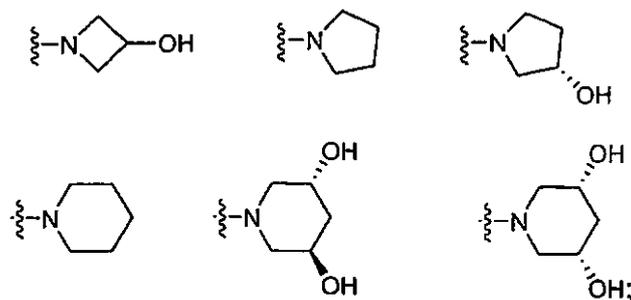
xxvi) Compuestos de la subclase xxv) anterior en los que R^{2D} es, o R^{2E} y R^{2F} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman, un resto que tiene una de las estructuras:



20

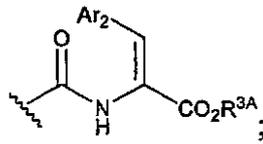
en las que cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, -OCH₃, -OH, -NH₂, -NHCH₃, o N(CH₃)₂;

xxvii) Compuestos de la subclase xxvi) anterior en los que R^{2D} es, o R^{2E} y R^{2F} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman, un resto que tiene una de las estructuras:



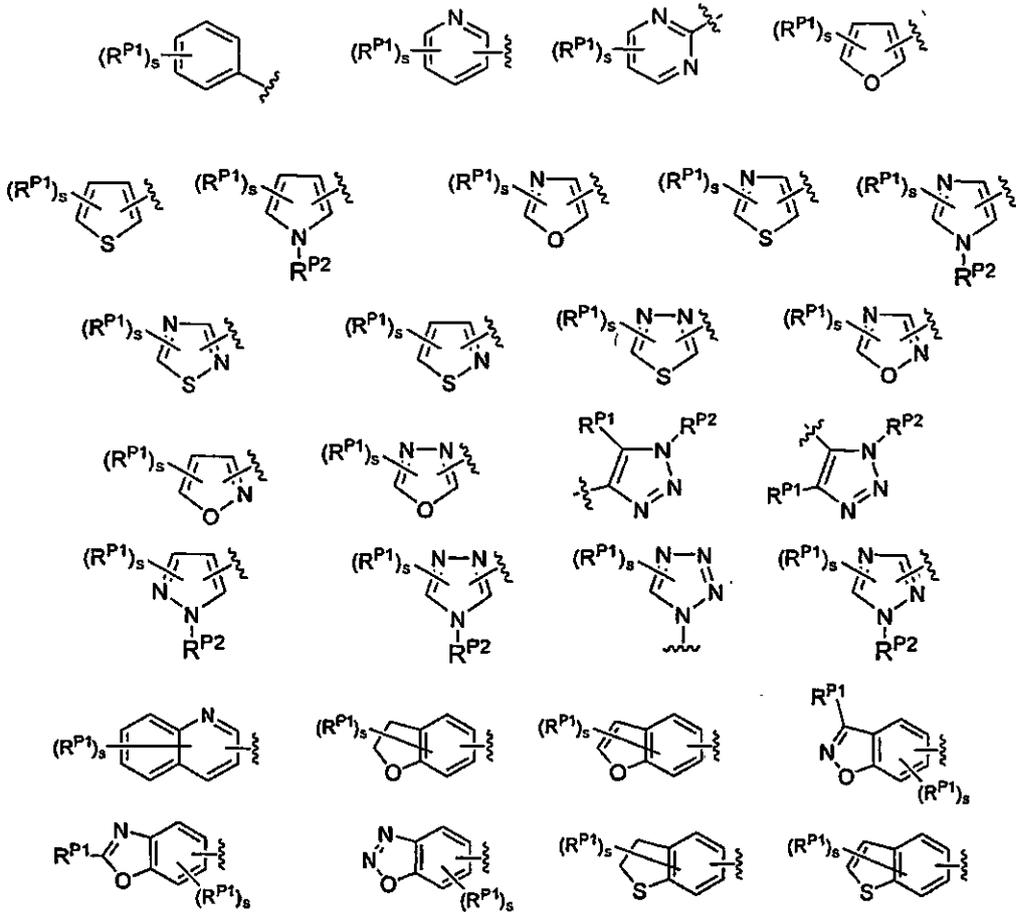
25

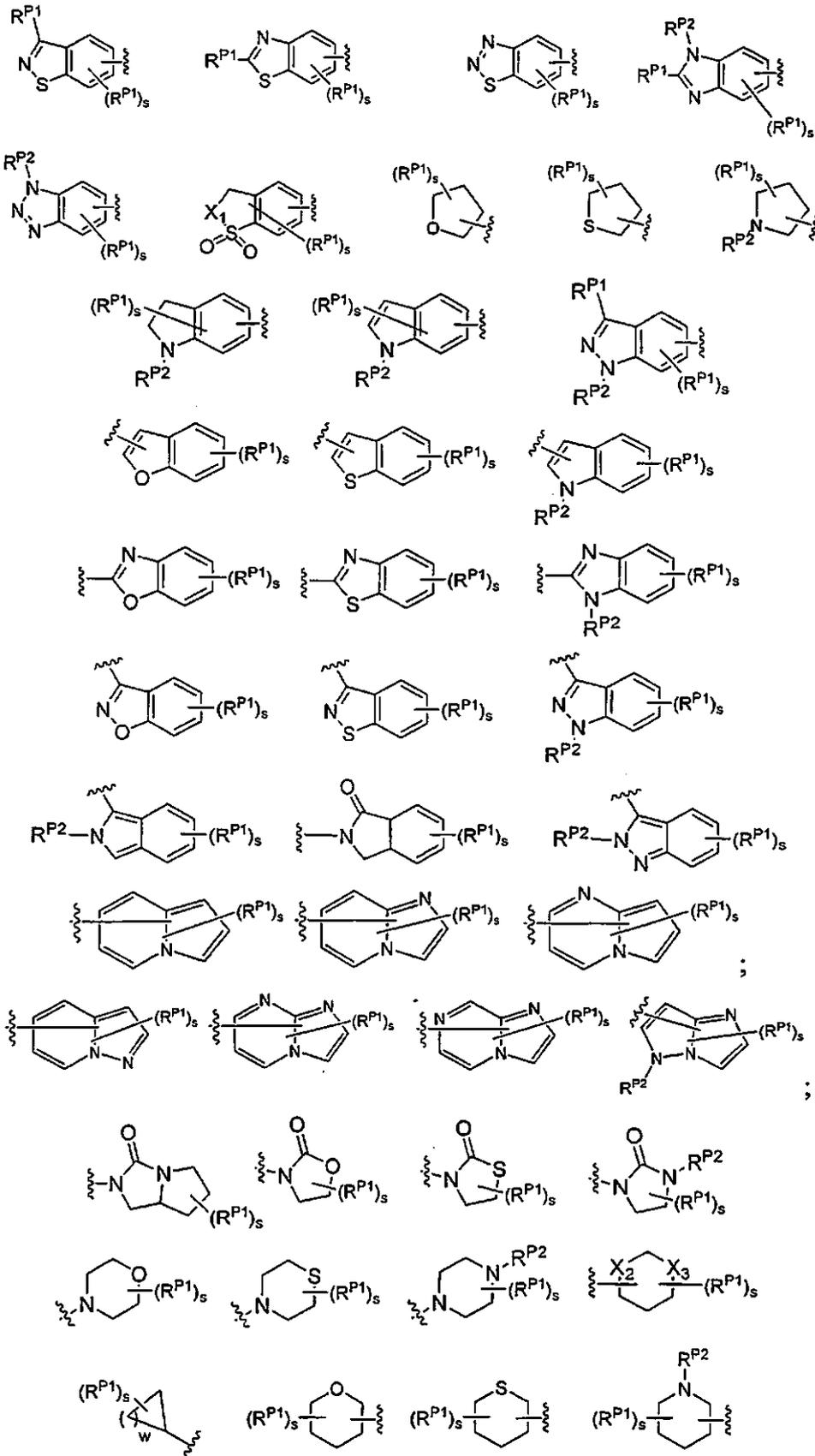
xxviii) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es como se define en una cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:

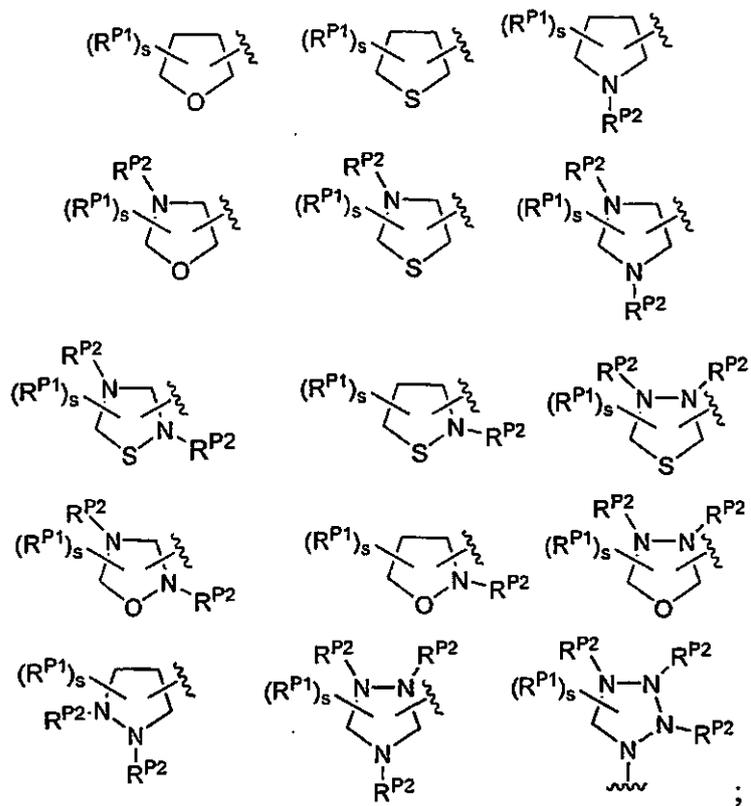


en la que Ar₂ es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

xxix) Compuestos de las subclases x)-xii), xiv)-xv) y xxviii); y compuestos de la subclase xvi) en los que R^{2D} es Ar₂; en los que Ar₂ es una de las siguientes estructuras:

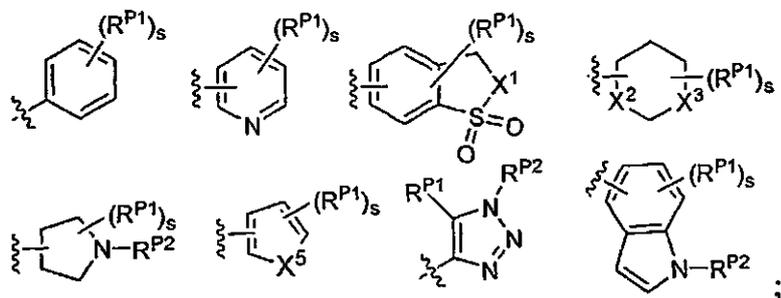






5 en las que cada caso de s es un número entero 0-6; w es un número entero 1-6; X_1 es CHR^{P1} o NR^{P2} ; X_2 y X_3 son independientemente CHR^{P1} , NR^{P2} , $\text{CHSO}_2\text{R}^{P3}$ o $\text{NSO}_2\text{R}^{P3}$; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-\text{P}(=\text{O})(\text{YR}^{P5})_2$, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-(\text{alifático})\text{arilo}$ o $-(\text{alifático})\text{heteroarilo}$, o es $-\text{GR}^{G1}$ en el que G es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{G2}$, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{G2}$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{G2}\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-(\text{alifático})\text{arilo}$ o $-(\text{alifático})\text{heteroarilo}$; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} también puede ser hidrógeno; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2} , considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y cada caso de R^{P3} es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o $-\text{N}(\text{R}^{P2})_2$.

10 xxx) Compuestos de la subclase xxix) anterior en los que Ar_2 es una de las siguientes estructuras:



15 en las que s , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen en xx) anterior; X^5 es O, S o NR^{P2} ; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-\text{P}(=\text{O})(\text{YR}^{P5})_2$, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-\text{GR}^{G1}$ en el que G es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{G2}$, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{G2}$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{NR}^{G2}\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} también puede ser hidrógeno; cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2} , considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o

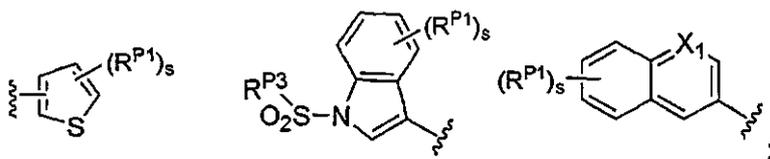
20

25

heteroarilo; y cada caso de R^{P3} es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o $N(R^{P2})_2$;

5 xxxi) Compuestos de la subclase xxx) anterior en los que cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-P(=O)(YR^{P5})_2$, resto alquilo inferior o heteroalquilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $NR^{G2}-$ o $-SO_2-$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o arilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo inferior, o cuando Y es OR^{P5} también puede ser hidrógeno; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2} , considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

xxxii) Compuestos de la subclase xxx) anterior en los que Ar_2 tiene una de las siguientes estructuras:



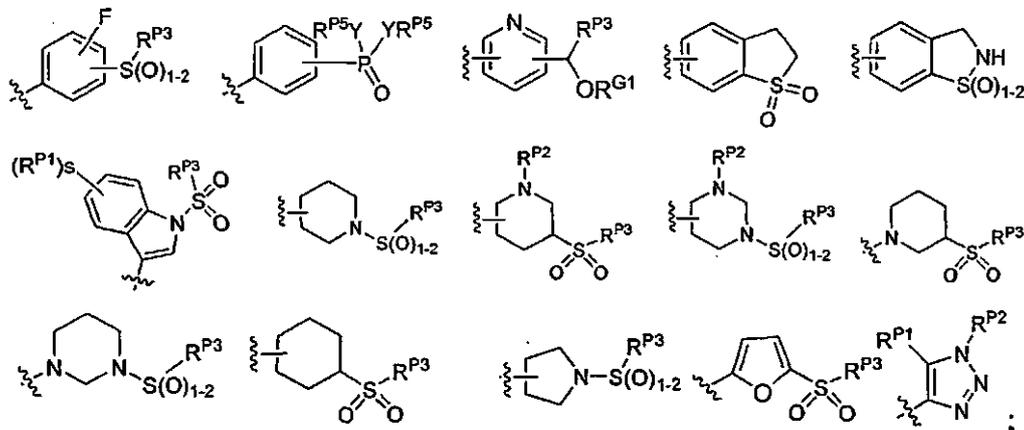
15 en las que X_1 es N o CR^{P1} ; s es un número entero 0-6; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2}-$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2}-$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2}-$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{P3} es independientemente alquilo inferior o arilo;

xxxiii) Compuestos de las subclases xxix), xxx) y xxxii) en los que s es 0;

xxxiv) Compuestos de las subclases xxix), xxx) y xxxii) en los que s es 1;

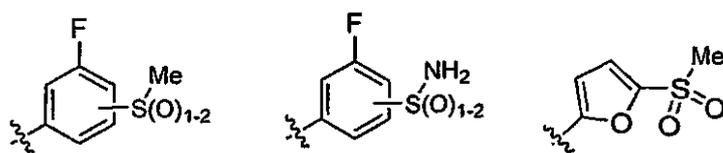
xxxv) Compuestos de las subclases xxix), xxx) y xxxii) en los que s es 2;

20 xxxvi) Compuestos de las subclases x) y xi) anteriores en los que Ar_2 es una de las siguientes estructuras:

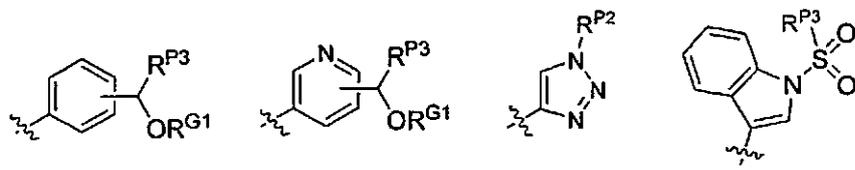


25 en las que s es un número entero 0-2; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-OR^{G1}$, $-SR^{G1}$, $-NR^{G1}R^{G2}-$, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo inferior, o cuando Y es OR^{P5} también puede ser hidrógeno; cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; R^{P3} es alquilo inferior, o $-N(R^{P2})_2$; y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

30 xxxvii) Compuestos de las subclases x) y xi) anteriores en los que Ar_2 es una de las siguientes estructuras:

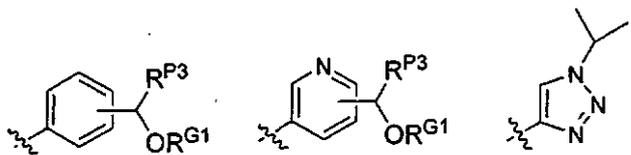


xxxviii) Compuestos de las subclases x) y xi) anteriores en los que Ar₂ es una de las siguientes estructuras:



en las que R^{P3} es alquilo inferior; y R^{P2} y R^{G1} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

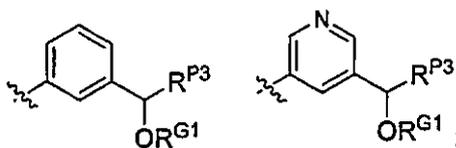
xxxix) Compuestos de las subclases x) y xi) anteriores en los que Ar₂ es una de las siguientes estructuras:



5

en las que R^{P3} es alquilo inferior y R^{G1} es hidrógeno o alquilo inferior;

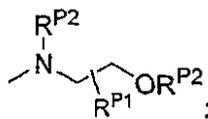
xi) Compuestos de las subclases x) y xi) anteriores en los que R^s es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior y Ar₂ es una de las siguientes estructuras:



10 en las que R^{P3} es alquilo inferior; y R^{G1} es hidrógeno o alquilo inferior;

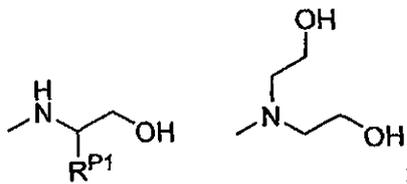
xli) Compuestos de las subclases xii) y xiii) en los que R^{1A} es alquilo o -NR^{1B}R^{1C}; en el que R^{1B} y R^{1C} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

xlii) Compuestos de las subclases xii) y xiii) en los que R^{1A} es NH₂ o un resto que tiene la estructura:



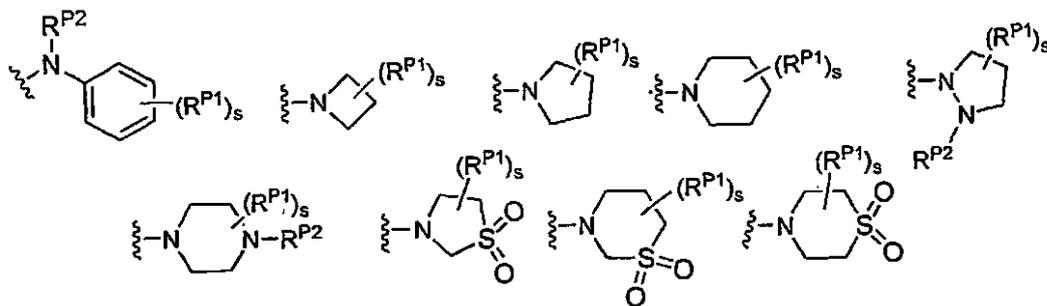
15 en la que R^{P1} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o heteroalquilo inferior; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

xliii) Compuestos de las subclases xii) y xiii) en los que R^{1A} es -NH₂ o un resto que tiene la estructura:



en la que R^{P1} es hidrógeno o alquilo inferior;

20 xliv) Compuestos de las subclases xii) y xiii) en los que R^{1A} es cicloalquilo, arilo, o un resto que tiene una de las siguientes estructuras:

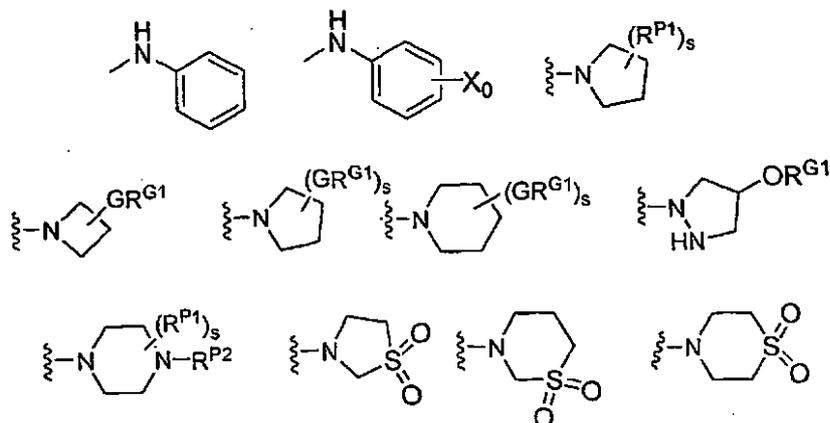


;

en las que s es un número entero entre 0 y 6; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-P(=O)(YR^{P5})_2$, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, NR^{G2-} , $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2-}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2-}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} también puede ser hidrógeno; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2} , considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

xlv) Compuestos de las subclase xlv) en los que s es un número entero entre 0 y 2; cada caso de R^{P1} es independientemente alquilo inferior o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$ o $-NR^{G2-}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo o heteroarilo;

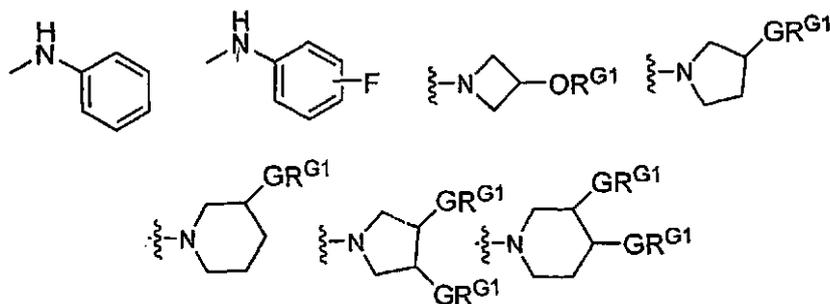
xlvi) Compuestos de las subclases xxi) y xxii) en los que R^{1A} es un resto que tiene una de las estructuras:



;

en las que s es un número entero entre 0 y 2; X^0 es halógeno; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o heteroalquilo inferior; G es $-O-$ o NR^{G2-} , y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y R^{P2} es independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

xlvii) Compuestos de la subclase xlvii) en los que R^{1A} es un resto que tiene una de las estructuras:

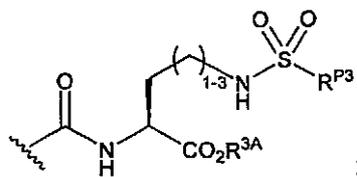


;

en las que G es $-O-$ o $-NR^{G2-}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

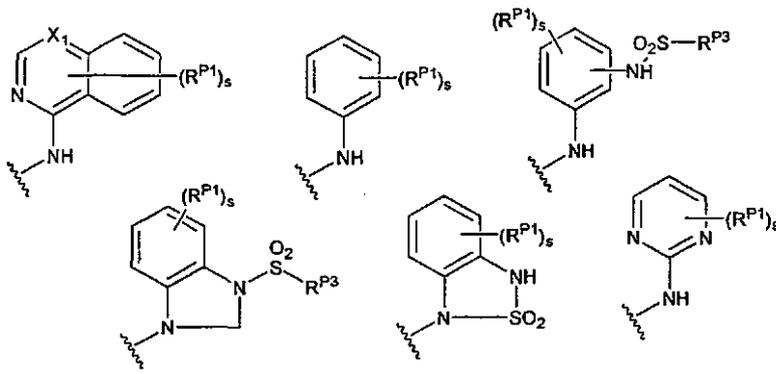
xlviii) R^3 es $-C(=O)OR^{3A}$, en el que R^{3A} es como se define en una cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y -

$C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:



en la que R^{P3} es un resto alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

xlix) Compuestos de las subclases xiv)-xv) anteriores en los que $-NH(R^{2A})Ar_2$ tiene una de las siguientes estructuras:



- 5 en las que X_1 es N o CR^{P1} ; s es un número entero 0-5; y cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2}$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{P3} es alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;
- 10

I) Compuestos de la subclase xlix) anterior en los que s es 0;

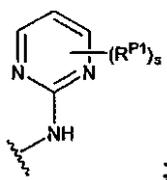
li) Compuestos de la subclase xlix) anterior en los que R^{P1} es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

lii) Compuestos de la subclase li) anterior en los que R^{P1} es hidrógeno, cloro o metilo;

liii) Compuestos de la subclase xlix) anterior en los que R^{P3} es alquilo inferior;

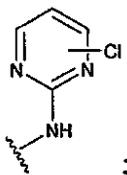
- 15 liv) Compuestos de la subclase liii) anterior en los que R^{P3} es metilo;

lv) Compuestos de la subclase xlix) anterior en los que $NH(R^{2A})Ar_2$ tiene la siguiente estructura:



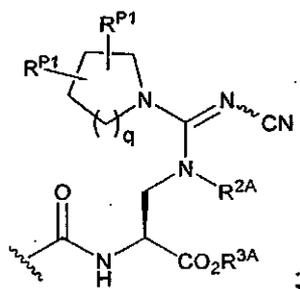
en la que R^{P1} es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

lvi) Compuestos de la subclase xlix) anterior en los que $-NH(R^{2A})Ar_2$ tiene la siguiente estructura:



20

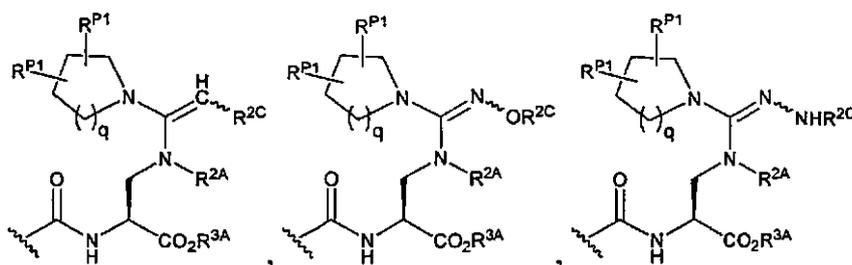
lvii) Compuestos de las subclases xvii) que tienen la siguiente estructura:



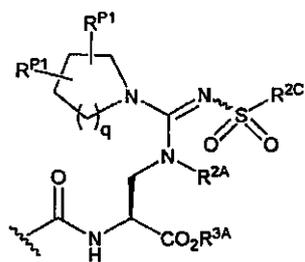
o bisósteros de los mismos;

5 en los que cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; R^{2A} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^{2B}$ o $-SO_2R^{2B}$, en los que R^{2B} es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y q es 1 ó 2;

lviii) Compuestos de la subclase lvii) anterior en los que los bisósteros tienen una de las siguientes estructuras:

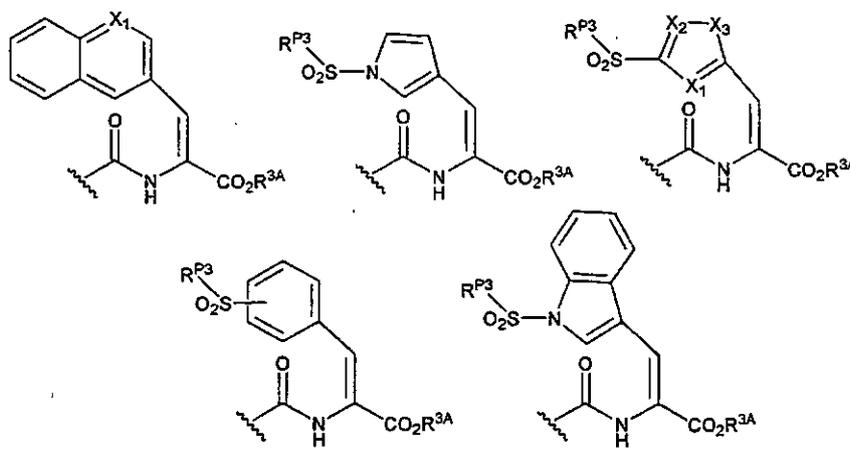


o



10 en las que q es 1 ó 2; y R^{2C} es alquilo inferior;

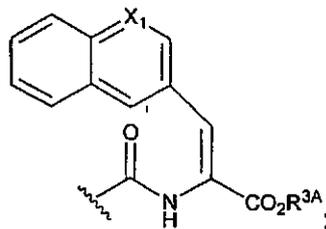
lix) Compuestos de la subclase xxviii) en los que $-C(=O)NHC(=CHAr_2)CO_2R^{3A}$ tiene una de las siguientes estructuras:



15 en las que R^{P3} es alquilo inferior o arilo; X_1 y X_2 son independientemente N o CR^{P1} ; X_3 es O, S o NR^{P2} ; en los que R^{P1} es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2-}$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2-}$,

-OC(=O)-, -NR^{G2}C(=O)- o -SO₂NR^{G2}-, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{P2} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo;

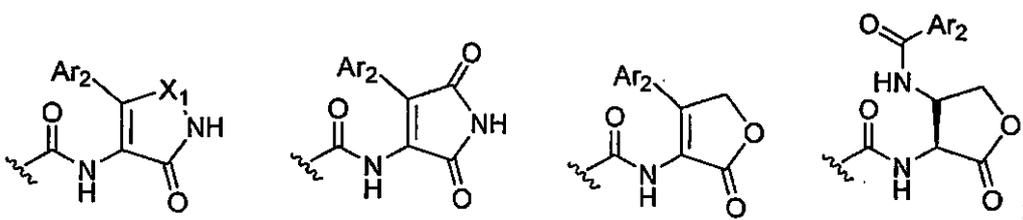
- 5 Ix) Compuestos de la subclase xxviii) en los que -C(=O)NHC(=CHAR₂)CO₂R^{3A} tiene la siguiente estructura:



en la que X₁ es N o CH;

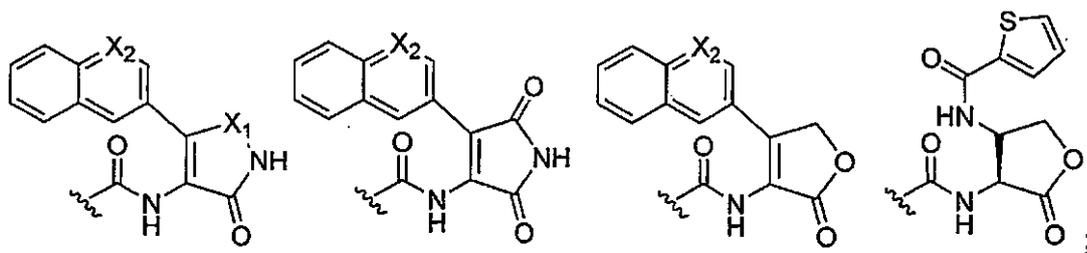
- 10 Ixi) R³ es -C(=O)OR^{3A}, en el que R^{3A} es como se ha definido en una cualquiera de las subclases ii)-ix) anteriores, y -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ tiene la estructura -C(=O)NHC(=C(R^S)Ar₂)CO₂R^{3A} en la que R^{3A} y R^S, considerados juntos forman un resto heterocíclico sustituido o no sustituido;

Ixii) Compuestos de la subclase Ixi) en los que -C(=O)NHC(=C(R^S)Ar₂)CO₂R^{3A} tiene una de las siguientes estructuras:



en la que Ar₂ es como se define en las clases y subclases de la presente memoria; y X₁ es O, S o NH;

- 15 Ixiii) Compuestos de la subclase Ixi) en los que -C(=O)NHC(=C(R^S)Ar₂)CO₂R^{3A} tiene una de las siguientes estructuras:



en las que X₁ es O, S o NH; y X₂ es N o CH;

- 20 Ixiv) L está ausente, es -C(=O)-, -CH₂C(=O)NH-, -CH₂NH-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂-C(=O)-, -CH=CH-C(=O)NH-CH₂-, -CH(OH)-CH₂-O-, -CH(OH)-CH₂-N(CH₃)-, -CH(OH)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(OH)-, -O-CH₂-CH(OH)-, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH(OH)-, O-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH-(CH₃)-NH-C(=O)-, -CH₂-NH-SO₂-, -NH-SO₂-CH₂-, -CH₂-SO₂-NH-, -SO₂NH-CH₂-, -C(=O)-NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-CH₂-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-; o una cadena de alquilideno C₁₋₆ o alquenilideno C₂₋₆ sustituida o no sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes se sustituyen opcionalmente independientemente por -C(=O)-, -CO₂-, -C(=O)C(=O)-, -C(=O)NR^{L3}-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR^{L3}-, -NR^{L3}NR^{L4}-, -NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-, -NR^{L3}C(=O)-, -NR^{L3}CO₂-, -NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-, -S(=O)-, -SO₂-, -NR^{L3}SO₂-, -SO₂NR^{L3}-, -NR^{L3}SO₂NR^{L4}-, -O-, -S-, o -NR^{L3}-; en los que cada caso de R^{L3} y R^{L4} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o acilo;

- 30 Ixv) L está ausente, es -C(=O)-, o una cadena de alquilideno C₁₋₆ o alquenilideno C₂₋₆ sustituida o no sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes se sustituyen opcionalmente independientemente por -C(=O)-, -CO₂-, -C(=O)C(=O)-, -C(=O)NR^{L3}-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR^{L3}-, -NR^{L3}NR^{L4}-, -NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-, -NR^{L3}C(=O)-, -NR^{L3}CO₂-, -NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-, -S(=O)-, -SO₂-, -NR^{L3}SO₂-, -SO₂NR^{L3}-, -NR^{L3}SO₂NR^{L4}-, -O-, -S-, o -NR^{L3}-; en los que cada caso de R^{L3} y R^{L4} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o acilo;

lxvi) L está ausente;

lxvii) L es -C(=O);

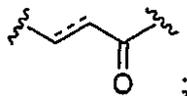
5 lxviii) L está ausente, es -C(=O), -CH₂C(=O)NH-, -CH₂NH-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂-C(=O)-, -CH=CH-C(=O)NH-CH₂-, -CH(OH)-CH₂-O-, -CH(OH)-CH₂-N(CH₃)-, -CH(OH)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(OH)-, -O-CH₂-CH(OH)-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH(OH)-, O-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH-(CH₃)-NH-C(=O)-, -CH₂-NH-SO₂-, -NH-SO₂-CH₂-, -CH₂-SO₂-NH-, -SO₂NH-CH₂-, -C(=O)-NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-CH₂-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O-, o -OC(=O)-NH-;

lxix) L es -(CH₂)_q- en el que q es 1-5;

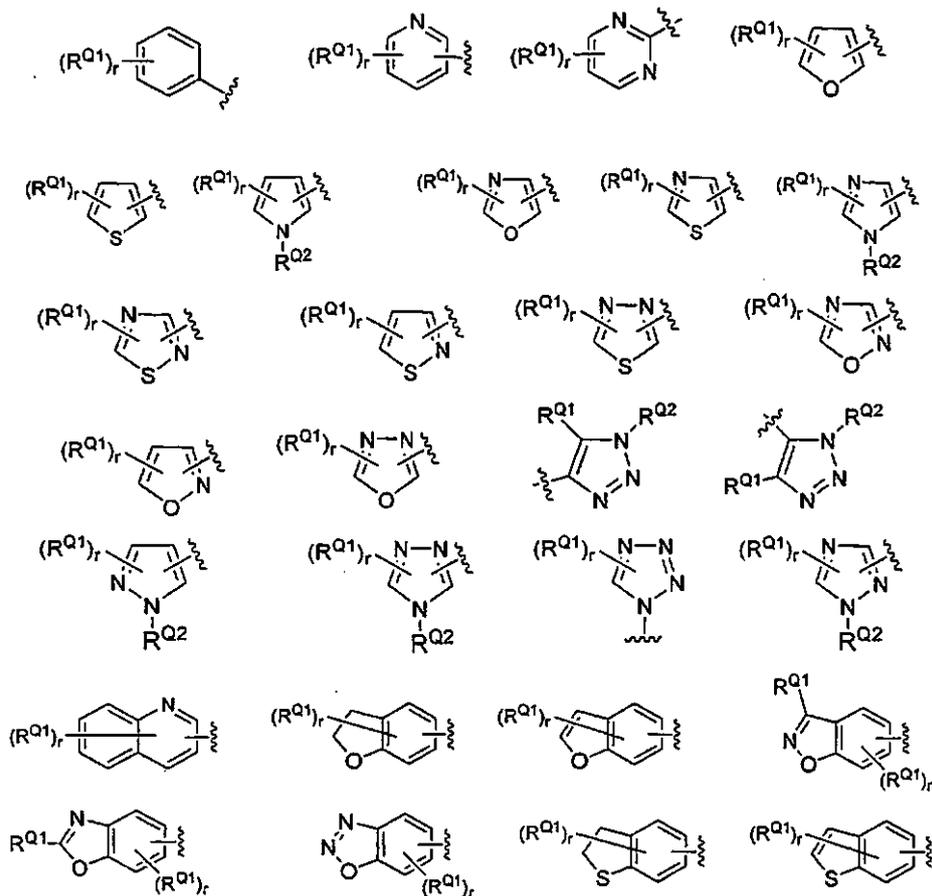
lxx) L es -CH₂-;

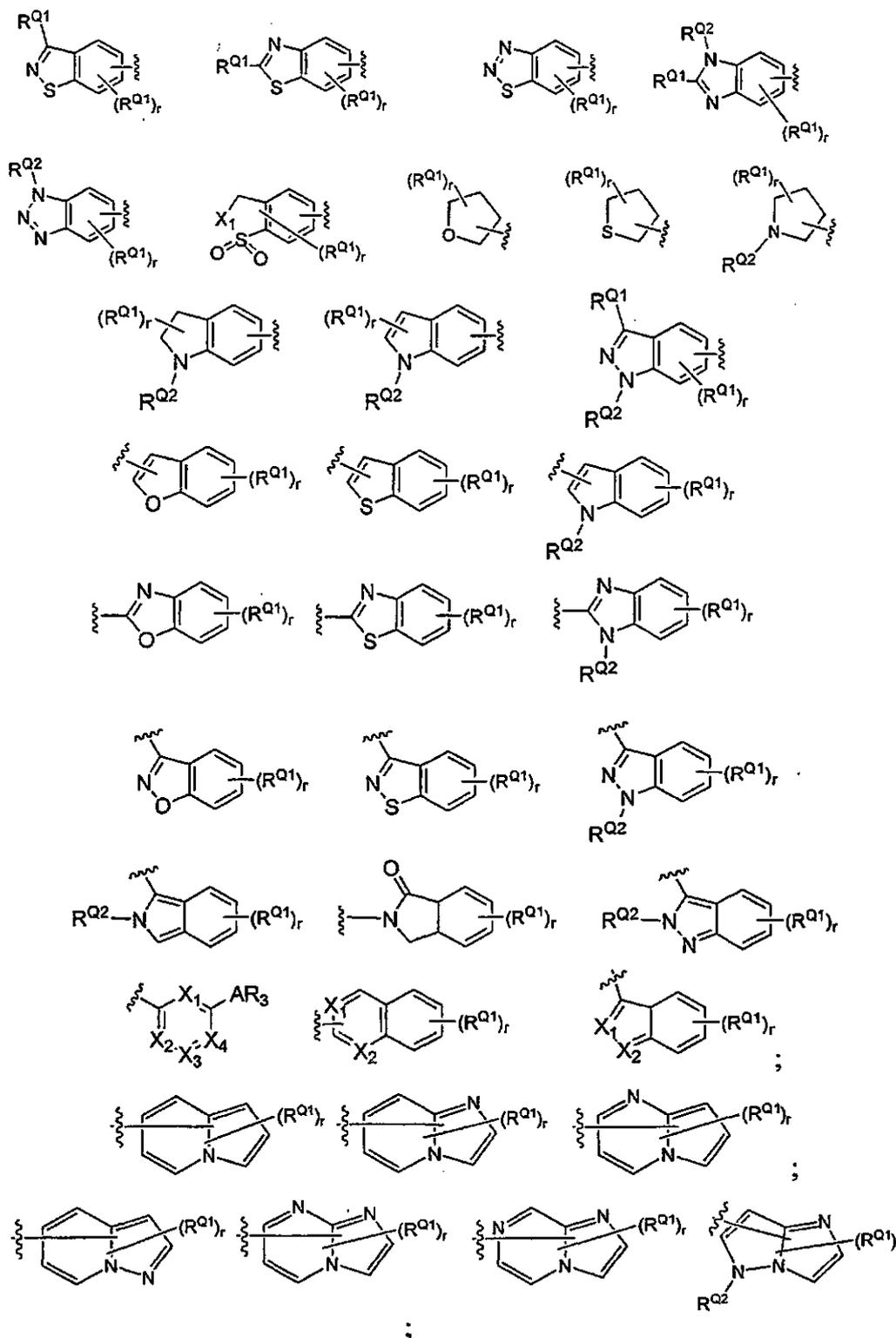
10 lxxi) L es -(CH₂)₃-;

lxxii) L es un resto que tiene la estructura:



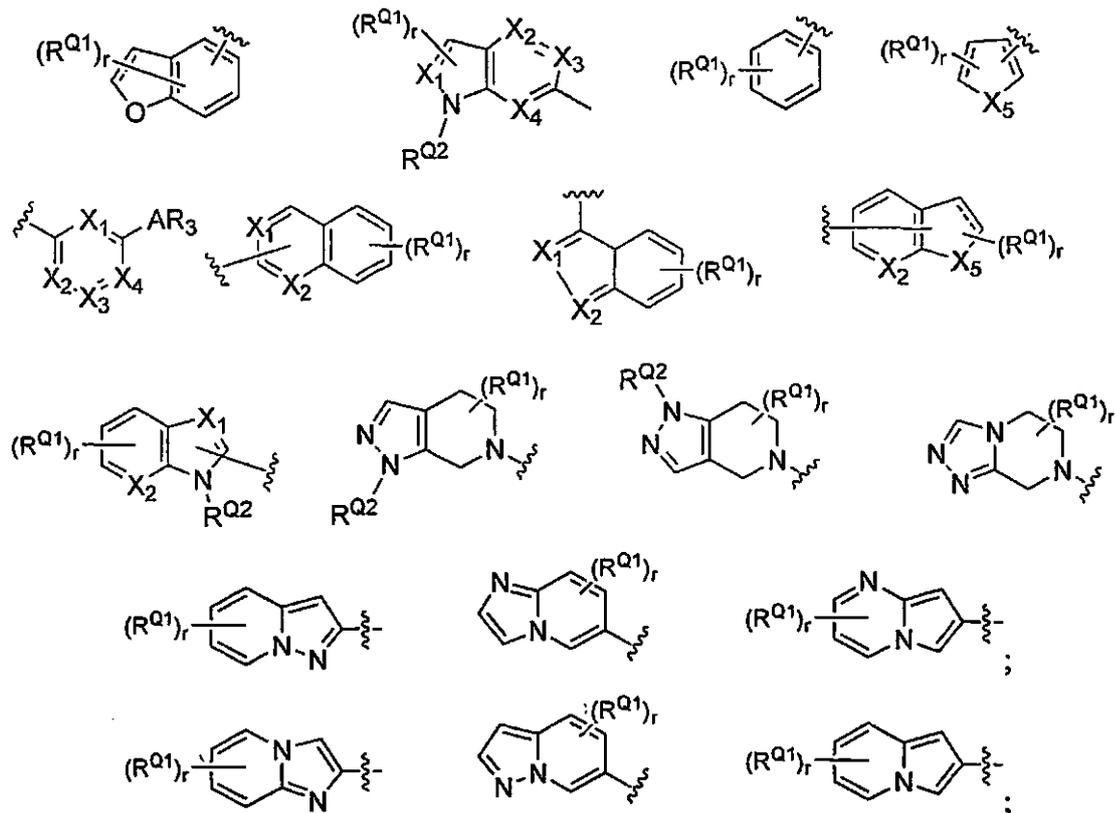
lxxii) AR¹ es una de las siguientes estructuras:





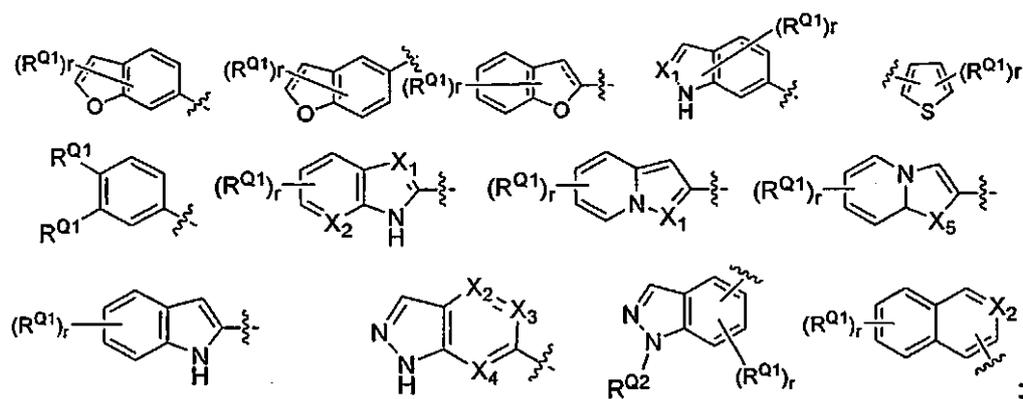
5 en las que cada caso de r es un número entero 0-6; X_1, X_2, X_3 y X_4 son cada uno independientemente N o CR^{Q1} ; AR_3 es un resto heterocíclico, arilo o heteroarilo; cada caso de R^{Q1} es independientemente hidrógeno, OR^{Q3} , OCF_3 , SR^{Q3} , halógeno, CN, isocianato, NO_2 , CF_3 , $NR^{Q3}R^{Q4}$, $-SO_2R^{Q3}$, alquil- $NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)-NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)R^{Q3}$, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo, en los que cada caso de R^{Q3} y R^{Q4} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo; y R^{Q2} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo o un grupo protector de nitrógeno;

10 lxxiv) AR^1 es una de las siguientes estructuras:



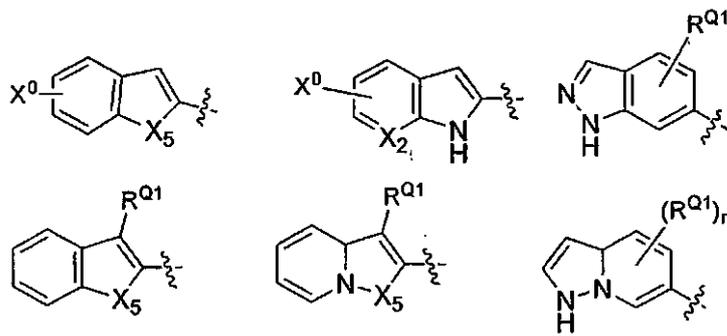
5 en las que cada caso de r es un número entero 0-6; X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son independientemente N o CR^{Q1} ; X_5 es O, S o NR^{Q2} ; AR^3 es un resto heterocíclico, arilo o heteroarilo; cada caso de R^{Q1} es independientemente hidrógeno, OR^{Q3} , OCF_3 , SR^{Q3} , halógeno, CN, isocianato, NO_2 , CF_3 , $NR^{Q3}R^{Q4}$, $-SO_2R^{Q3}$, alquil- $NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)-NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)R^{Q3}$, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo, en el que cada caso de R^{Q3} y R^{Q4} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo; y R^{Q2} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo o un grupo protector de nitrógeno;

10 lxxv) AR^1 es una de las siguientes estructuras:



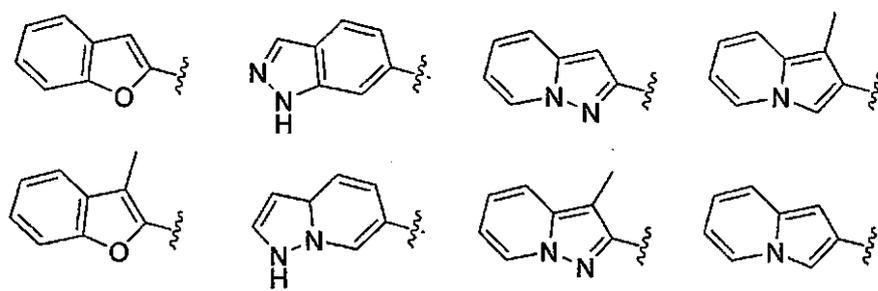
15 en las que r es como se ha definido antes; X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son independientemente N o CH; X_5 es CHR^{Q1} o NH; cada caso de R^{Q1} es independientemente hidrógeno, OR^{Q3} , OCF_3 , SR^{Q3} , halógeno, CN, isocianato, NO_2 , CF_3 , $NR^{Q3}R^{Q4}$, $-SO_2R^{Q3}$, alquil- $NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)-NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)R^{Q3}$, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo, en los que cada caso de R^{Q3} y R^{Q4} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo; y R^{Q2} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno;

20 lxxvi) AR^1 es una de las siguientes estructuras:



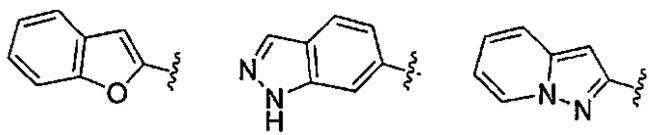
en las que X^0 es F o Cl; X_2 es N o CR^{Q1} ; X_5 es CH, O, S o NH; R^{Q1} es hidrógeno, metilo, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ o halógeno;

lxxvii) AR^1 es una de las siguientes estructuras:

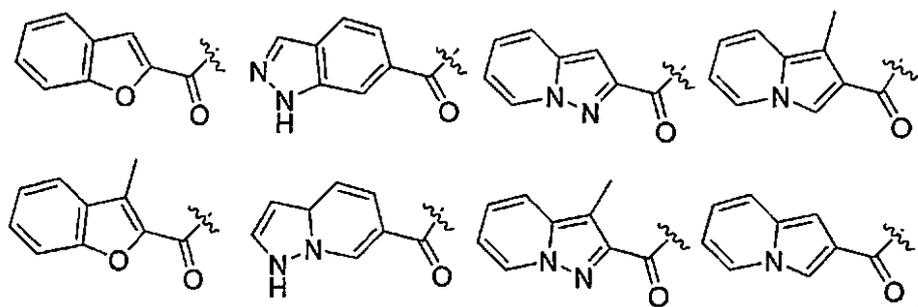


5

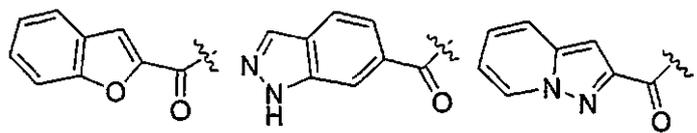
lxxviii) AR^1 es una de las siguientes estructuras:



lxxix) AR^1-L- es una de las siguientes estructuras:



10 lxxx) AR^1-L- es una de las siguientes estructuras:



lxxxi) R^4 , para cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, un resto alquilo, alquilenilo; alquinilo; cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2}$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, alquilenilo; alquinilo; cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

15

lxxxii) R^4 , para cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

lxxxiii) R^4 , para cada caso, es independientemente hidrógeno o cloro;

lxxxiv) n es 0;

lxxxv) n es 2;

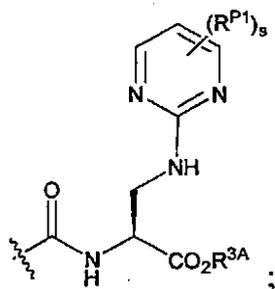
lxxxvi) n es 2 y cada caso de R^4 es un halógeno;

5 lxxxvii) n es 2 y cada caso de R^4 es Cl;

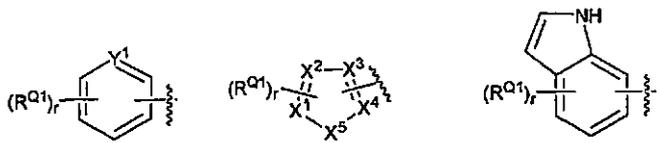
lxxxviii) p es 1;

lxxxix) p es 2; y/o

xc) Compuestos de fórmula (II) en la que cuando $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ tiene la estructura:



10 entonces AR^1 no es uno de:



en los que Y^1 es N o CR^{Q1} ; X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CR^{Q1} ; X^5 es NR^{Q1} , O o S; r es 0-3; y cada caso de R^{Q1} es independientemente CN, NO_2 , halógeno, CF_3 , un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es GR^{G1} en el que G es -O-, -S-, NR^{G2} -, -CO-, -SO-, -alquil $(C_{0-6})SO_2$ -, -alquil $(C_{0-6})SO_2NR^{G2}$ -, -C(=O)O-, -C(=O)NR G2 -, -OC(=O)- o -NR $^{G1}C(=O)$ -, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo.

15

Se observará que para cada una de las clases y subclases descritas antes y en la presente memoria, uno cualquiera o más de los casos de resto alifático o heteroalifático pueden estar independientemente sustituidos o no sustituidos, ser cíclico o acíclicos, lineales o ramificados, y uno cualquiera o más de los casos de restos arilo, heteroarilo, cicloalifático, cicloheteroalifático pueden estar sustituidos o no sustituidos.

20

El lector también apreciará que todas las posibles combinaciones de las variables descritas en i) a xc) anteriores (p. ej., R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L y AR^1 , entre otros) se consideran parte de la invención. Por lo tanto, la invención abarca cualquiera y todos los compuestos de fórmula I o II generados considerando cualquiera de las posibles permutaciones de variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, AR^1 , etc. y otras variables/sustituyentes (p. ej., X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^{1A} , R^{2A} , R^{2C} , R^{2D} , etc.) como se define además para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, AR^1 , etc. descritos en i) a xc) anteriores.

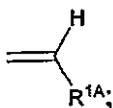
25

Por ejemplo, una combinación de ejemplo de las variables descritas en i) a xc) anteriores, incluye los compuestos de fórmula I en los que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena lateral de aminoácido, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en los que m es 0-6, $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$, $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$, U-T-Q, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático o heteroalíclico opcionalmente sustituido con U-T-Q, en los que U está ausente, es -O-, -S(O) $_{0-2}$ -, $-SO_2N(R^{1A})$ -, $-N(R^{1A})$ -, $-N(R^{1A})C(=O)$ -, $-N(R^{1A})C(=O)O$ -, $-N(R^{1A})C(=O)N(R^{1B})$ -, $-N(R^{1A})SO_2$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=O)O$ -, $-O-C(=O)$ -, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-C(=O)N(R^{1A})$ -, $-O-C(=O)N(R^{1A})$ -, $-C(=N-R^{1E})$ -, $-C(=N-R^{1E})O$ -, $-C(=N-R^{1E})N(R^{1A})$ -, $-OC(=N-R^{1E})N(R^{1A})$ -, $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})$ -, $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})O$ -, $N(R^{1A})C(=N-R^{1E})N(R^{1B})$ -, $-P(=O)(OR^{1A})O$ -, o $-P(=O)(R^{1A})O$ -, T está ausente, es un resto alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y Q es hidrógeno, halógeno, ciano, isocianato, $-OR^{1B}$, $-SR^{1B}$, $N(R^{1B})_2$, $-NHC(=O)OR^{1B}$, $-NHC(=O)N(R^{1B})_2$, $-NHC(=O)R^{1B}$, $-NHSO_2R^{1B}$, $-NHSO_2N(R^{1B})_2$, $-NHSO_2NHC(=O)OR^{1B}$, $-NHC(=O)NHSO_2R^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$, $-C(=O)NHSO_2R^{1B}$, $-C(=O)NHSO_2N(R^{1B})_2$, $-SO_2R^{1B}$, $-SO_2O$ -, $-SO_2N(R^{1B})_2$, $-SO_2NHC(=O)OR^{1B}$, $-SO_2NHC(=O)N(R^{1B})_2$, $-SO_2NHC(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)N(R^{1B})_2$, $-O-C(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)NH-SO_2R^{1B}$, $-O-SO_2R^{1B}$, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo, o en los que R^1 y R^2 considerados juntos son un resto alicíclico o heterocíclico, o

30
35
40

juntos son



en el que cada caso de R^{1A} y R^{1B} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, $-\text{COR}^{1C}$, o $-\text{CONR}^{1C}\text{R}^{1D}$; en los que cada caso de R^{1C} y R^{1D} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o un resto alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{1E} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{1C}$, $-\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{1C}$;

R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{3A}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{3A}$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^{3A})$, $-\text{CH}_2\text{X}^0$; en los que cada caso de R^{3A} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o R^{3A} , considerado junto con R^1 o R^2 , forma un resto heterocíclico; en los que X^0 es un halógeno seleccionado entre F, Cl, Br o I;

R^4 , para cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-\text{GR}^{G1}$ en el que G es $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{NR}^{G2}$ -, $-\text{CO}$ -, $-\text{SO}$ -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{G2}$ -, $-\text{OC}(=\text{O})$ -, $-\text{NR}^{G2}\text{C}(=\text{O})$ - o $-\text{SO}_2\text{NR}^{G2}$ -, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

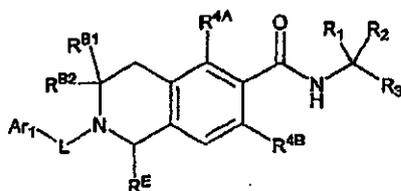
AR^1 es un resto arilo monocíclico o policíclico, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, alicíclico o heterocíclico;

A, **B**, **D** y **E** están conectados por un enlace sencillo o doble enlaces, según lo permita la valencia; en los que cada caso de **A**, **B**, **D** y **E** es independientemente $\text{C}=\text{O}$, CR^i , NR^i , CR^i , N , O , S , $\text{S}(=\text{O})$ o SO_2 ; en los que cada caso de R^i es independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-\text{GR}^{G1}$ en el que G es $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, NR^{G2} -, $-\text{CO}$ -, $-\text{SO}$ -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{G2}$ -, $-\text{OC}(=\text{O})$ -, $-\text{NR}^{G2}\text{C}(=\text{O})$ - o $-\text{SO}_2\text{NR}^{G2}$ -, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o cualesquiera dos casos adyacentes de R^i , considerados juntos, representan un resto alicíclico, heteroalícíclico, arilo, o heteroarilo;

L está ausente o es V-W-X-Y-Z , en el que cada caso de V, W, X, Y y Z independientemente está ausente, es $\text{C}=\text{O}$, NR^{L1} , $-\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{R}^{L1})=$, $=\text{C}(\text{R}^{L1})$ -, $-\text{C}(\text{R}^{L1})(\text{R}^{L2})$, $\text{C}(=\text{NO}-\text{R}^{L1})$, $\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{L1})$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})_{0-2}$; una cadena de alquilideno C_{1-6} o alquenilideno C_{2-6} sustituida o no sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes se sustituyen opcionalmente por $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{CO}_2$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{L3}$ -, $-\text{OC}(=\text{O})$ -, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{L3}$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{NR}^{L4}$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{NR}^{L4}\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{CO}_2$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{L4}$ -, $-\text{S}(=\text{O})$ -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^{L3}$ -, $-\text{NR}^{L3}\text{SO}_2\text{NR}^{L4}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, o $-\text{NR}^{L3}$ -, en los que cada caso de R^{L3} y R^{L4} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o acilo; o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y cada caso de R^{L1} y R^{L2} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, tio, tio protegido, halógeno, ciano, isocianato, carboxi, carboxialquilo, formilo, formiloxi, azido, nitro, ureido, tioureido, tiocianato, alcoxi, ariloxi, mercapto, sulfonamido, benzamido, tosililo, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalícíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o en el que uno o más casos de R^{L1} y R^{L2} , considerados juntos, o considerados junto con uno de V, W, X, Y o Z forman un resto alicíclico o heterocíclico o forman un resto arilo o heteroarilo.

Otras combinaciones de ejemplos se ilustran mediante los compuestos de los siguientes subgrupos **I** a **XIV**:

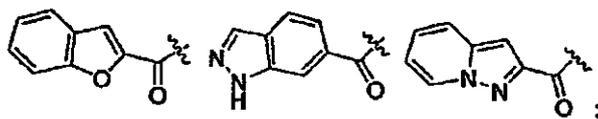
I) Compuestos que tienen la estructura (y sus derivados farmacéuticamente aceptables):



en la que R^{4A} y R^{4B} son independientemente un halógeno seleccionado entre F, Cl, Br o I; y R^{B1} , R^{B2} y R^E son independientemente hidrógeno o alquilo inferior sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{4A} y R^{4B} son cada uno Cl. En otras realizaciones más, uno de R^{B1} y R^{B2} es hidrógeno, el otro es alquilo inferior sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones de ejemplo, R^{B1} y R^{B2} son cada uno hidrógeno. En algunas otras realizaciones de ejemplo, R^{B1} y R^{B2} son cada uno alquilo inferior. En algunas realizaciones de ejemplo, R^{B1} y R^{B2} son cada uno metilo. En otras realizaciones, R^E es hidrógeno. En otras realizaciones más, R^E es alquilo inferior sustituido o no sustituido. En otras realizaciones más, R^E es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo,

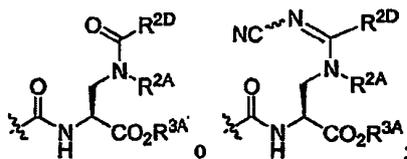
sec-pentilo, *terc*-pentilo o *n*-hexilo, sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, R^{4A} y R^{4B} son cada uno Cl; y R^{B1} y R^{B2} son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, para los compuestos de las clases I-XIV anteriores, AR^{1L} es un resto que tiene una de las siguientes estructuras:



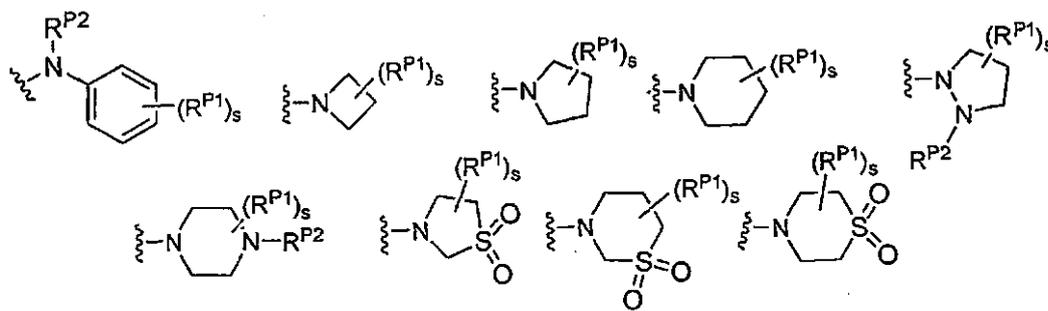
5

y -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene una de las siguientes estructuras:



o bioisómeros de los mismos;

10 en los que R^{2A} y R^{3A} son como se definen en las clases y subclases de la presente memoria; y R^{2D} es un resto que tiene una de las siguientes estructuras:

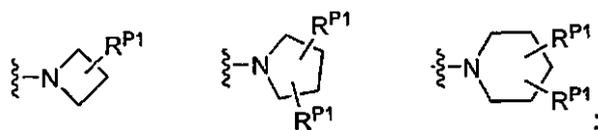


15 en las que s es un número entero entre 0 y 6; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO₂, -P(=O)(YR^{P5})₂, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es -GR^{G1} en el que G es -O-, -S-, -NR^{G2}-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^{G2}-, -OC(=O)-, -NR^{G2}C(=O)- o -SO₂NR^{G2}-, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} también puede ser hidrógeno; y cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2}, considerados juntos, pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

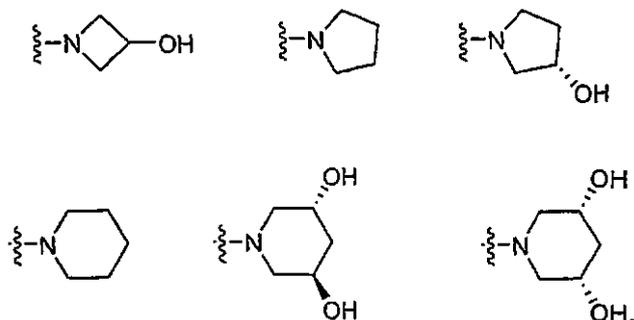
20

En algunas realizaciones, R^{2A} y R^{3A} son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{2D} es un resto que tiene una de las estructuras:



25 en las que cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, -OCH₃, -OH, -NH₂, -NHCH₃, o N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R^{2D} es un resto que tiene una de las estructuras:



Se apreciará también que para cada uno de los subgrupos I-XIV descritos antes, son de interés especial una variedad de otras subclases, incluyendo, pero sin limitar, aquellas clases descritas en i)-xc) y las clases, subclases y especies de compuestos descritos antes y en los ejemplos de la presente memoria.

- 5 Algunos de los compuestos anteriores pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas isómeras, por ejemplo, estereoisómeros y/o diastereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereoisómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantiómeros puros. En algunas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros.

Además, algunos compuestos, como se describe en la presente memoria, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como isómero Z o E, salvo que se indique otra cosa. La invención abarca además los compuestos como isómeros individuales que carecen sustancialmente de otros isómeros y alternativamente, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros. Además de los compuestos mencionados antes por sí mismos, esta invención también abarca derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por cristalización del compuesto de fórmula (I) o (II) en diferentes condiciones, y pueden existir como uno o una combinación de polimorfos del compuesto de fórmula general (I) o (II), que forman parte de esta invención. Por ejemplo, se pueden identificar y/o preparar diferentes polimorfos usando diferentes disolventes, o diferentes mezclas de los disolventes para la recristalización; llevando a cabo cristalizaciones a diferentes temperaturas; o usando diferentes modos de enfriamiento, que varían desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos también se pueden obtener calentando o fundiendo el compuesto seguido del enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar por espectroscopia de RMN de sonda sólida, espectroscopia de IR, calorimetría diferencial de barrido, difractograma de rayos X de polvo y/u otras técnicas. Por lo tanto, la presente invención abarca compuestos de la invención, sus derivados, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

30 2) composiciones farmacéuticas

Como se ha discutido antes, esta invención proporciona nuevos compuestos que tienen propiedades biológicas útiles para el tratamiento de trastornos mediados por Mac-1 y LFA-1.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria (o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado del mismo farmacéuticamente aceptable), y opcionalmente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se puede administrar un compuesto de esta invención a un paciente que lo necesite en combinación con la administración de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de esta invención, pueden ser un agente antiinflamatorio aprobado, o pueden ser uno de una serie de agentes sometidos a la aprobación en la Agencia de Alimentos y Medicamentos, que finalmente obtienen la aprobación para el tratamiento de cualquier trastorno mediado por Mac-1 y LFA-1. Se observará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea adecuado en forma de un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 Como se ha descrito antes, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, que como se usa en la presente memoria, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, ayudantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de espesamiento o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se describe diferentes vehículos usados en

la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Salvo en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interaccionando de otra forma de una manera perjudicial con otro cualquiera de los componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitar, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico, agua exenta de pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes de sabor y perfume, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitar, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes de sabor y perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede estar en forma de una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico, aceptable por vía parenteral, por ejemplo, en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, disolución de Ringer, disolución de la USP y de cloruro sódico isotónica. Además, se usan aceites fijos estériles de forma convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono y diglicéridos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de formulaciones inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida o material cristalino o amorfo poco soluble en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución que, su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del fármaco administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de tipo aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular usado, la velocidad de liberación el fármaco se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato o dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i)

lubricantes tales como tal como, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

5 También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura, usando excipientes tales como lactosa, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas farmacéuticas solidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envueltas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser una composición que libera el o los principios activos solo, o de forma preferente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas que se pueden usar incluyen sustancias polímeras y ceras. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

15 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado antes. Las formas farmacéuticas solidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envueltas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros ayudantes de la formación de comprimidos tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Puede contener opcionalmente agentes, opacificantes y también pueden tener una composición que libera el o los principios activos solo, o de forma preferente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas que se pueden usar incluyen sustancias polímeras y ceras.

20 La presente invención abarca formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. La expresión "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de la invención, por aplicación de la formulación a la epidermis. En algunas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema vehículo. Los vehículos farmacéuticamente eficaces incluyen, pero sin limitar, disolventes (p. ej., alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, pomadas, aceites, escayolas, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones y disoluciones tamponadas (p. ej., disolución hipotónica o salina tamponada) o cualquier otro vehículo conocido en la técnica para la administración tópica de productos farmacéuticos. Se proporciona una lista más completa de los vehículos conocidos en la técnica en los textos de referencia habituales en la técnica, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, 1980 y 17ª edición, 1985, ambos publicados por Mack Publishing Company, Easton, Pa., cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención. Los ejemplos de excipientes que se pueden incluir en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero sin limitar, conservantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, agentes de tamponamiento, agentes solubilizantes, otros agentes de penetración, protectores de la piel, tensioactivos y propulsores, y/o agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con el compuesto de la invención. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitar, alcoholes, 25 aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenes y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitar, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes tales como EDTA y ácido cítrico. Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero sin limitar, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Los agentes de tamponamiento adecuados para usar con la invención incluyen, pero sin limitar, tampones de ácido cítrico, clorhídrico y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitar, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los protectores de la piel adecuados que se pueden usar en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero sin limitar, aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, vaselina y óxido de cinc.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un agente que potencia la penetración. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la afección que se va a tratar, las características fisicoquímicas del compuesto de la invención y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible y las restricciones de costes. Como se usa en la presente memoria, la expresión "agente que potencia la penetración" significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato corneo y a la epidermis o dermis, preferiblemente, con poca o sin absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en su eficacia para potenciar la tasa de penetración de los fármacos a través de la piel. Véase, por ejemplo, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que revisa el uso y ensayo de diferentes potenciadores de penetración en la piel, y Buyuktimkin et al., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). En

algunas realizaciones de ejemplo, los agentes de penetración para usar con la invención incluyen, pero sin limitar, triglicéridos (p. ej., aceite de soja), composiciones de aloe (p. ej., gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmetilsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (p. ej., miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol) y N-metilpirrolidona.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. En algunas realizaciones de ejemplo, las formulaciones de las composiciones de acuerdo con la invención son cremas, que pueden contener además ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmito-oleico, alcoholes cetílico u oleico, siendo particularmente preferido el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40). En algunas realizaciones, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios, según se requiera. También están contempladas dentro del alcance de esta invención la formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se hacen disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Como se ha discutido antes, también se pueden usar agentes que potencian la penetración para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polímera o gel.

Se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular y usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas se pueden formular con o administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados, y el efecto terapéutico deseado que se quiere lograr. También se apreciará que las terapias usadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente con otro agente antiinflamatorio) o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualesquiera efectos adversos).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más principios activos terapéuticos adicionales (p. ej., antiinflamatorio y/o paliativo). Para los propósitos de la invención, el término "paliativo" se refiere al tratamiento que se centra en el alivio de los síntomas de una enfermedad y/o los efectos secundarios de un régimen terapéutico, pero no es curativo. Por ejemplo, el tratamiento paliativo abarca analgésicos, medicamentos contra las náuseas y fármacos contra el mareo.

3) Usos en investigación, usos farmacéuticos y métodos de tratamiento

Usos en investigación

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la invención se pueden ensayar en cualquiera de los ensayos disponibles conocidos en la técnica para identificar compuestos que tienen la capacidad de modular la adhesión entre moléculas de adhesión intracelular y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias; para antagonizar receptores CD11/CD18 asociados con leucocitos y/o antagonizar Mac-1 y/o LFA-1. Por ejemplo el ensayo puede ser celular o no celular, in vivo o in vitro, en formato de alta o baja capacidad, etc.

Por lo tanto, en un aspecto, los compuestos de esta invención que tienen interés particular incluyen aquellos que:

- modulan la adhesión entre moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1, -2 y -3) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias;
- presentan la capacidad de antagonizar los receptores CD11/CD18 asociados con leucocitos;
- presentan la capacidad de antagonizar Mac-1 y LFA-1; y
- son útiles para el tratamiento de los trastornos mediados por LFA-1.

Como se detalla en los ejemplos de la presente memoria, en ensayos para determinar la capacidad de los compuestos para modular la adhesión de linfocitos T a 5dICAM-Ig (p. ej., ensayo de unión celular), algunos compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 50 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 40 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 30 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 20 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 10 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 7,5 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 5 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 2,5 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 1 \mu\text{M}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 750 \text{ nM}$. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención

presentan valores de $CI_{50} \leq 500$ nM. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 250$ nM. En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan valores de $CI_{50} \leq 100$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 75$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 50$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 40$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 30$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 20$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 10$ nM. En otras realizaciones, los compuestos de ejemplo presentan valores de $CI_{50} \leq 5$ nM.

Usos farmacéuticos y métodos de tratamiento

- 10 Como se ha discutido antes, algunos compuestos descritos en la presente memoria presentan actividad en general como moduladores de la adhesión entre moléculas de adhesión intracelular. Más específicamente, los compuestos de la invención demuestran la capacidad de antagonizar receptores CD11/CD18 asociados con leucocitos y en algunas realizaciones presentan la capacidad de antagonizar interacciones de LFA-1. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por LFA-1.
- 15 Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para tratar (o prevenir) trastornos mediados por LFA-1, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) como se describe en la presente memoria, a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar los trastornos mediados por LFA-1, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un
- 20 compuesto de la invención, a un sujeto que lo necesite, en las cantidades y durante el tiempo que sean necesarios para lograr el resultado deseado.

En algunas realizaciones, el método implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite (incluyendo, pero sin limitar, un ser humano o un animal).

- 25 Como se ha discutido antes, esta invención proporciona compuestos nuevos que tienen propiedades biológicas útiles para el tratamiento de trastornos mediados por Mac-1 y/o LFA-1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la psoriasis, respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), dermatitis, meningitis, encefalitis, uveítis, afecciones alérgicas tales como eczema y asma, afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas, reacciones de hipersensibilidad de la piel (incluyendo hiedra venenosa y roble venenoso), aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, encefalomiелitis autoinmune experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de comienzo juvenil y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retrasada
- 30 mediada por citoquinas y linfocitos T que se encuentra típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis, anemia perniciosa, enfermedades que implican diapedesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de lesión multiorgánica secundaria a la septicemia o al traumatismo, anemia hemolítica autoinmune, miastenia grave, enfermedades mediadas por complejo de antígeno-anticuerpo, todos los tipos de trasplantes, incluyendo injerto contra huésped o huésped contra injerto, infección por VIH y rinovirus, y fibrosis pulmonar, por nombrar algunas.
- 35 Como se describe con más detalle en la presente memoria, en general, los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de la interacción entre las moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1, -2 o -3) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la familia CD11/CD18 de moléculas de adhesión celular. En algunas realizaciones de interés especial, la presente invención proporciona compuestos útiles
- 40 para el tratamiento de trastornos mediados por Mac-1 y LFA-1. Por ejemplo, los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, rechazo de injerto de órganos y trastornos autoinmunitarios, por nombrar algunos.

- Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de trastornos mediados por la familia CD11/CD18 de moléculas de adhesión celular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) como se describe en la presente memoria, a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones de interés especial, el método de la invención se usa para el tratamiento de trastornos mediados por Mac-1 y LFA-1. Se apreciará que los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento de trastornos mediados por la familia de CD11/CD18 de moléculas de
- 50 adhesión celular. Por ejemplo, en algunas realizaciones de ejemplo, los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de la interacción entre Mac-1 y LFA-1 y moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1) y por lo tanto, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por LFA-1, incluyendo, pero sin limitar, la psoriasis, respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), dermatitis, meningitis, encefalitis, uveítis, afecciones alérgicas tales como eczema y asma, afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas, reacciones de hipersensibilidad de la piel
- 55 (incluyendo hiedra venenosa y roble venenoso), aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis
- 60

reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, encefalomiелitis autoinmune experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de comienzo juvenil y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retrasada mediada por citoquinas y linfocitos T que se encuentra típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis, anemia perniciosa, enfermedades que implican diapédesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de lesión multiorgánica secundaria a la septicemia o al traumatismo, anemia hemolítica autoinmune, miastenia grave, enfermedades mediadas por complejo de antígeno-anticuerpo, todos los tipos de trasplantes, incluyendo injerto contra huésped o huésped contra injerto infección por VIH y rinovirus, y fibrosis pulmonar, por nombrar algunas. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad suficiente de agente para antagonizar la interacción entre las moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias, y presentar un efecto terapéutico. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, y edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente terapéutico particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y para la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención la decidirá el médico que atiende basado en el buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente u organismo particulares, dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico usado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica (véase, por ejemplo, Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad por referencia).

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la interacción entre LFA-1 e ICAM-1 en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica, con un compuesto de fórmula I o II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la interacción de CD11a y/o CD18 con ICAM-1, ICAM-2 o ICAM-3, en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica, con un compuesto de fórmula I o II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Además, después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado en una dosificación deseada, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales, por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como con polvos, pomadas o gotas), vía bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar con niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto, al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Se apreciará también que se pueden administrar a un sujeto dosificaciones menores de 0,001 mg/kg o mayores de 50 mg/kg (por ejemplo 50-100 mg/kg). En algunas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral o parenteral.

KIT DE TRATAMIENTO

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo de forma conveniente y eficaz los métodos de acuerdo con la presente invención. En general, el paquete o kit farmacéutico comprende uno o más envases cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Dichos kits son especialmente adecuados para el suministro de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferiblemente incluye una serie de dosificaciones unitarias, y también puede incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas, o con un calendario insertado que designa los días en el plan de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones. Alternativamente, se pueden incluir dosificaciones placebo, como complementos dietéticos de calcio, en una forma similar o una forma distinta de las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas, para proporcionar un kit en el que se toma una dosificación cada día. Opcionalmente, asociado con dicho o dichos envases puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuya notificación refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

EQUIVALENTES

Los siguientes ejemplos representativos se pretende que ayuden a ilustrar la invención, y no se pretende, ni se debe considerar, que se limitan el alcance de la invención. Realmente, diferentes modificaciones de la invención y muchas otras realizaciones de la misma, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para

el experto en la técnica a partir del contenido completo de este documento, incluyendo los siguientes ejemplos y las referencias a la bibliografía científica y de patentes citadas de la presente memoria. Debe apreciarse además que el contenido de aquellas referencias citadas se incorpora en la presente memoria por referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica.

- 5 Los siguientes ejemplos contienen información adicional importante, ilustración y guía que se puede adaptar a la práctica de esta invención en sus diferentes realizaciones y los equivalentes de las mismas.

EJEMPLOS

Los compuestos de esta invención y su preparación se pueden entender mejor mediante los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales se preparan o usan estos compuestos. Sin embargo, se apreciará que estos ejemplos no limitan la invención. Las variaciones de la invención, ahora conocidas o desarrolladas más adelante, se considera que están dentro del alcance de la presente invención como se describe en la presente memoria y se reivindica en lo sucesivo.

1) Descripción general de los métodos sintéticos

El experto tiene una bibliografía bien establecida de la química de macrólidos a la que puede recurrir, en combinación con la información contenida en la presente memoria, para la guía en las estrategias sintéticas, grupos protectores, y otros materiales y métodos útiles para la síntesis de los compuestos de la invención.

Las diferentes referencias citadas en la presente memoria proporcionan información útil de los antecedentes en la preparación de compuestos similares a los compuestos de la invención descritos en la presente memoria, o productos intermedios relevantes, así como información sobre la formulación, usos y administración de dichos compuestos que puede ser de interés.

Además, se dirige al experto a la guía específica y los ejemplos proporcionados en este documento, en relación con los diferentes compuestos de ejemplo y sus productos intermedios.

Los compuestos de esta invención y su preparación se pueden entender mejor mediante los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales se preparan estos compuestos o se usan. Sin embargo, se apreciará que estos ejemplos no limitan la invención. Las variaciones de la invención, ahora conocidas o desarrolladas más adelante, se considera que están dentro del alcance de la presente invención como se describe en la presente memoria y se reivindica en lo sucesivo.

De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier técnica disponible para hacer o preparar los compuestos de la invención o las composiciones que los incluyen. Por ejemplo, se puede usar una variedad de métodos sintéticos en fase de disolución, tales como los discutidos en detalle más adelante. Alternativa o adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden preparar usando cualquiera de una variedad de técnicas combinatorias, síntesis paralelas y/o métodos sintéticos en fase sólida conocidos en la técnica.

Se apreciará, como se describe más adelante, que se pueden sintetizar una variedad de compuestos de la invención de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o se preparan por métodos bien conocidos por un experto en la materia, siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", vols 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", vols. 1-5 and supps, Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", vols 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5th ed. John Wiley and Sons, New York, NY; y Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2nd ed. VCH Publishers. Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y el experto en la técnica puede hacer y sugerir diferentes modificaciones de estos esquemas teniendo en cuenta esta descripción.

Los materiales de partida, productos intermedios y compuestos de esta invención, se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

Procedimientos generales de reacción:

Salvo que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se agitaron usando una barra agitadora de acción magnética. Una atmósfera inerte se refiere a argón seco o nitrógeno seco. Las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina, por resonancia magnética nuclear de protón (RMN) o por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de una muestra de la mezcla de reacción tratada de forma adecuada.

Procedimientos generales de tratamiento:

Salvo que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente o inferior y después se inactivaron, cuando era necesario, con agua o una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Los

5 productos deseados se extrajeron por reparto entre agua y un disolvente inmiscible con el agua adecuado (p. ej., acetato de etilo, diclorometano, éter dietílico). Los extractos que contienen el producto deseado se lavaron de forma adecuada con agua seguido de una disolución saturada de salmuera. En ocasiones, cuando se consideró que el extracto que contenía el producto contenía oxidantes residuales, el extracto se lavó con una disolución de sulfito sódico al 10% en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente. En ocasiones, cuando se consideró que el extracto que contenía el producto contenía ácidos residuales, el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en aquellos casos en los que el producto deseado tiene él mismo carácter ácido). En ocasiones, cuando se consideró que el extracto que contenía el producto contenía bases residuales, el extracto se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en aquellos casos en los que el producto deseado tiene él mismo carácter básico). Después de lavado, los extractos que contenían el producto deseado se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y después se filtraron. Después, los productos brutos se aislaron para separar el o los disolventes por evaporación en rotavapor a presión reducida, a una temperatura adecuada (en general menos de 45°C).

15 **Procedimientos generales de purificación:**

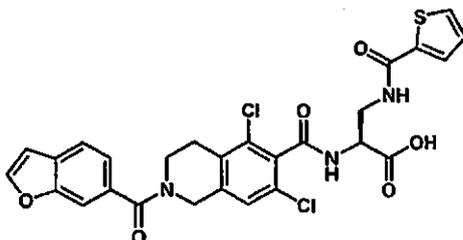
Salvo que se mencione específicamente, la purificación cromatográfica se refiere a cromatografía en columna ultrarrápida de sílice, usando un solo disolvente o disolventes mezclados como eluyente. Se combinaron los eluatos que contenían el producto deseado purificado de forma adecuada, se combinaron y se concentraron a presión reducida a una temperatura adecuada (en general menos de 45°C) hasta masa constante. Los compuestos finales se disolvieron en acetonitrilo acuoso al 50%, se filtraron y se transfirieron a viales, después se liofilizaron a vacío antes de la entrega para el ensayo biológico.

1) ***Síntesis de los compuestos de ejemplo***

Salvo que se indique otra cosa, los materiales de partida están disponibles en el comercio o se pueden obtener fácilmente por síntesis de laboratorio por cualquiera razonablemente familiar con la técnica. A continuación se describen en general procedimientos e instrucciones generales para la síntesis de compuestos, descritos en general y en subclases y especies en la presente memoria. Además se pueden encontrar instrucciones sintéticas en las solicitudes PCT publicadas WO 99/49856 y WO 02/059114, cuyo contenido entero se incorpora en la presente memoria por referencia.

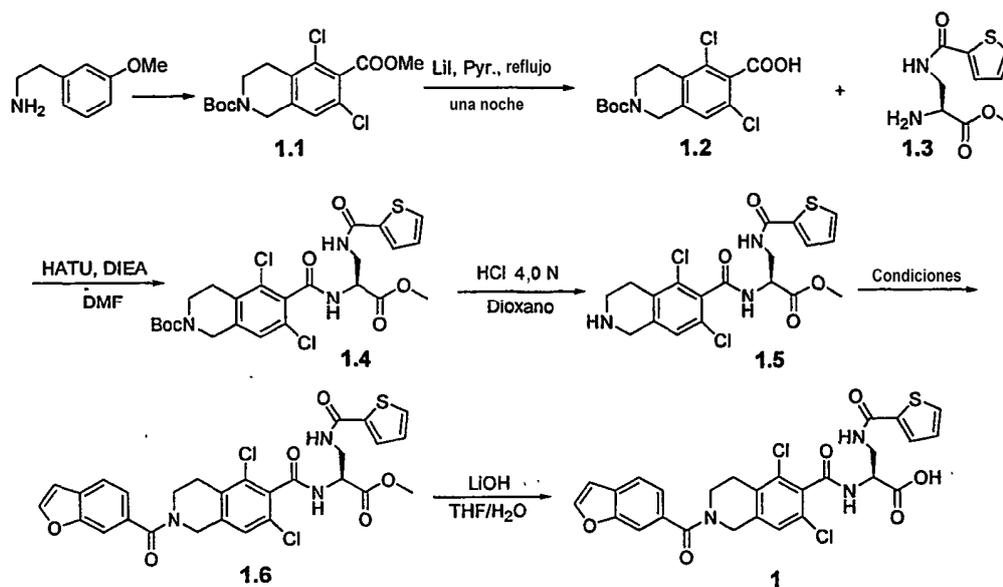
EJEMPLO 1

30 Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 1A y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 1A



5 a) Una disolución de 3-metoxifeniletilamina (0,2 mol) y formaldehído (0,22 mol) en HCl acuoso (al 20%, 500 ml) se calentó a 80°C durante 4 h. Después la mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se disolvió en ácido bromhídrico (acuoso al 40%, 500 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró para dar un sólido parduzco, que se usó sin más purificación. Al residuo se le añadió agua (200 ml) y tetrahidrofurano ("THF") (300 ml), y a la mezcla resultante se le añadió con mucho cuidado carbonato sódico (sólido, 0,5 mol), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,3 mol). Después de 15 h a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con acetato de etilo (1 litro), y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de dihidrogenofosfato potásico y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró.

15 después de concentración del filtrado el residuo se disolvió en diclorometano ("DCM"; 100 ml), y se le añadió lentamente ácido acético (500 ml) y cloruro de sulfurilo (0,6 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se concentró hasta sequedad, y después se secó con alto vacío durante 2 h. El producto bruto se usó sin más purificación en la siguiente etapa. El producto bruto se disolvió en agua/THF (200 ml/400 ml), y se le añadió con cuidado y lentamente carbonato sódico (0,5 mol) con buena agitación, seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,3 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 h, la reacción se neutralizó con cuidado con ácido fosfórico (2 M) a pH aproximadamente 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x2), y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido bruto se recrystalizó en acetato de etilo y hexano (aproximadamente relación 1:2) para dar un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexano:cloruro de metileno 4:1. El rendimiento combinado es 14,5 g (23% a partir de la 3-metoxifeniletilamina comercial). MS (API-ES⁺) m/z: 262, 264, 266 (M+H-*terc*-butilo⁺).

25 El producto obtenido antes se disolvió en DCM (100 ml) y piridina (50 ml). La disolución resultante se enfrió a -40°C, y se le añadió lentamente anhídrido triflico (51 mmol). Después de calentar gradualmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente a lo largo de 4 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (100 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml, dos veces) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en hexano:DCM 5:1 para dar el correspondiente triflato (9,73 g, 48% de rendimiento).

30 Una mezcla de 10 mmol del triflato, 1,0 mmol de 1,3-difenilfosfinopropano ("dppp") y 40 mmol de di-isopropiletilamina ("DIEA") en 100 ml de dimetilformamida seca ("DMF") y 50 ml de CH₃OH anhidro se lavó por barrido con CO durante 15 min, y después se añadió 1,0 mmol de Pd(OAc)₂ en una atmósfera de CO. Posteriormente, la mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche en atmósfera de CO. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano = 1/4 (v/v) como eluyente para dar el compuesto **1.1** con 56% de rendimiento. ESI-MS (m/z): (M⁺)+Na 382,1; RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,50 (s, 9H) ppm.

40 b) Una mezcla del compuesto **1.1** (5 mmol) y 30 mol de LiI en 20 ml de piridina, se calentó a reflujo durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc. Después la disolución resultante se lavó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar un rendimiento cuantitativo del compuesto **1.3**. El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. ESI-MS (m/z): (M - tBu + 1), 290.

c) Una disolución de Boc-Dap-OH (10 mmol) en metanol (30 ml) se trató con trimetilsilildiazometano hasta que el

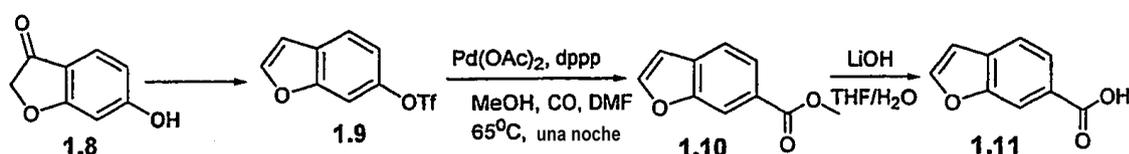
color permaneció amarillo claro durante 10 segundos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (30 ml). A la disolución se añadió trietilamina (20 mmol), seguido de cloruro de 3-tienilcarboxilo (11 mmol). Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de gel de sílice, y se concentró. El residuo se purificó por columna con acetato de etilo en hexano al 10-50%. El producto obtenido de esta forma se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 10 ml). Después de 5 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título (60-80% de rendimiento global).

d) Una mezcla del compuesto **1.2** (4 mmol), **1.3** (4,4 mmol), 5,0 mmol de fluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio ("HATU") y 20 mmol de Et₃N en 20 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/EtOAc = 6/4 (v/v) como eluyente para dar el compuesto **1.4** con 60% de rendimiento. ESI-MS (*m/z*): (M+1) 556,1.

e) Una disolución de 2 mmol del compuesto **1.4** en 9 ml de TFA y 3 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después se separó el disolvente y el residuo se diluyó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos después se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **1.5** que se usó sin más purificación. ESI-MS (*m/z*): (M+1) 456,1.

f) El compuesto intermedio **1.1** se preparó de acuerdo con el esquema 1B y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 1B



A una disolución de 100 mmol de la 6-hidroxi-[2H]-benzofuran-3-ona disponible en el comercio (compuesto **1.8**) y 150 mmol of imidazol en 300 ml de DMF seca, se añadieron 110 mmol de cloruro de *tert*-butildimetilsililo ("TBDMSCl") a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el correspondiente compuesto intermedio con 70% de rendimiento. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 265,1.

Al compuesto intermedio disuelto en 100 ml de CH₃OH se añadieron 20 mmol de NaBH₄ a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se trató con 10 ml de acetona. Posteriormente, se añadieron 60 ml de HCl 4,0 N a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente orgánico, y el residuo se extrajo con EtOAc varias veces. Después el extracto se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en 100 mmol de Et₃N y se añadieron 180 ml de CH₂Cl₂ seco y 66 mmol de PhNTf₂ a 0°C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el compuesto **1.9** con 90% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 7,75 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=1,9 Hz, 1H) ppm.

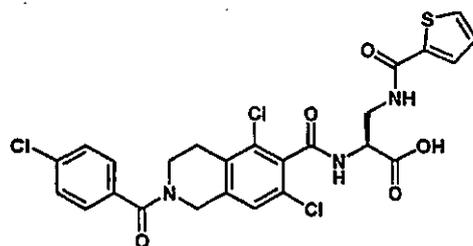
Una mezcla de 50 mmol del compuesto **1.9**, 2,5 mmol de dppp (difenilfosfina-1,3-propano) y 2,5 mmol de Pd(OAc)₂ en 100 mmol de DIEA, 125 ml de DMF seca, y 125 ml de MeOH anhidro, se agitó a 65°C en atmósfera de CO durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **1.10** con 65% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+1) 177,10.

Una mezcla de 20 mmol del compuesto **1.10** y 80 mmol de LiOH·H₂O en 60 ml de THF y 15 ml de H₂O, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de 80 ml de HCl ac. 1,0 N. Se separó el disolvente orgánico y el residuo se diluyó con 50 ml de salmuera. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc, y el extracto se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar un rendimiento cuantitativo del compuesto **1.11**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 163,1.

g) Una mezcla de 0,25 mmol del compuesto **1.11** y 0,26 mmol de HATU en 1 mmol de DIEA y 2 ml de DMF, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de una disolución de 0,22 mmol del compuesto **1.5** en 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 12 h. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el compuesto **1.6** con 50-65% de rendimiento. Posteriormente, el compuesto **1.6** se hidrolizó con LiOH (1,0 M acuoso, 0,5 ml) en THF (3 ml) durante 2 h. Después la mezcla de reacción se acidificó con HCl (acuoso), se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar el compuesto **1** con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 3H), 7,36 (d, *J*= 8,0 HZ, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,01 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 4,68 y 4,89 (m, 2H), 3,85 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,70 y 4,02 (m, 2H), 2,93 (m, 2H) ppm; ES-MS (*m/z*): (M+1) 586,10.

EJEMPLO 2

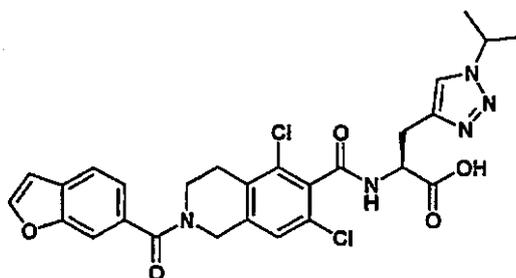
Este ejemplo describe la síntesis de



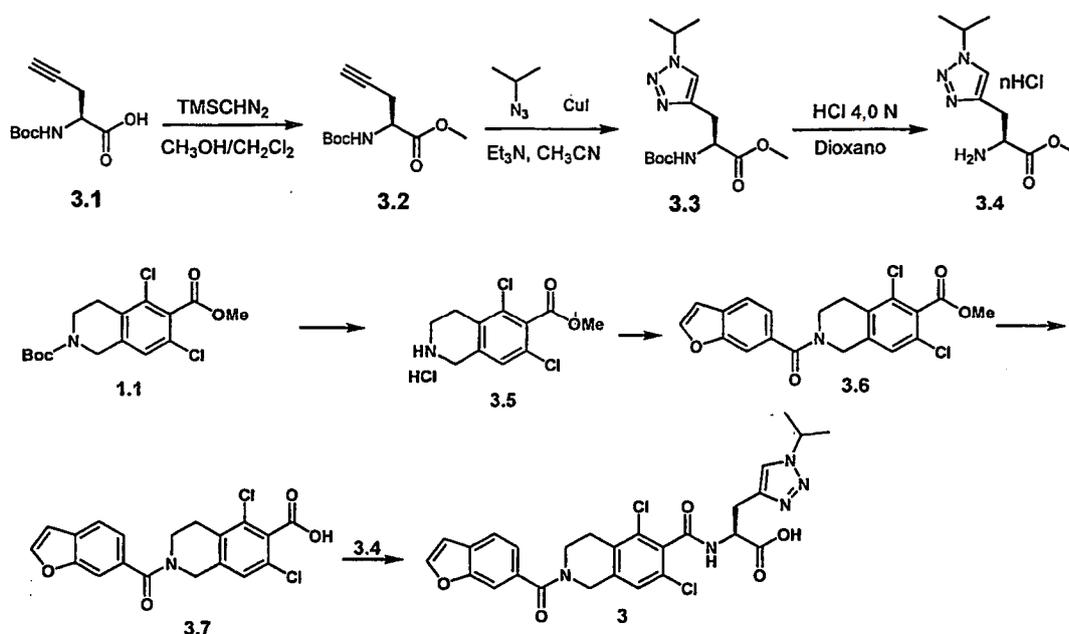
- 5 que se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1g, excepto que se usó ácido 4-clorobenzoico en lugar del compuesto 1.11. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,64 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 4,98 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 4,63 y 4,88 (m, 2H), 3,83 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 3,68 y 3,98 (m, 2H), 2,89 (m, 2H) ppm; ESI-MS (m/z): (M+1) 579,90.

EJEMPLO 3

Este ejemplo describe la síntesis de



- 10 que se preparó de acuerdo con el esquema 2 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 2

- 15 a) A una disolución de 10 mmol del compuesto 3.1 disponible en el comercio en 20 ml de MeOH y 20 ml de CH₂Cl₂ se añadieron lentamente 20 mmol de TMSCHN₂ 2,0 M en hexanos a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto bruto 3.2.

b) Después, el compuesto 3.2 se agitó con 15 mmol de isopropilazida en presencia de 0,2 mmol de CuI, 0,2 mmol de

Et₃N en 50 ml de CH₃CN a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **3.3** con 55% de rendimiento. ESI-MS (*m/z*): (M+1) 313,20.

5 c) Una mezcla de 2 mmol del compuesto **3.3** en 10 ml de HCl 4,0 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **3.4** con rendimiento cuantitativo. ESI-MS (*m/z*): (M+1) 213,10.

d) Una disolución del compuesto **1.1** (3,60 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 10 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró para dar el compuesto **3.5** con rendimiento cuantitativo.

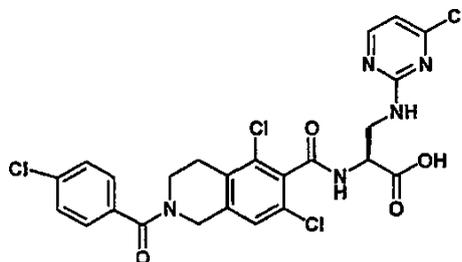
10 e) El ejemplo **3.5** (10 mmol) se mezcló con EDC (2,11 g, 11 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina ("DMAP", 0,1 g), trietilamina (2,02 g) y el ejemplo **1.11** (1,62 g, 10 mmol) en DMF anhidra (50 ml). Después de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (30 ml, 3 veces), se secó con sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después de concentración el filtrado, el residuo se purificó en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano al 10-30% para dar el compuesto del título (3,7 g, 92%): ESI-MS (*m/z*): (M+1) 213,1.

15 f) El compuesto **3.7** se hizo de acuerdo con el ejemplo 1b, excepto que se usó el compuesto **3.6** en lugar del compuesto **1.1**.

20 g) Una mezcla de 0,25 mmol del compuesto **3.7** y 0,26 mmol de HATU en 1 mmol de DIEA y 2 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de una disolución de 0,22 mmol del compuesto **3.4** en 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 4 h. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el éster intermedio, que posteriormente se trató con LiOH en THF y agua para dar el compuesto **3** con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,65 y 4,88 (m, 2H), 3,72 y 3,97 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 1,55 (m, 6H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+1) 570,1.

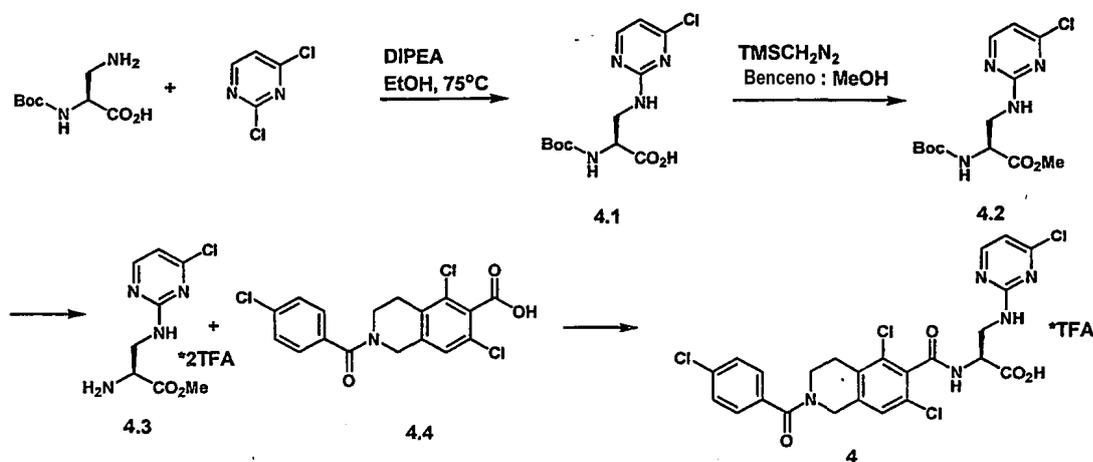
EJEMPLO 4

25 Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 3 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 3



30 a) Se calentaron Boc-DAP-OH (0,2 g, 1,0 mmol), 2,4-dicloropirimidina (0,29 g, 2,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,9 mmol) en etanol (5 ml) a 75°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó el disolvente a presión reducida. El producto bruto resultante **4.1** estaba suficientemente puro para continuar

con la siguiente transformación química.

b) El residuo bruto **4.1** (0,31 g, 1,0 mmol) se disolvió en benceno:metanol 9:1 (5 ml). Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (1,0 ml, 2,0 M en hexanos) a la mezcla de reacción en agitación, y se agitó durante 1 h adicional. Se separaron los disolventes a presión reducida para obtener un residuo aceitoso bruto. Se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 50% para proporcionar el compuesto **4.2** puro (0,21 g, 65%).

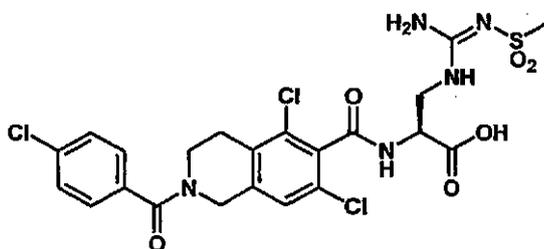
c) El compuesto **4.2** (0,21 g, 0,6 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró para separar cualquier exceso de ácido trifluoroacético para dar la amina **4.3** con rendimiento cuantitativo.

d) El compuesto **4.4** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3d-f, excepto que se usó ácido 4-clorobenzoico en lugar del compuesto **1.11**.

e) El compuesto **4** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g, excepto que se usó el compuesto **4.4** en lugar del compuesto **3.7** y el compuesto **4.3** en lugar del compuesto **4.3**.

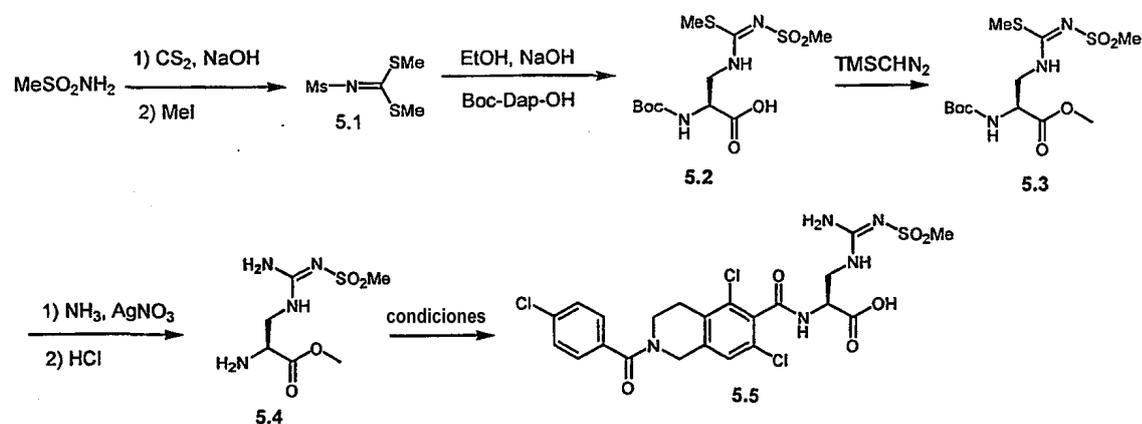
EJEMPLO 5

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 4 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 4



a) A una disolución de metanosulfonamida (1,01 g, 10,7 mmol) en 15 ml de DMF se añadió NaOH acuoso 20 M (0,68 ml, 13,6 mmol), dando como resultado un precipitado blanco. La disolución se enfrió a 0°C, se añadió lentamente disulfuro de carbono (0,4 ml, 6,63 mmol), y se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron NaOH acuoso 20 M (0,32 ml, 6,4 mmol) y disulfuro de carbono (0,2 ml, 3,31 mmol) adicionales y la reacción se agitó a 0°C durante 20 min, y después se subió a temperatura ambiente. A los 30 min todo el precipitado había vuelto a la disolución, y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (1,33 ml, 21,364 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron a la reacción 20 ml de agua y se extrajo 5 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. La recristalización en acetato de etilo y hexanos proporcionó 1,44 g del compuesto **5.1**. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 200,0.

b) A una disolución de Boc-Dap-OH (109 mg, 0,53 mmol) y el compuesto **5.1** (125,7 mg, 0,632 mmol) en 5 ml de etanol se añadió NaOH acuoso 1,0 M (0,8 ml, 0,8 mmol). La reacción se agitó hasta que la conversión fue completa y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se lavó 3 veces con éter. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido fosfórico 2,0 M, y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad para dar 160,4 mg del compuesto **5.2**.

ESI-MS (m/z): ($M+Na^+$) 378,0.

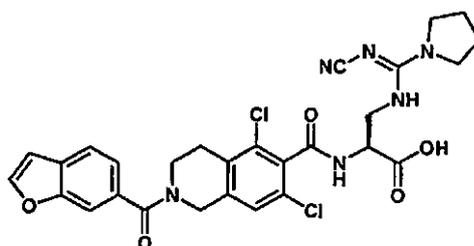
c) A una disolución del compuesto **5.2** (160,4 mg, 0,452 mmol) en diclorometano:metanol 1:1 se añadió trimetilsilildiazometano como disolución 2,0 M en éter dietílico (0,4 ml, 0,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión en el éster de metilo, y después se concentró hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 146,6 mg del compuesto **5.3**. ESI-MS (m/z): ($M+Na^+$) 270,0; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d): δ 1,46 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,51 (m, 1H).

d) A una disolución del compuesto **5.3** (146,6 mg, 0,40 mmol) en 2 ml de metanol se añadió amoníaco 7 N en metanol (0,6 ml, 4,2 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota una disolución de nitrato de plata (75,5 mg, 0,444 mmol) en 0,4 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. A las 3 h se separó el disolvente, el residuo se suspendió en acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y se volvió a disolver en diclorometano, al que se añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol). Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto **5.4** como una sal de HCl. ESI-MS (m/z): ($M+H^+$) 239.

e) El compuesto **5** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **4.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó el compuesto **5.4** en lugar del compuesto **3.4**. ESI-MS (m/z): ($M+H^+$) 590,0.

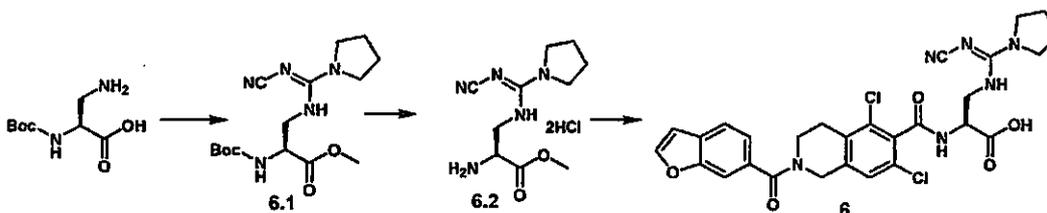
EJEMPLO 6

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 5 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 5



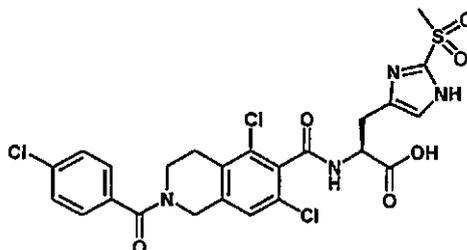
a) Una disolución de (L)-Boc-Dap-OH (10 mmol), N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (10 mmol) y DIEA (30 mmol) en etanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió pirrolidina (20 mmol), y la reacción se calentó a 65°C durante 10 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), y se extrajo con disolución saturada de NaH_2PO_4 (50 ml, el pH de la capa acuosa es entre 4-6), agua (50 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DCM:MeOH 4:1, se enfrió a 0°C y se le añadió trimetilsilildiazometano hasta que permaneció amarillo durante 30 segundos. La disolución se concentró y el residuo se purificó en columna con acetato de etilo en hexano al 30-100% para dar el compuesto del título con 20-30% de rendimiento. MS (m/z): 240 (M-99).

b) El compuesto **6.1** (72 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HCl (4 M en dioxano) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **6.2**.

c) El compuesto **6** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **6.2** en lugar del compuesto **3.4**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1 H), 7,63 (m, 3 H), 7,37 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,31 (m, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 2,88 (m, 2 H), 1,89 (m, 4 H) ppm; ESI-MS (m/z): ($M+1$) 597,1.

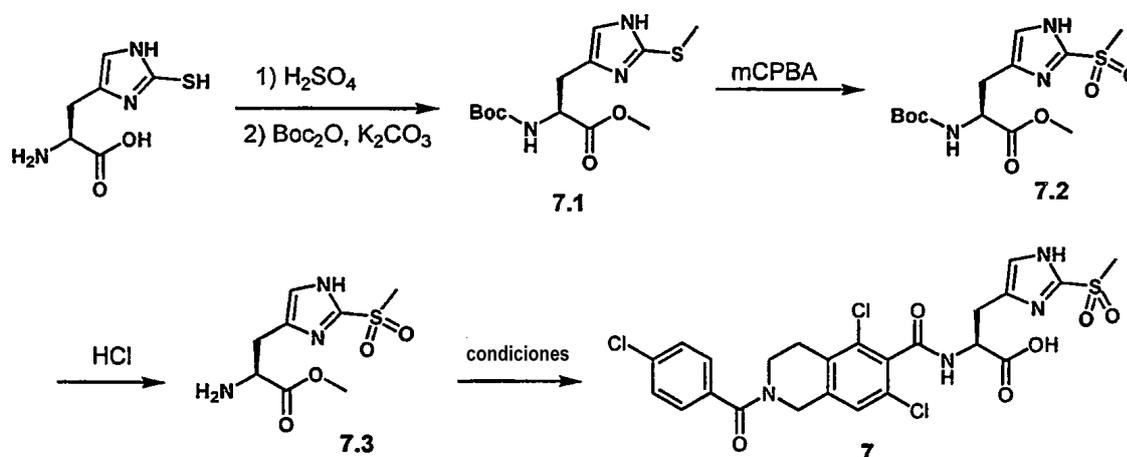
EJEMPLO 7

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 6 y el siguiente procedimiento.

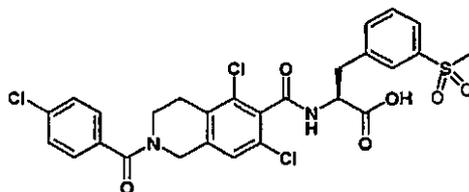
ESQUEMA 6



- 5 a) A una disolución de H-2-mercapto-His-OH (598,8 mg, 3,2 mmol) en 5 ml de metanol se añadieron 0,26 ml de ácido sulfúrico. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió ácido sulfúrico adicional (0,1 ml, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 4,5 h. Se añadió lentamente carbonato sódico (850,3 mg, 8,02 mmol) y la reacción se concentró por evaporación en rotavapor para separar la mayor parte del metanol. A 6 ml de THF y 3 ml de agua se añadieron carbonato sódico (0,851 g, 8,03 mmol) y Boc₂O (696,5 mg, 3,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 283,5 mg del compuesto **7.1**. ES-MS (*m/z*): (M+H⁺) 316,1.
- 10
- 15 b) Se disolvieron el compuesto **7.1** (283,5 mg, 0,90 mmol) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (568,4 mg, 2,53 mmol) en 6 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se vertió en carbonato potásico 1,0 M. La capa acuosa se ajustó hasta pH neutro con ácido fosfórico 2,0 M y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 240,8 mg del compuesto **7.2**. ESI-MS (*m/z*): 370,1(M+Na⁺), 248,1 (M-Boc+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (s, 9H), 3,14 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,02 (s, 1H).
- 20 c) A una disolución del compuesto **7.2** (240,8 mg, 0,6931 mmol) en diclorometano se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró hasta sequedad para dar el compuesto **7.3** como una sal de HCl. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 248.
- 25 d) El compuesto **7** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **4.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó el compuesto **7.3** en lugar del compuesto **3.4**. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 599,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,88 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,67 (1H), 3,97 (1H), 4,63 (1H), 4,85 (1H), 5,04 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,49 (m, 5H).

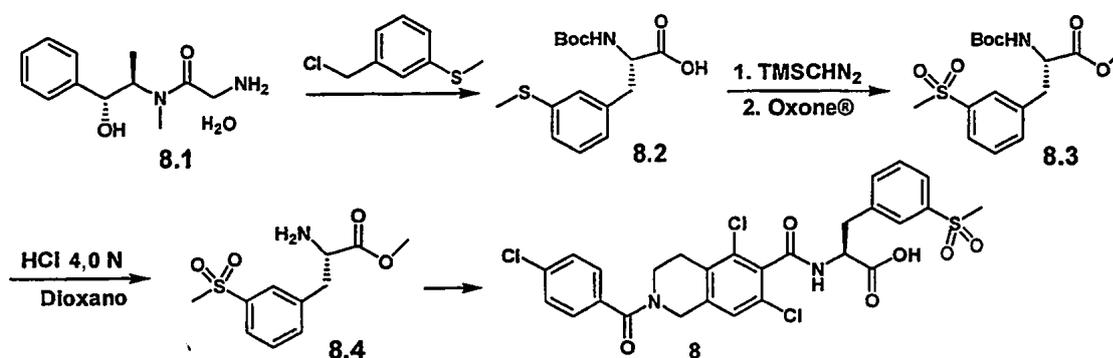
EJEMPLO 8

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 7A y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 7A



5

a) Un matraz de 3 bocas que contenía 32 mmol de LiCl se calentó con llama con una lámpara de gas a vacío, seguido de barrido con N₂. Esta secuencia se repitió 3 veces con el fin de tener el LiCl seco. Se añadieron al matraz 10 mmol de hidrato de (R, R)-(-)-pseudoefedrina-glicinamida (A.G. Myers et al., *J. Org. Chem.* 64: 3322-3327 (1999)) y 30 ml de THF seco a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después la suspensión se trató con 31 mmol de LiHMDS (1,0 M en THF) a 0°C con agitación durante 1 h, seguido de la adición de una disolución de 10 mmol de cloruro de 3-metilbencilo (S. Laufer et al., *J. Med. Chem.* 45: 2733-2740 (2002)) en 5 ml de THF seco. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante la noche y se inactivó por la adición de 10 ml de agua. Se separó el disolvente y el residuo se diluyó con 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ 3 veces. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente, se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el compuesto intermedio alquilado con 70% de rendimiento. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 359,2.

Una mezcla de 5 mmol del compuesto intermedio alquilado en 12 ml de NaOH 1,0 N se calentó a reflujo hasta consumirse el material de partida. La mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ 3 veces. Después, la fase acuosa se agitó con 6 mmol de (Boc)₂O y 12 mmol de NaHCO₃ en 30 ml de 1,4-dioxano durante 15 h. Se separó el disolvente orgánico y el residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Posteriormente la fase acuosa se trató con ácido cítrico sólido para ajustar el valor de pH a 4,0, seguido de extracción con EtOAc 3 veces. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **8.2** con rendimiento cuantitativo. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 334,10.

b) A una mezcla de 5 mmol del compuesto **8.2** en 10 ml de CH₃OH y 10 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 10 mmol de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexanos) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el éster deseado con rendimiento cuantitativo. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 348,10.

A una disolución del éster en 20 ml de CH₃OH y 2 ml de agua se añadieron 12 mmol de Oxone® a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **8.3** con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 7,82 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M-tBoc+H⁺) 258,1.

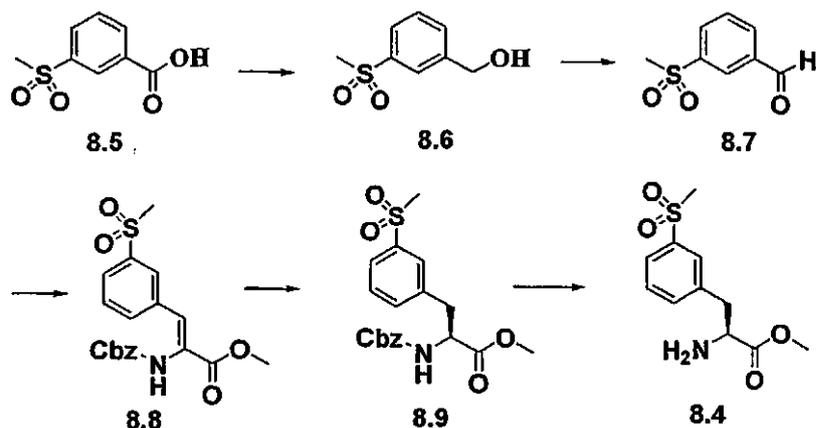
c) Una mezcla de 2 mmol del compuesto **8.3** en 10 ml de HCl 4,0 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **8.4** con rendimiento cuantitativo como una sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 4,44 (t, *J*=6,85 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (s, 3H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 258,10.

d) El compuesto **8** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **4.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó el compuesto **8.4** en lugar del compuesto **3.4**. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,83$ Hz), 7,56 (t, $J=7,83$ Hz, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 5,06 (m, 1H), 4,60 y 4,83 (m, 2H), 3,95 y 3,66 (m, 2H), 3,44 (d, $J=13,44$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,85 (m, 2H) ppm; ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 609,05.

5

e) El compuesto **8.4** también se puede preparar de acuerdo con el esquema 7B y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 7B



Una mezcla del compuesto **8.5** (1,0 mmol), yoduro de metilo (1,2 mmol) y carbonato potásico (2 mmol) en 20 ml de acetona se calentó a 50°C durante 3 h. El disolvente de la mezcla de reacción se separó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc, y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto bruto en forma de un sólido blanco (rendimiento 98%) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

A una disolución del compuesto (1 mmol) hecho antes en 4 ml de THF a 0°C, se añadió lentamente LiAlH_4 (1,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadieron consecutivamente a la reacción agua, disolución acuosa de NaOH al 15% y agua, con agitación fuerte. La filtración y evaporación del filtrado proporcionaron el producto bruto **8.6** (92% de rendimiento). No fue necesaria la purificación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 7,53 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1H).

15

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio sólido ("TPAP", 0,05 mmol) en una porción a una mezcla agitada del compuesto **8.6** (1 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina ("NMO"; 1,5 mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo (igual peso que de NMO) en 5 ml de DCM a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y AcOEt (1: 1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , AcOEt/hexano 2:1) para dar el compuesto **8.7** (72% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,14 (s, 3 H), 7,81 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H), 8,21 (t, $J=9,05$ Hz, 2 H), 8,46 (s, 1H), 10,12 (s, 1 H) ppm.

20

25

Se añadió lentamente *N,N,N',N'*-tetrametilguanidina ("TMG"; 1,05 mmol) a una disolución de éster de trimetilo de la (d,l)-Cbz- α -fosfonoglicina (1,1 mmol) en 4 ml de DCM a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla se enfrió a -30°C y se añadió gota a gota el compuesto **8.7** (1 mmol). La mezcla se mantuvo a -30°C durante 20 min y se dejó calentar lentamente a 0°C. La disolución se diluyó con AcOEt y se lavó consecutivamente con NaHSO_4 1 N y salmuera. La disolución se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto bruto. La purificación del producto bruto por cromatografía (SiO_2 , AcOEt/hexanos/DCM 3:3:1) dio el producto **8.8** (72% de de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,97 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,34 (d, $J=6,36$ Hz, 5 H), 7,50 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H). Protón olefínico en el isómero *trans* minoritario a 7,19 ppm (s, 1H). ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 346.

30

A la disolución del compuesto **8.8** (1 mmol) en MeOH (20 ml, previamente burbujeado con nitrógeno gaseoso) en un recipiente de vidrio para presión, se añadió el catalizado quiral tetrafluoroborato de (+)-bis((2S,SS)-2,5-dimetilfosfolano)-benceno(ciclooctadieno)rodio(I) (0,01 mmol). Después el reactor se presurizó con H_2 2,8 kg/cm^2 y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 17 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en AcOEt y se filtró a través de un tapón de SiO_2 con AcOEt. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto bruto **8.9**. (72% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,98 (s, 3 H), 3,13 (dd, $J=13,69$, 6,36 Hz, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,69 (m, 1 H), 5,06 (m, 2 H), 5,44 (d, $J=6,85$ Hz, 1 H), 7,31 (m, 5 H), 7,41 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,82 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H). ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 348.

35

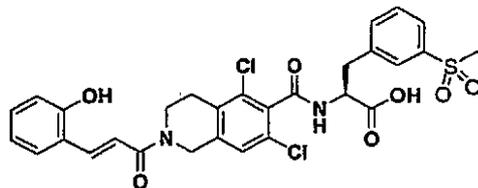
40

El compuesto **8.9** se hidrogenó (Pd/C, MeOH,) con un balón de hidrógeno para dar el compuesto **8.4** (98% de

rendimiento). ESI-MS (m/z): ($M+H^+$) 258.

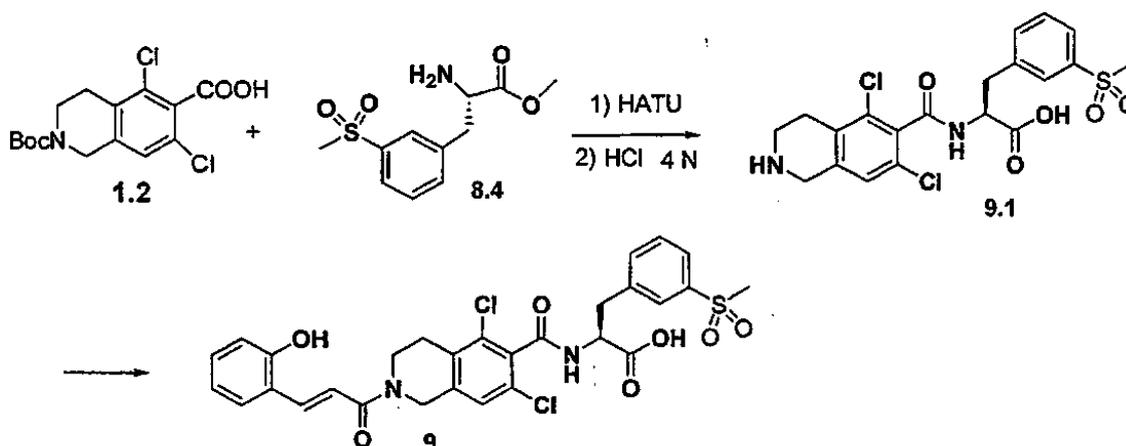
EJEMPLO 9

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 8 y el siguiente procedimiento.

5 ESQUEMA 8

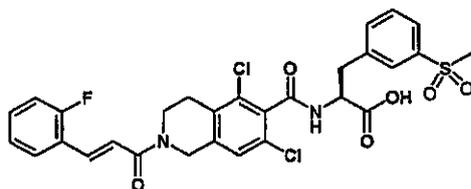


a) El compuesto **9.1** se hizo de acuerdo con el ejemplo 1d-e excepto que se usó el compuesto **8.4** en lugar del compuesto **1.3**.

10 b) El compuesto **9** se hizo de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **9.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó ácido 2-hidroxicinámico en lugar del compuesto **3.4**. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (m, 2H), 7,81 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 6,84 (m, 2 H), 5,07 (m, 1 H), 4,80 y 4,88 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,71-2,91 (m, 2H) ppm; ESI-MS (m/z): ($M+H^+$) 617,10.

EJEMPLO 10

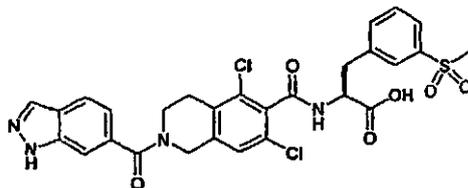
15 Este ejemplo describe la síntesis de



20 que se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **9.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó ácido 2-fluorocinámico en lugar del compuesto **3.4**. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1 H), 7,81 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,81 y 4,88 (m, 2H), 3,82 y 3,97 (m, 2H), 3,44 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 2,86 y 2,93 (m, 2H) ppm; ESI-MS (m/z): ($M+H^+$) 619,10.

EJEMPLO 11

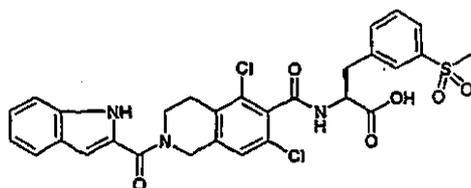
Este ejemplo describe la síntesis de



5 que se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **9.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó ácido 6-indazolcarboxílico en lugar del compuesto **3.4**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,20 y 7,34 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,64 y 4,88 (m, 2H), 3,69 y 3,98 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,88 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 615,15.

EJEMPLO 12

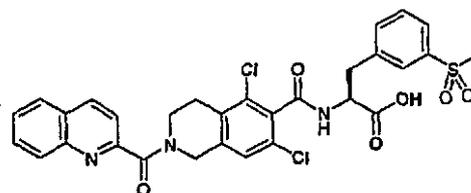
Este ejemplo describe la síntesis de



10 que se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **9.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó ácido 2-indolcarboxílico en lugar del compuesto **3.4**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 614,10.

EJEMPLO 13

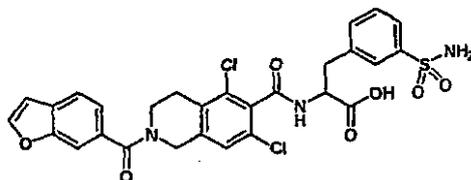
Este ejemplo describe la síntesis de



20 que se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **9.1** en lugar del compuesto **3.7** y se usó ácido 2-quinolinicarboxílico en lugar del compuesto **3.4**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,36 y 7,04 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,78 y 4,95 (m, 2H), 3,79 y 4,08 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,97 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 626,10.

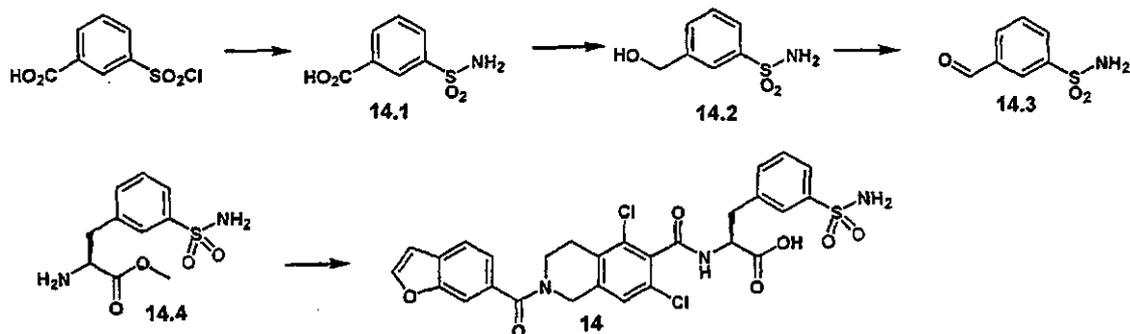
EJEMPLO 14

25 Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 9 y el siguiente procedimiento.

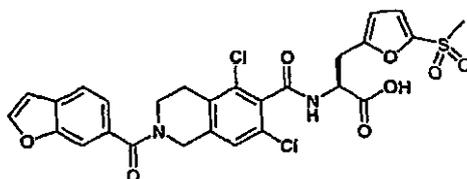
ESQUEMA 9



- 5 a) A una disolución de cloruro de 3-carboxilbencenosulfoni (3,54 g, 16 mmol) en acetato de etilo (50 ml) a 0°C se añadió amoniaco concentrado (2,5 ml). La reacción se neutralizó con HCl en dioxano (20 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título, que se usó sin purificación.
- b) El compuesto **14.1** bruto se disolvió en THF (50 ml), se le añadió borano (1,0 M en THF, 50 ml) a lo largo de un periodo de 20 min. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 15 h, la reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto del título que se usó sin más purificación.
- 10 c) A una disolución del compuesto **14.2** bruto en DCM (100 ml) se añadieron tamices moleculares de 4Å en polvo (8 g), dicromato de piridinio (7,55 g, 20 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (50 g), y se aclaró con acetato de etilo. Después de concentrar el filtrado el residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo en hexanos al 30-50% para dar el compuesto **14.3** (477 mg, 16%, 3 etapas). ES-MS (*m/z*): (M+H⁺) 186.
- 15 d) El compuesto **14.4** se hizo de acuerdo con el ejemplo 8e excepto que se usó el compuesto **14.3** en lugar del compuesto **8.7**. MS (ESI⁺) *m/z*: 260 (M+H⁺).
- e) El compuesto **14** se hizo de acuerdo con el Ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **14.4** en lugar del compuesto **3.4**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57(d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,40 (dd, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 2,89 (m, 2 H) ppm; ESI-MS (*m/z*): 616 (M+H⁺).

EJEMPLO 15

Este ejemplo describe la síntesis de



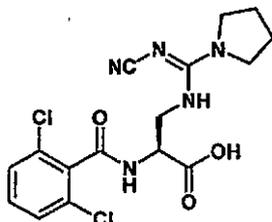
que se preparó de acuerdo con el esquema 10 y el siguiente procedimiento.

salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto deseado con 65% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1 H), 7,82 (d, J=6,85 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=6,85 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,34 (m, 3 H), 5,08 (dd, J=9,78, 4,89 Hz, 1 H), 3,45 (dd, J=14,67, 4,89 Hz, 1 H), 3,14 (dd, J=14,67, 9,78 Hz, 1 H), 3,08 (s, 3 H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 416,00.

5

EJEMPLO 17

Este ejemplo describe la síntesis de

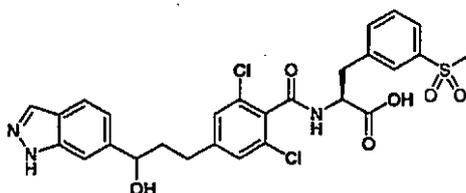


que se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 10 El compuesto **6.1** (Ejemplo 6a, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HCl en dioxano (4,0 M, 1 ml). Después de 1 h, se evaporó el disolvente. Al residuo y 1 mmol de Et₃N y 5 ml de CH₂Cl₂ seco se añadieron 0,22 mmol de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío. Posteriormente, el residuo se trató con 0,8 mmol de LiOH·H₂O en 2 ml de THF y 0,5 ml de H₂O. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción
- 15 1,0 ml de HCl acuoso 1,0 N. Se separó el disolvente orgánico y el residuo se diluyó con 10 ml de salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto deseado.

EJEMPLO 18 de referencia

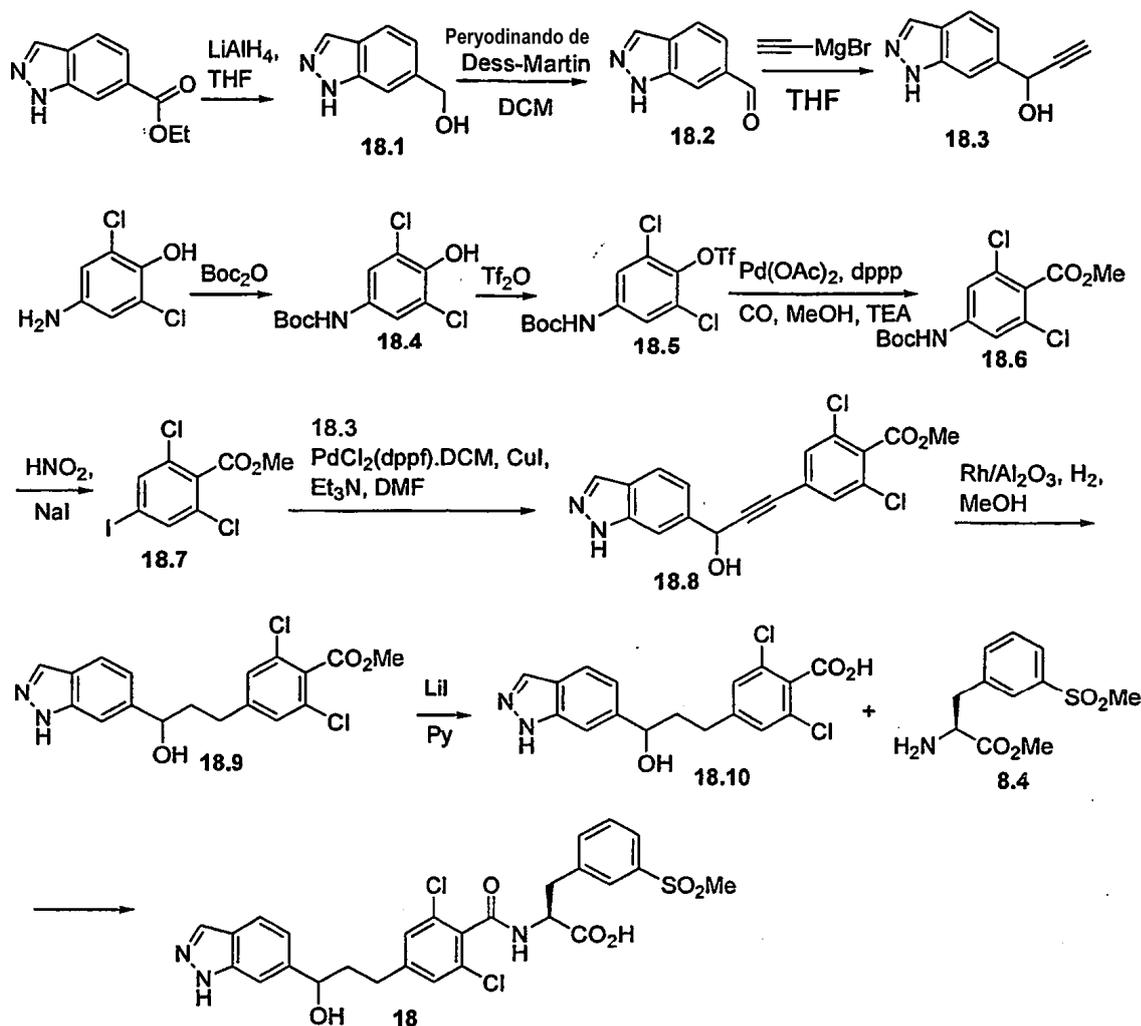
Este ejemplo describe la síntesis de



20

que se preparó de acuerdo con el esquema 11 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 11



- 5 a) Se añadió 1 equivalente de LiAlH_4 (1,0 M en THF) a una disolución a 0°C de 1 equivalente del compuesto 6-indazolcarboxilato de etilo (Batt, D.G., *J. Med. Chem.* 43: 41-58 (2000)) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante otros 30 min, y después se calentó a 0°C . Se añadió lentamente una disolución acuosa de 1 equivalente de NaOH 1 M. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de Celite y se lavó con una cantidad abundante de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar el alcohol **18.1** con una pureza suficiente para usar sin más purificación.
- 10 b) Se añadieron 1,1 equivalentes de peryodinano de Dess-Martin a 1 equivalente del compuesto **18.1** en diclorometano. Después de agitar la reacción durante 3 h a temperatura ambiente, el precipitado resultante se separó por filtración a través de un tapón de Celite. El tapón de Celite se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el aldehído **18.2** con una pureza suficiente para usar sin más purificación.
- 15 c) Se añadieron 2,1 equivalentes de bromuro de etilmagnesio (0,5 M en THF) a una disolución previamente enfriada que contenía el compuesto **18.2** en THF a 0°C . Después de 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Después la capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto **18.3** puro.
- 20 d) A una mezcla de 4-amino-2,6-diclorofenol (1 equivalente) en THF/ H_2O 3:2 se añadieron NaHCO_3 (1,1 equivalentes) y Boc_2O (1,1 equivalentes), después de agitar durante una noche la reacción se extrajo con éter, y se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo **18.4** se usó sin purificación.
- 25 e) A una disolución del fenol **18.4** (1 equivalente) y 2,6-lutidina (2,2 equivalentes) en DCM a -78°C se añadió ácido triflico (1,2 equivalentes). Después de calentar la mezcla de reacción gradualmente a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Después el residuo se purificó en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y

hexanos) para proporcionar el compuesto **18.5** puro.

f) Una mezcla de 10 mmol del triflato **18.5**, 1,0 mmol de dppp y 40 mmol de DIEA (en 100 ml de DMF seca y 50 ml de CH₃OH anhidro se lavó por barrido con CO durante 15 min, y después se añadió 1,0 mmol de Pd(OAc)₂ en atmósfera de CO. Posteriormente, la mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche en una atmósfera de CO. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna con EtOAc en hexano al 10-30% para dar el compuesto **18.6**.

g) Se disolvió 1 equivalente de la Boc-anilina **18.6** con cuidado en H₂SO₄ acuoso 6 M, y la mezcla después se enfrió a 0°C. Se le añadió lentamente con agitación enérgica nitrito sódico (1,1 equivalentes en agua), seguido de yoduro sódico (5 equivalentes) en 1,5 h. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Después el residuo se purificó en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **18.7**.

h) Se disolvieron 1 equivalente del yoduro **18.7**, 1 equivalente del alquino **18.3**, 0,05 equivalentes de CuI, y 5 equivalentes de trietilamina en benceno y la disolución se desgasificó burbujeando N₂ a través de una aguja de jeringuilla y dentro de la disolución durante 15 min. Se añadieron 0,05 equivalentes de PdCl₂(dppf), DCM. Después de 4 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. Después, la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **18.8**.

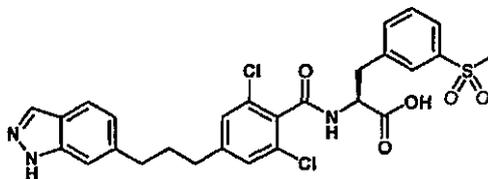
i) Se disolvió 1 equivalente del compuesto **18.8** en MeOH y se añadió Rh/Al₂O₃ (20% en peso) al 5%. La presión interna se restableció por la adición de hidrógeno gaseoso suministrado usando un balón cargado de hidrógeno. La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 14 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **18.9**.

j) Se añadieron 4 equivalentes de Lil a 1 equivalente del compuesto **18.9** en piridina. La reacción se calentó a reflujo durante 14 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y metanol) para proporcionar el compuesto puro **18.10**.

k) Se disolvieron 1 equivalente del compuesto **18.10**, 1 equivalente del compuesto **8.4** (Ejemplo 8c u 8e), y 3 equivalentes de DIEA en DMF. Se añadieron 1,1 equivalentes de HATU. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el éster intermedio puro. El éster se disolvió en metanol seguido de la adición de 2 equivalentes de LiOH(ac.) 1 M. Tras completarse, se separó el exceso de disolventes a presión reducida y después el ácido resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto puro **18**.

EJEMPLO 19 de referencia

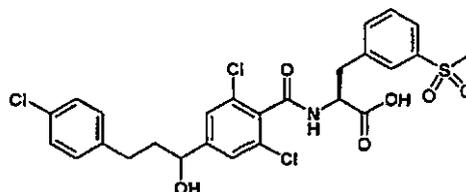
Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó tratando una disolución del compuesto **18** (Ejemplo 18) en DCM/TFA (relación 1:1 ratio) con trietilsilano (10 equivalentes). Después de que la LC-MS mostrara que el material de partida se había consumido completamente, la reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título.

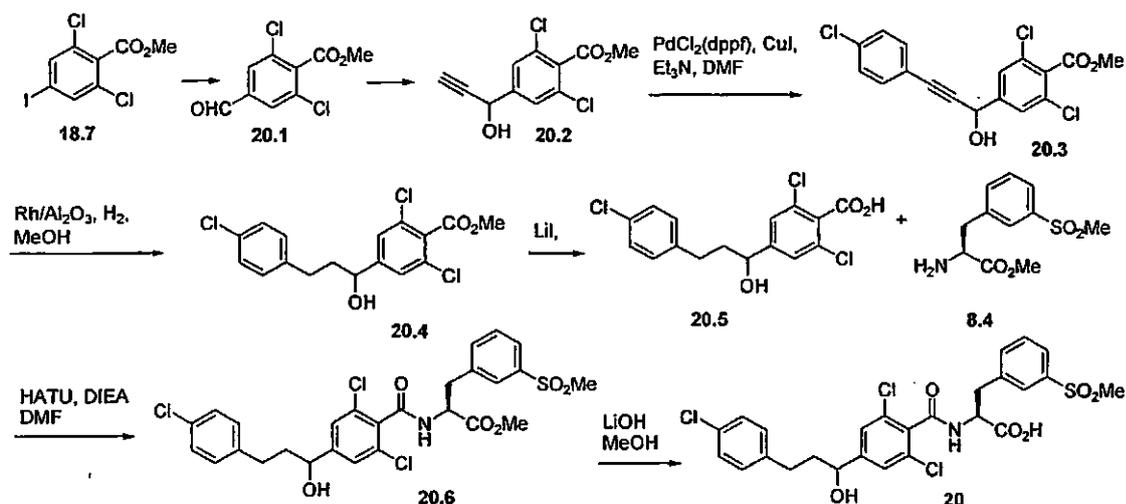
EJEMPLO 20 de referencia

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 12 y el siguiente procedimiento.

5 ESQUEMA 12



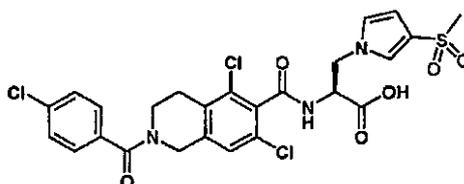
- 10 a) Una disolución de 1 equivalente del compuesto **18.7** (Ejemplo 18g) en THF a -40°C se trató con 1,0 equivalente de bromuro de isopropilmagnesio. Después de 0,5 h, se añadió DMF (5 equivalentes), y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **20.1**.
- 15 b) A una disolución del aldehído **20.1** (1 equivalente) en THF a -78°C se añadieron 2,1 equivalentes de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF). Después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Después, la capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **20.2**.
- 20 c) Se disolvieron 1 equivalente del compuesto **20.2**, 1 equivalente de 1-cloro-4-yodobenceno, 0,05 equivalentes de CuI , y 5 equivalentes de trietilamina en benceno y la disolución se desgasificó burbujeando N_2 a través de una aguja de jeringa y dentro de la disolución durante 15 min. Se añadieron 0,05 equivalente de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. DCM. Después de 4 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. Después, la capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **20.3**.
- 25 d) Se disolvió 1 equivalente del compuesto **20.3** en MeOH . Se añadió $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ al 5%. Se eliminó el oxígeno del matraz a presión reducida. La presión interna se restableció por adición de hidrógeno gaseoso suministrado usando un balón cargado de hidrógeno. La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 14 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **20.4**.
- 30 e) Se añadieron 4 equivalentes de LiI al compuesto **20.4** en piridina. La reacción se calentó a reflujo durante 14 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y metanol) para proporcionar el compuesto puro **20.5**.
- 35

f) Se disolvieron 1 equivalente del compuesto **20.5**, 1 equivalente del compuesto **8.4** (Ejemplo 8c u 8e), y 3 equivalentes de DIEA en DMF. Se añadieron 1,1 equivalentes de HATU. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (elución con gradiente usando acetato de etilo y hexanos) para proporcionar el compuesto puro **20.6**.

g) Se disolvió 1 equivalente del compuesto **20.6** en metanol seguido de 2 equivalentes de $LiOH(ac.)$ 1 M. Tras completarse, los disolventes en exceso se separaron a presión reducida y el ácido resultante después se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó hasta el compuesto **20** puro en polvo.

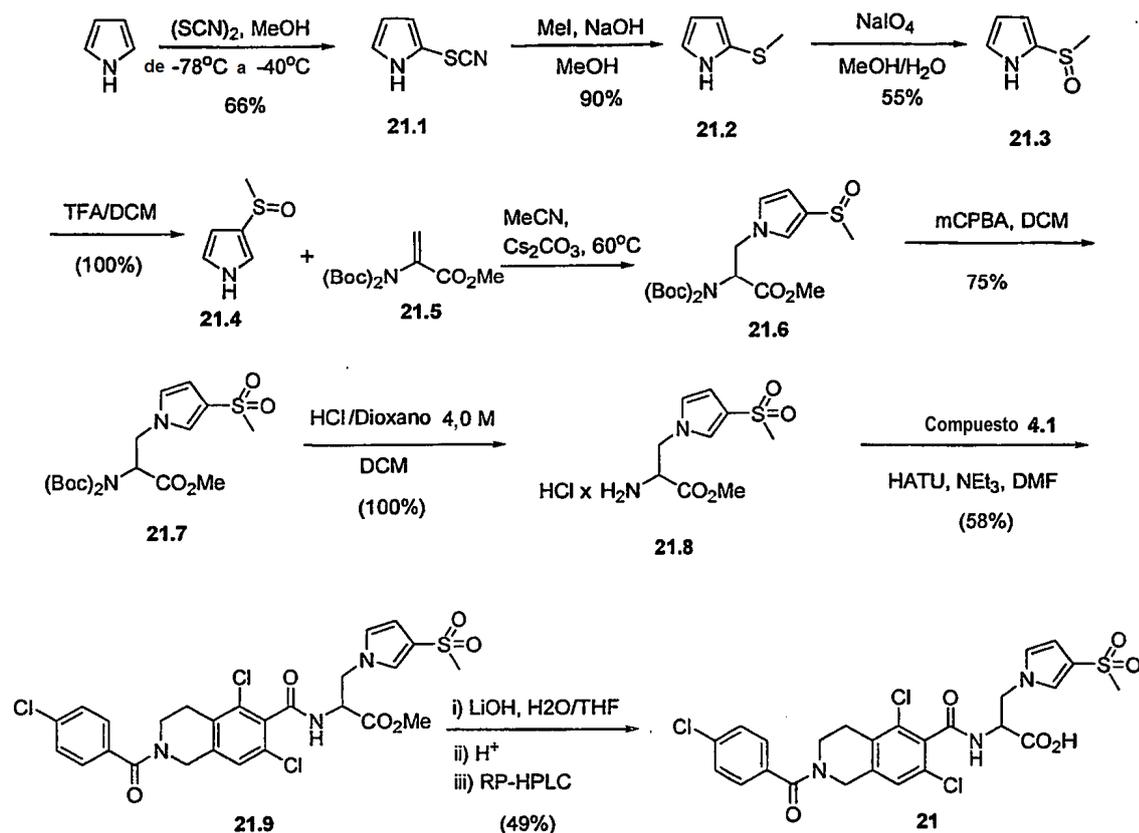
10 EJEMPLO 21

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 13 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 13

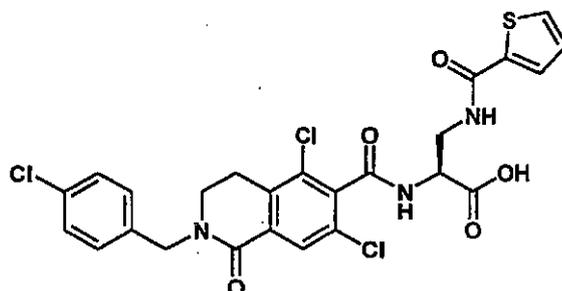


a) Se preparó una disolución de bromo (461 μl , 9,00 mmol) en metanol (6,0 ml) a -78°C . La disolución fría se añadió gota a gota a una mezcla de KCN (1,85 g, 19,0 mmol) en metanol (6,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C . Después de 20 min, se añadió una disolución de pirrol (0,624 ml, 9,00 mmol) en metanol (20 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -40°C y se agitó durante 0,5 h. Después se vertió en hielo-agua y se extrajo con éter (x3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución saturada de tiosulfato sódico y salmuera. La fase orgánica después se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexano al 0-50%) para dar 734 mg (66%) del compuesto **21.1** en forma de un aceite transparente, R_f 0,24 (acetato de etilo en hexano al 10%). $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ 8,68 (s ancho, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H). ES (+) MS $m/e = 125$ (M + H) $^+$.

- b) A una disolución del compuesto **21.1** (614 mg, 4,95 mmol) y yodometano (0,340 ml, 5,45 mmol) en metanol (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a -10°C, se añade gota a gota hidróxido sódico acuoso (9,90 ml, 1 M, 9,90 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita 0,5 h. Después, el exceso de hidróxido sódico se inactiva por adición de hielo seco. La mezcla se diluye con salmuera y se extrae con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar 504 mg (90%) del compuesto **21.2** en forma de un aceite oscuro, *R_f* 0,35 (acetato de etilo en hexano al 10%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (s ancho, 1H), 6,84 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,24 (s, 1H), 2,36 (s, 3 H).
- c) A una disolución a 0°C del compuesto **21.2** (100 mg, 0,884 mmol) en metanol (4,0 ml) se añadió gota a gota peryodato sódico (208 mg, 0,972 mmol) en agua (4,0 ml). Se dejó que la mezcla alcance la temperatura ambiente y después de 15 min los análisis por LC/MS y TLC indicaban la desaparición completa del compuesto **21.2**. Después la mezcla se filtró, se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 63 mg (55%) del compuesto **21.3** en forma de un aceite oscuro, *R_f* 0,25 (acetato de etilo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,74 (s ancho, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 3,03 (s, 3 H). ES (+) MS *m/e* = 130 (M + H)⁺.
- d) A una disolución del compuesto **21.3** (60 mg, 0,464 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). Después de 15 min, los análisis por LC/MS y TLC indicaban el consumo completo del compuesto **21.3**. El disolvente se separó a vacío y el residuo se secó con alto vacío para dar 60 mg (100%) del compuesto **21.4** en forma de un aceite, *R_f* 0,11 (acetato de etilo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,16 (s ancho, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 3,02 (s, 3 H). ES (+) MS *m/e* = 130 (M + H)⁺.
- e) A una mezcla del compuesto **21.4** (60 mg, 0,464 mmol) y Cs₂CO₃ (378 mg, 1,16 mmol) se añadió una disolución del compuesto **21.5** (Ferreira et al, *Tetrahedron Letters*, 39: 9575 (1998); 140 mg, 0,464 mmol) en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a 60°C hasta que el análisis por LC/MS y TLC indicaba el consumo completo del material de partida (~1 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexano al 0-100%) para dar 114 mg (57%) del compuesto **21.6** en forma de un aceite viscoso, *R_f* 0,3 (acetato de etilo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,05 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 1,47 (s, 18 H). ES (+) MS *m/e* = 275 (M - Boc - *t*-Bu + 2 H)⁺.
- f) A una disolución del compuesto **21.6** (114 mg, 0,265 mmol) en diclorometano (1,00 ml) se añadió mCPBA (89,0 mg, 0,397 mmol) en porciones. Después de 5 min a temperatura ambiente, el análisis de LC/MS y TLC indicaba la desaparición completa del compuesto **21.6**. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexano al 0-50%) para dar 89,0 mg (75%) del compuesto **21.7** en forma de un aceite transparente, *R_f* 0,45 (acetato de etilo en hexano al 50%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,22 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 305 (s, 3 H), 1,48 (s, 18 H). ES (+) MS *m/e* = 247 (M - 2 Boc + 3 H)⁺.
- g) A una disolución del compuesto **21.7** (89,0 mg, 0,199 mmol) en diclorometano (0,50 ml) se añadió HCl (4,00 ml, 4,0 M en dioxano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por LC/MS indicaba la desprotección completa (~1 h). La mezcla se concentró y el residuo se secó con alto vacío para dar 53 mg (100%) del compuesto **21.8** en forma de un polvo blanco. ES (+) MS *m/e* = 247 (M + H)⁺.
- h) Una mezcla del compuesto **21.8** (53,0 mg, 0,199 mmol), compuesto **4.1** (Ejemplo 4a, 77,0 mg, 0,199 mmol), HATU (79,0 mg, 0,209 mmol), y trietilamina (0,111 ml, 0,796 mmol) en DMF (1,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1,0 M, disolución saturada de NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexano al 0-100%) para dar 70,3 mg (58%) del compuesto **21.9** en forma de un sólido blanco, *R_f* 0,16 (acetato de etilo en hexano al 75 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46-7,39 (m, 5 H), 7,28 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,69 (s ancho, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,83 (s ancho, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,70 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,91 (s ancho, 2 H), 2,81 (s, 2H). ES (+) MS *m/e* = 614 (M + H)⁺.
- i) A una disolución del compuesto **21.9** (70,3 mg, 0,115 mmol) en THF (1,00 ml) se añadió LiOH (acuoso 1,0 M, 0,360 ml, 0,360 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por TLC y LC/MS indicaba la hidrólisis completa (-0,5 h). Después la reacción se inactivó por adición de HCl acuoso 1,0 M (0,400 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en dimetilsulfóxido ("DMSO"; 4,0 ml) y se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto puro se consolidaron y se concentraron. El residuo se liofilizó con alto vacío durante 48 h para dar 33,8 mg (49%) del compuesto **21** en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46-7,39 (m, 4 H), 7,28 (m, 2 H), 7,15 (s ancho, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,74 (s ancho, 2 H), 5,04 (m, 1 H), 4,83 (s ancho, 1 H), 4,53 (m, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,85 (s ancho, 2 H). ES (+) MS *m/e* = 600 (M + H)⁺.

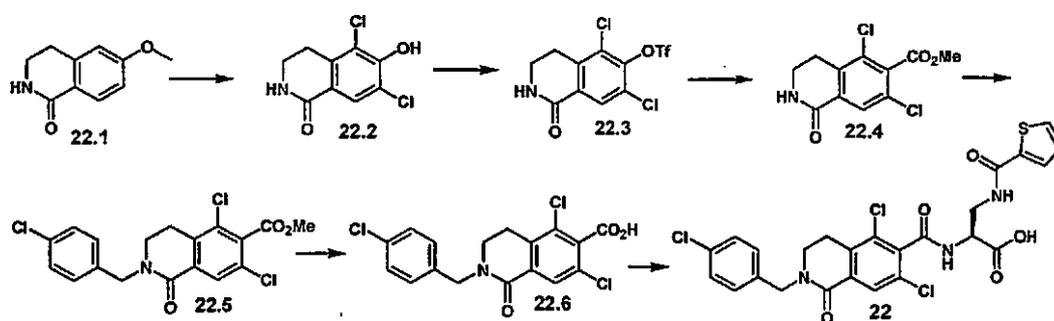
EJEMPLO 22

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 14 y el siguiente procedimiento.

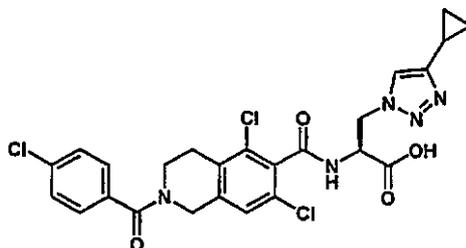
5 ESQUEMA 14



- a) Una disolución de 5,0 g (28,2 mmol) del compuesto **22.1** (Plobeck et al., *J. Med. Chem.* 43:3878-3894 (2000)) y cloruro de sulfurilo (100 mmol de cada uno, añadidos al principio de la reacción y después de 15 min) en ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 36 h. El sólido blanquecino después de concentrar la mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y al producto bruto resultante se añadió DCM (50 ml), seguido de BBr_3 (1,0 M en DCM, 100 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (50 ml) con cuidado. El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se secó para dar el compuesto bruto **22.2** con rendimiento cuantitativo.
- b) El producto bruto **22.2** se disolvió en DCM/piridina (50 ml/50 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió anhídrido tríflico (42,3 mmol), y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml, dos veces) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de concentración del filtrado el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **22.3** (3,16 g, 32%). ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 364/366.
- c) Se burbujeó monóxido de carbono gaseoso a través de la mezcla del compuesto **22.3** (581 mg, 1,6 mmol), BiNAP (0,2 mmol), acetato de paladio (0,2 mmol), trietilamina (1 ml), metanol anhidro (3 ml) y DMF anhidra (3 ml) durante 10 min, después la mezcla se calentó a 65°C con un balón de monóxido de carbono durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (25 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (25 ml, dos veces) y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después de concentración del filtrado el residuo se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **22.4** (213 mg, 49 %). ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 274/276.
- d) A una suspensión de hidruro sódico (24 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) se añadió el compuesto **22.4** (63 mg, 0,23 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (55 mg, 0,34 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (10 mg). Después de 6 h, la reacción se diluyó con éter, se filtro a través de gel de sílice y se lavó con agua. Después de concentración del filtrado el residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **22.5** (50 mg, 55 %). ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 398/400.
- e) Una mezcla del compuesto **22.5** (50 mg) y 1 mmol de Lil en 2 ml de piridina se calentó a reflujo. La reacción se concentró a vacío y el residuo se secó más con alto vacío durante 2 h. El compuesto bruto resultante **22.6** se usó sin más purificación. ESI-MS (m/z): ($\text{M}+1$), 384.
- f) El compuesto **22** se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **22.6** en lugar del compuesto **3.7** (rendimiento: 82%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): 9,12 (d, 1 H), 8,54 (t, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,16 (dd, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,01 (t, 2 H) ppm. ESI-MS (m/z): ($\text{M}+\text{H}^+$) 580.

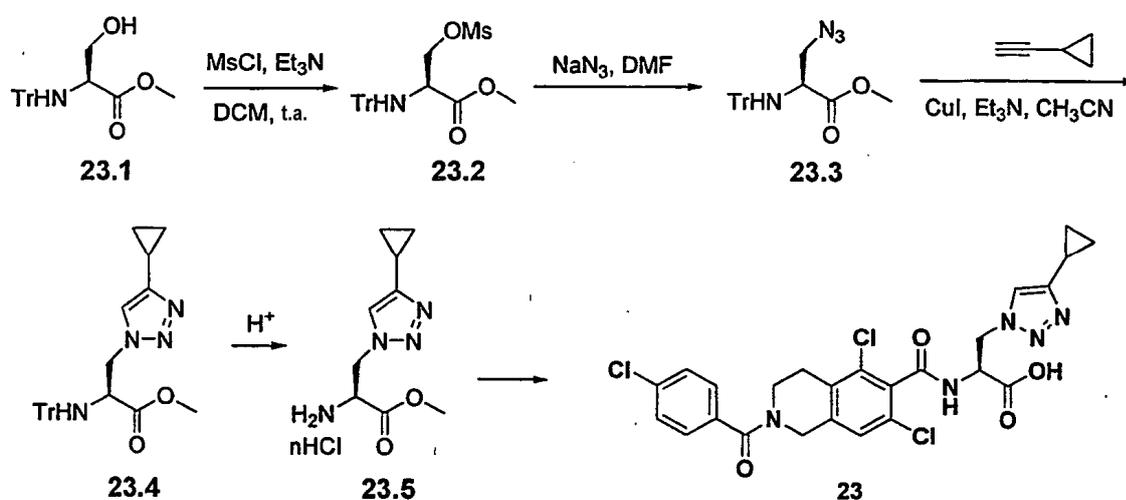
EJEMPLO 23

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 15 y el siguiente procedimiento.

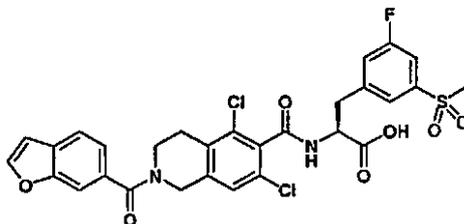
5 ESQUEMA 15



- a) A una disolución de Trit-Ser-Ome (compuesto **23.1**, 10 mmol) y trietilamina en DCM (40 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (11 mmol), después de 12 h, la reacción se extrajo con éter (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. La concentración del filtrado dio el compuesto **23.2**, que se usó sin más purificación.
- b) La disolución del compuesto bruto **23.2**, azida sódica (20 mmol) en DMF se agitó durante 15 h. La reacción se extrajo con éter (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Después de concentración del filtrado el residuo se purificó por columna, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 0-20% para dar el compuesto **23.3**.
- c) Una mezcla de 1 mmol del compuesto **23.3**, 1,5 mmol de ciclopropilacetileno, 0,02 mmol de CuI, y 0,02 mmol de Et₃N en 6 ml de CH₃CN se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el compuesto **23.4** con 65% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 6H), 7,15-7,23 (m, 9H), 4,49 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,80 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 453,15.
- d) Una mezcla de 0,5 mmol del compuesto **23.4** en 2 ml de HCl 4,0 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el disolvente y el residuo se diluyó con 10 ml de agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico 3 veces, y la fase acuosa se secó en un liofilizador para dar el compuesto **23.5** con rendimiento cuantitativo. ES-MS (*m/z*): (M+H⁺) 212,15.
- e) El compuesto **23** se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **4.4** en lugar del compuesto **3.7** y se usó el compuesto **23.5** en lugar del compuesto **3.4**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,74 (s, 1H), 7,33 y 7,49 (m, 5H), 5,25 (m, 1H), 4,63-4,92 (m, 4H), 3,99 y 3,68 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,75 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 562,10.

EJEMPLO 24

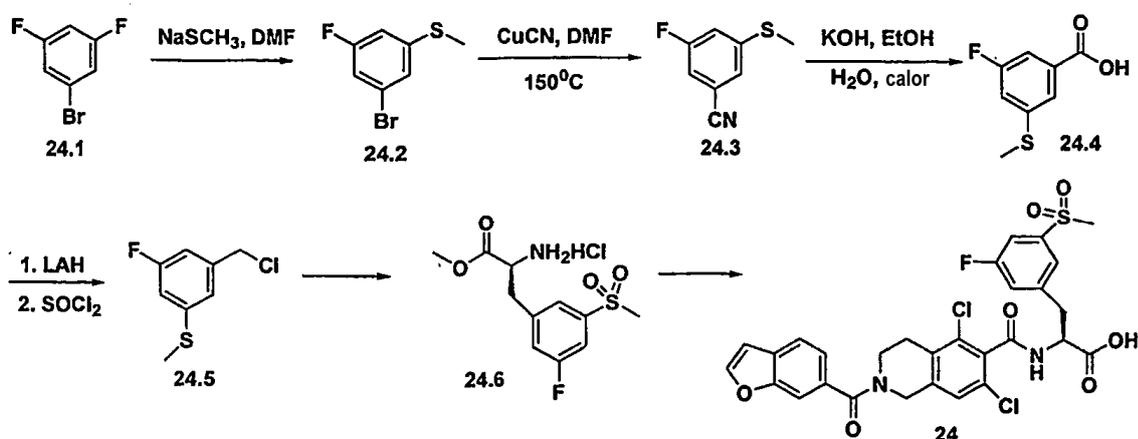
Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 16 y el siguiente procedimiento.

5

ESQUEMA 16



10

a) A una disolución de 50 mmol de 1-bromo-3,5-difluorobenceno en 100 ml de DMF seca se añadieron 50 mmol de NaSCH₃ a 0°C, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se trató con 10 ml de disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con 1 litro de agua, se extrajo con hexano varias veces. El extracto se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y se purificó el residuo para dar el compuesto **24.2** con 90% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

15

b) Una mezcla de 40 mmol del compuesto **24.2** y 42 mmol de CuCN en 100 ml de DMF seca se agitó a 150°C durante la noche. La mezcla se diluyó con 500 ml de agua, y se extrajo con éter dietílico varias veces. Después la mezcla se lavó con disolución acuosa diluida de NH₄OH y agua, y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y se purificó el residuo para dar el compuesto **24.3** con 50% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): (M+H⁺) 168,0.

20

c) Una mezcla de 20 mmol del compuesto **24.3** y 22 mmol de KOH en 25 ml de EtOH y 35 ml de H₂O se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con 100 ml de agua, y se extrajo con EtOAc varias veces. El extracto se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el producto bruto, el compuesto **24.4**. El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. ESI-MS (m/z): (M+H⁺) 187,0.

25

d) A una disolución de 20 mmol del compuesto **24.4** en 60 ml de THF seco se añadieron 24 mmol de LiAlH₄ (1,0 M en THF) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió a la mezcla de reacción con cuidado disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Después la suspensión resultante se concentró. El residuo se disolvió en 200 ml de HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc varias veces. El extracto se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Posteriormente, el residuo se purificó para dar el alcohol 5-fluoro-3-metilmercapto-1-bencilico con 81% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 7,03 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,51 (s, 3H) ppm; ESI-MS (m/z): (M+H⁺) 173,1.

30

e) Una mezcla de 15 mmol del alcohol 5-fluoro-3-metilmercapto-1-bencilico y 20 mmol de SOCl₂ en 30 ml de CH₂Cl₂ seco se calentó a reflujo durante varias horas. Después la mezcla se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, disolución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y se purificó el residuo para dar el compuesto **24.5** con 85% de rendimiento.

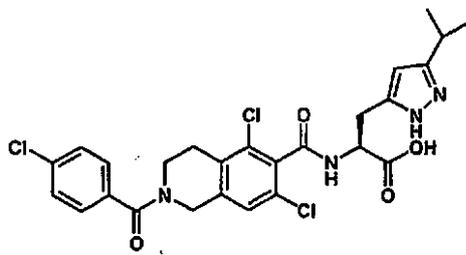
35

e) El compuesto **24.6** se preparó de acuerdo con el ejemplo 3a-c excepto que se usó el compuesto **24.5** en lugar del cloruro de 3-metiltiobencilo.

f) El compuesto **24** se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **24.6** en lugar del compuesto **3.7**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J= 7,83 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, J= 7,34 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,07 y 7,35 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,10 (dd, J= 9,78, 4,40 Hz, 1H), 4,72 y 4,91 (m, 2H), 3,77 y 4,00 (m, 2H), 3,50 (dd, J= 14,18, 4,40 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 2H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 633,10.

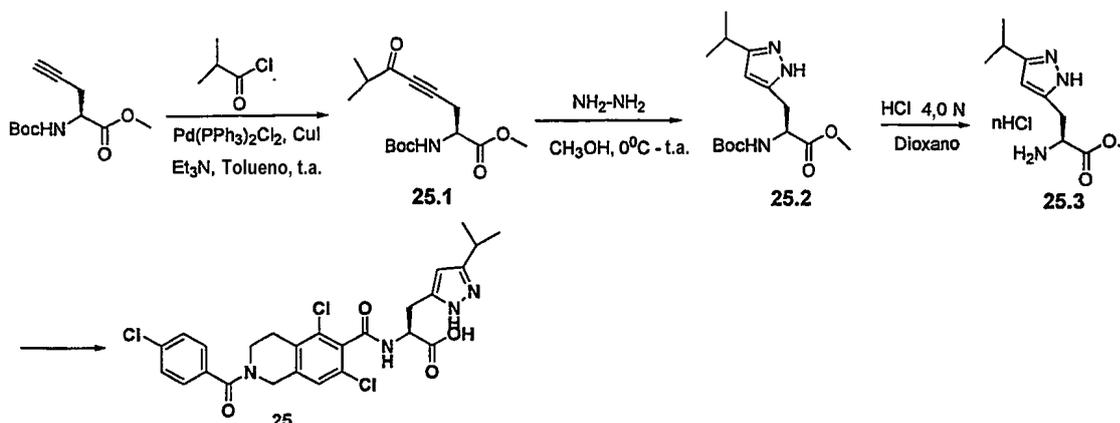
EJEMPLO 25

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 17 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 17



a) A una disolución de 5,0 mmol del compuesto **3.2** (Ejemplo 3a), 0,25 mmol de Pd(PPh₂)₂Cl₂, y 0,25 mmol de CuI en 15 mmol de Et₃N desgasificada y 40 ml de tolueno desgasificado, se añadieron 5,5 mmol de cloruro de isobutirilo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se trató con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **25.1** con 80% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 4,38 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,14 (d, J= 6,85 Hz, 6H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 320,01.

b) A una disolución de 1,0 mmol del compuesto **25.1** en 3 ml de CH₃OH se añadió 1,0 mmol de NH₂NH₂ a 0°C, la mezcla resultante se agitó otros 30 min. Se separó el disolvente y el residuo se purificó para dar el compuesto **25.2** con 65% de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 6,28 y 5,95 (s, s, 1H), 4,39 y 4,19 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,70 y 2,98 (m, 1H), 1,43 y 1,45 (s,s, 9H), 1,12 y 1,27 (m, 6H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 312,20.

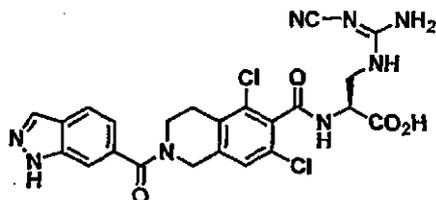
c) Una mezcla de 0,5 mmol del compuesto **25.2** en 4 ml de HCl 4,0 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se separó el disolvente y el residuo se secó a vacío para dar el compuesto **25.3**. ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 212,10.

d) El compuesto **25** se preparó de acuerdo con el ejemplo 3g excepto que se usó el compuesto **4.4** en lugar del compuesto **3.7** y se usó el compuesto **25.3** en lugar del compuesto **3.4**.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 7,15-7,54 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 5,06 (dd, J= 9,78, 4,89 Hz, 1H), 4,66 y 4,88 (m, 2H), 4,01 y 3,71 (m, 2H), 3,41 (dd, J= 15,41, 4,65 Hz, 1H), 3,18 (dd, J= 15,16, 4,65 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,32 (d, J= 7,34 Hz, 6H) ppm; ESI-MS (*m/z*): (M+H⁺) 563,10.

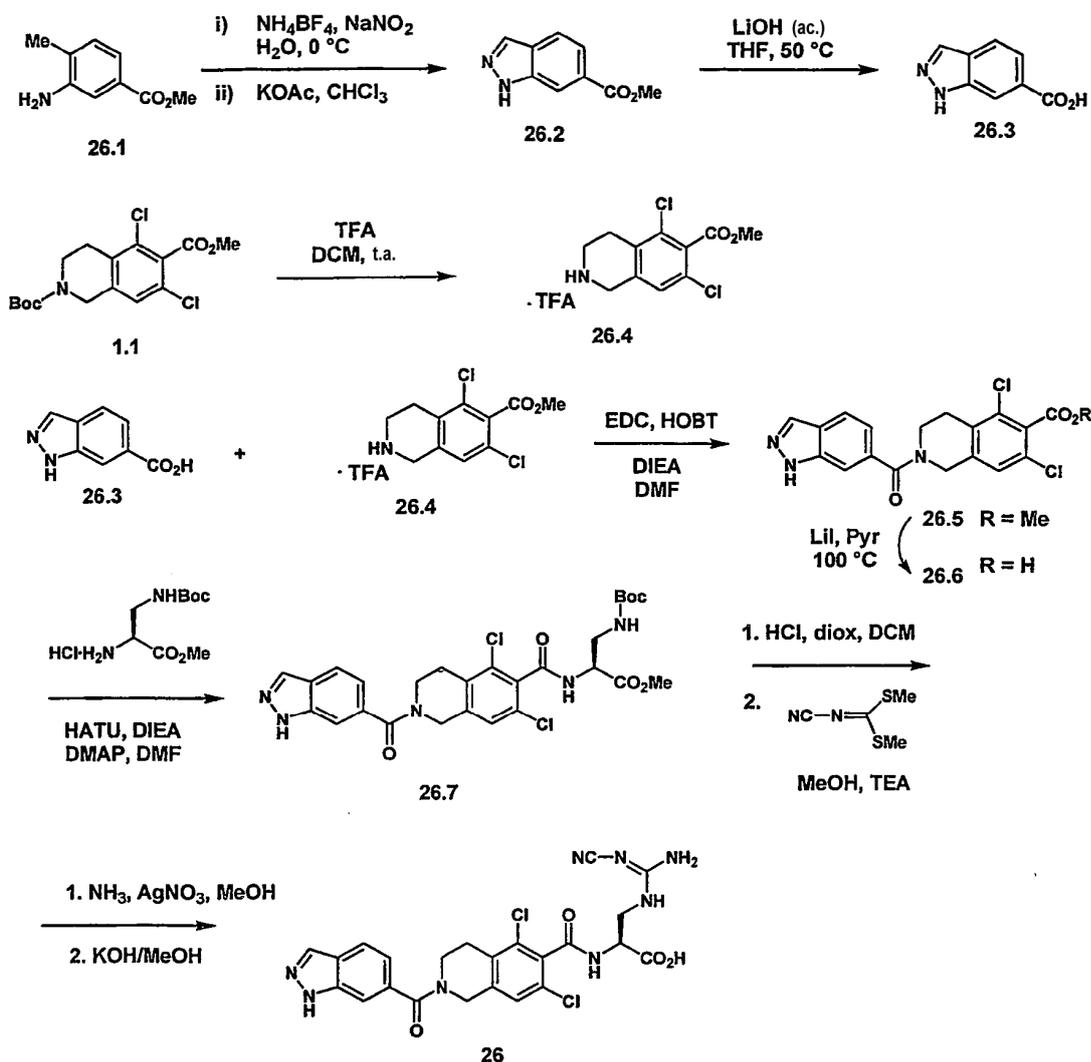
EJEMPLO 26

Este ejemplo describe la síntesis de



que se preparó de acuerdo con el esquema 18 y el siguiente procedimiento.

5 ESQUEMA 18



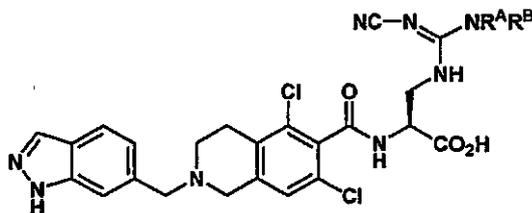
a) Una disolución del compuesto **26.1** (12,4 g, 75 mmol) y NH_4BF_4 (10,5 g, 100 mmol) en agua (85 ml) se trató con HCl concentrado (15 ml), se enfrió a 3°C , y se trató gota a gota a lo largo de 25 min con una disolución de NaNO_2 (5,18 g, 75 mmol) en agua (12 ml). La suspensión espesa resultante se agitó durante 35 min, y después el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, metanol y éter dietílico y se secó en atmósfera de N_2 . El sólido se añadió en una porción a una mezcla agitada de KOAc (8,1 g, 82,5 mmol) y 18-crona-6 (0,5 g, 1,9 mmol) en cloroformo (170 ml). Después de 70 min, se añadió agua (170 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con hexano y el sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar 8,85 g (67% de rendimiento) del compuesto **26.2** en forma de un polvo amarillo sin brillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,96 (s, 3H), 7,80 - 7,85 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 177(M+1).

b) Una disolución del compuesto **26.2** (5,0 g, 28,4 mmol) en THF (56 ml) se trató con LiOH (21 ml de una disolución

- acuosa 2 M, 42 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa básica se lavó con éter dietílico, se acidificó a pH 3-4 por adición de HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo más con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar 4,0 g (87% de rendimiento) del compuesto **26.3**. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,79 - 7,87 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 163 (M+1).
- c) Una disolución del compuesto **1.1** (7,5 g, 20,8 mmol) en DCM (30 ml) se trató con TFA (10 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró para dar 7,8 g (100% de rendimiento) del compuesto **26.4**. ES (+) MS m/e = 261 (M+1).
- d) Una disolución del compuesto **26.3** (7,8 g, 20,8 mmol), el compuesto **26.4** (3,4 g, 20,8 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt", 3,5 g, 22,3 mmol), y diisopropiltilamina ("DIEA", 14 ml, 83,3 mmol) en DMF (100 ml) se trató con EDCI (4,4 g, 22,3 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada), se lavaron con salmuera, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar 8,4 g (99% de rendimiento) del compuesto del título. ES (+) MS m/e = 404 (M+1).
- e) Una disolución del compuesto **26.5** (8,4 g, 20,8 mmol) en piridina (70 ml) se trató con yoduro de litio (11,1 g, 83,1 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 1 M (ac.). La capa acuosa básica se lavó con éter dietílico para separar la mayor parte de la piridina. La parte acuosa después se acidificó con cuidado con HCl concentrado hasta pH 3-4. La suspensión resultante se filtró. El precipitado se recogió y se disolvió en THF, mientras que el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las disoluciones de THF y acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar 7,1 g (88% de rendimiento) del compuesto **26.6**. ES (+) MS m/e = 390 (M+1).
- f) Una disolución del compuesto **26.6** (3,06 g, 7,83 mmol) y DIEA (4,6 ml, 25,4 mmol) en dimetilformamida ("DMF") se trató con HATU (3,06 g, 8,06 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con HCl·H-DAP(Boc)-OMe (2,18 g, 8,59 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina ("DMAP", 0,568 g, 4,65 mmol). Después de 2,5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 3 porciones de agua, se lavó con una porción de salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida dio 3,91 g (84% de rendimiento) del compuesto **26.7**. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ: 1,42 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,75 (2H), 3,81 (s, 3H), 4,82 (m, 21H), 4,99 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,10 (s, 1H). MS (API-ES⁺) *m/z*: 590,2 (M+H⁺), 534,1(M-tButil+H⁺), 490,1(M-Boc+H⁺).
- g) Una disolución del compuesto **26.7** (3,91 g, 6,62 mmol) en DCM se trató con HCl (8,3 ml de una disolución 4 M en dioxano, 33,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró para dar la sal de HCl, que se usó sin más purificación. La sal de HCl (3,94 g, 6,99 mmol) y trietilamina ("TEA", 3,0 ml, 21,5 mmol) en metanol se trató con *N*-cianoimido-ditiocarbonato de *S,S*-dimetilo (1,37 g, 8,43 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se concentró para separar la mayor parte del metanol, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con dos porciones de agua, se lavó con una porción de salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna dio 3,27 g (80% de rendimiento) del compuesto **26.8** (MS (API-ES⁺) *m/z*: 588,2 (M+H⁺)). Se hizo una disolución del compuesto **26.8** (0,10 mmol) en metanol/dicloroetano 4:1 ("DCE", 2,5 ml) y se trató secuencialmente con amoníaco en metanol 2 M (0,25 mmol) y nitrato de plata (0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que se observó la conversión completa mediante el seguimiento por LCMS. La mezcla de reacción después se filtró a través de Celite, y se añadió KOH (0,1 ml de una disolución en metanol 2 M, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó de nuevo a 50°C. Después de 2-4 h, la mezcla de reacción se sometió directamente a purificación por HPLC preparativa para dar el compuesto **26**.

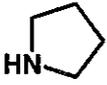
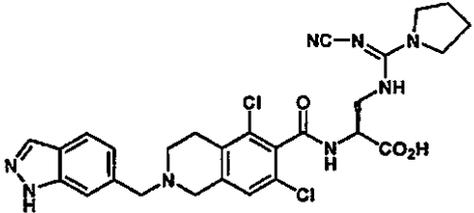
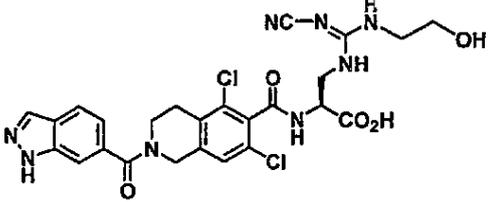
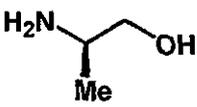
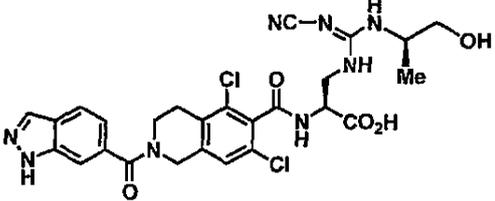
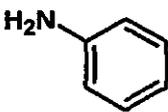
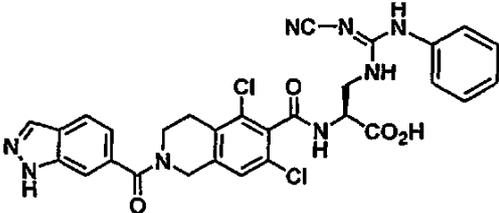
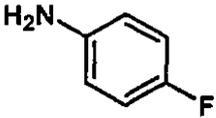
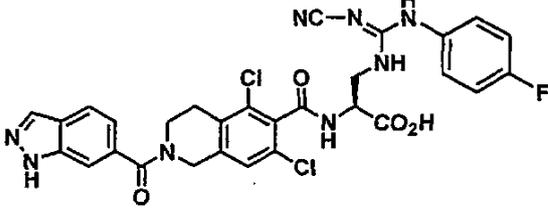
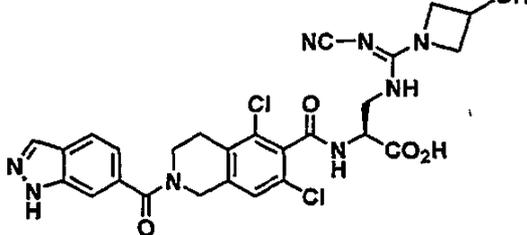
EJEMPLO 27

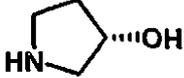
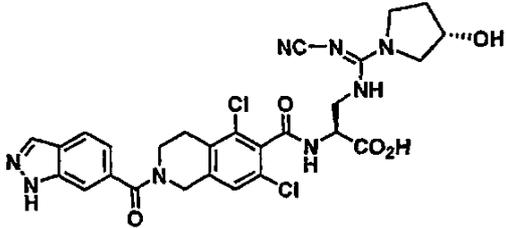
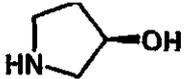
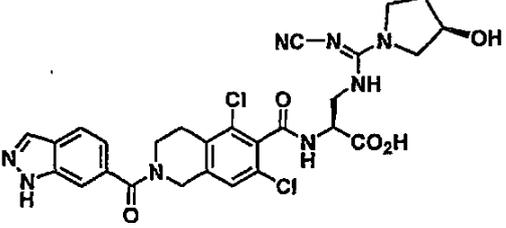
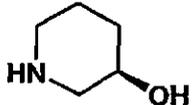
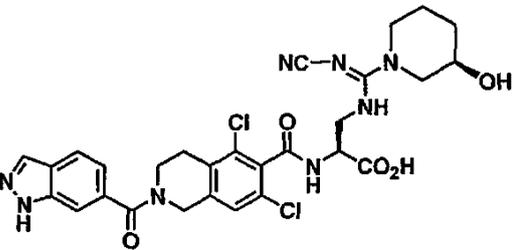
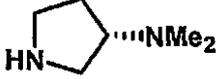
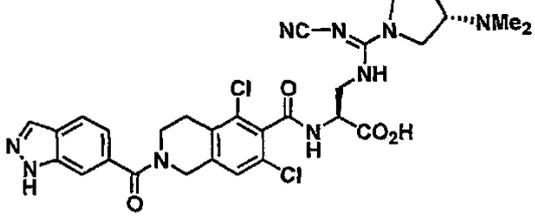
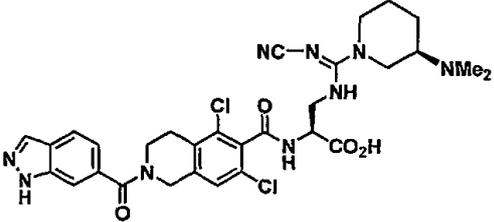
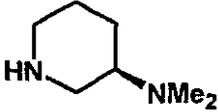
Este ejemplo describe la síntesis de



- en la que R^A y R^B son cada uno independientemente hidrógeno, un resto alifático, aromático, heteroaromático, o juntos forman un resto cíclico. Estos compuestos se hacen de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 26, excepto que se usa una amina sustituida de fórmula HNR^AR^B en lugar de amoníaco en la etapa g. En la tabla 1 se muestran ejemplos ilustrativos de aminas sustituidas y los compuestos resultantes.

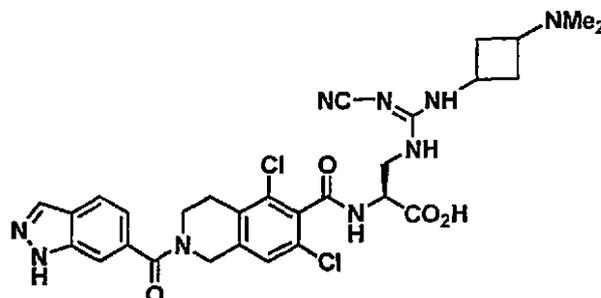
TABLA 1

HNR ^A R ^B	Compuesto
	
	
	
	
	
	

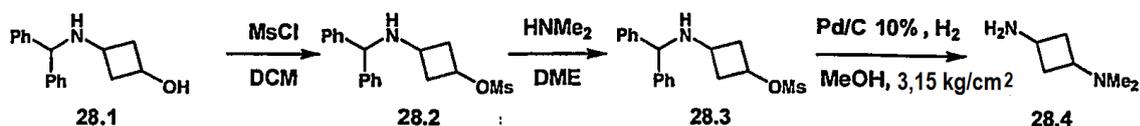
HNR ^A R ^B	Compuesto
	
	
	
	
	

EJEMPLO 28

Este ejemplo describe la síntesis de



que se hace de acuerdo con el esquema 19 y el siguiente procedimiento

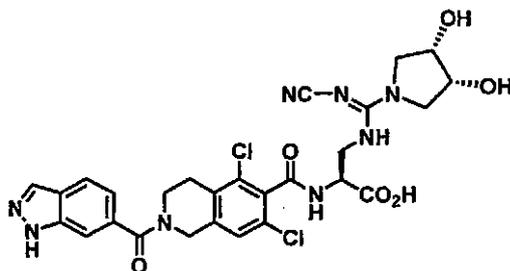
5 **ESQUEMA 19**

a) El compuesto **28.4** se prepara a partir del compuesto **28.1** en 3 etapas de síntesis química, siguiendo el procedimiento publicado en Okada, T. et al *Chem. Phar. Bull.* 1993, 41(1), 126-131; Frigola, J. et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36(7), 801-810, como se ha mostrado antes. Una disolución del compuesto **28.1** disponible en el comercio en DCM se trata con cloruro de trifluorometanosulfonilo en presencia de base para proporcionar el compuesto **36.2**. Después este producto se disuelve en dimetoxietano ("DME"), y el resto mesilato se desplaza mediante dimetilamina. Finalmente la hidrogenolisis catalizada por Pd/C en MeOH a 3,15 kg/cm² de H₂ (g) proporciona el compuesto **28.4**.

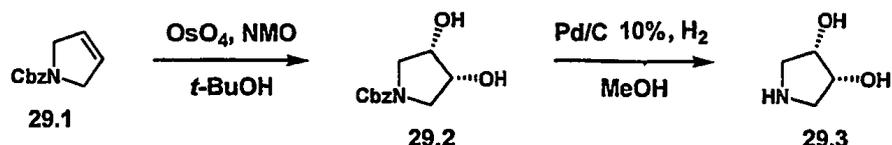
b) El compuesto **28** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 26 excepto que se usa 3-(dimetilamino)ciclobutanol (**35.1**) en lugar de amoniaco en la etapa g.

EJEMPLO 29

Este ejemplo describe la síntesis de



20 que se hace de acuerdo con el esquema 20 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 21

a) A una disolución de 3-pirrolina-1-carboxilato de bencilo (compuesto **29.1**, 10 mmol) en THF (15 ml) se añadió N-metil-morfolina (22 mmol) y OSO₄ (2 ml, de una disolución al 2,5% en peso en *t*-BuOH), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente; el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con disolución acuosa diluida de Na₂SO₃, disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el

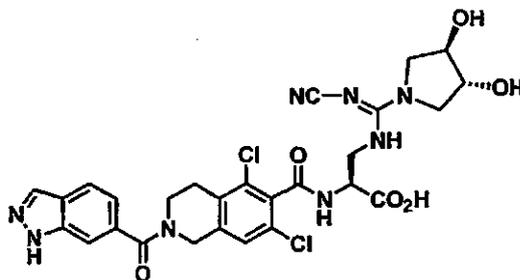
compuesto **29.2** con 55% de rendimiento. EI-MS (m/z): calculado para $C_{12}H_{15}NO_4$ (M^+)+Na 260,1, encontrado 260,1; RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,31-7,38 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,34 (m, 2H) ppm.

b) Una mezcla del compuesto **29.2** (1,0 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en metanol (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas en atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **29.3**.

c) El compuesto **29** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento del ejemplo **26** excepto que se usa la (3R, 4S)-(dihidroxi)pirrolidina (**29.3**) en lugar de amoníaco en la etapa g.

EJEMPLO 30

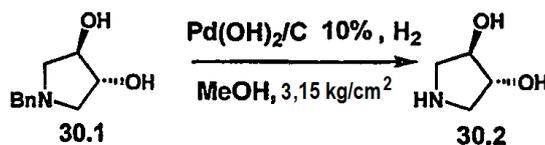
Este ejemplo describe la síntesis de



10

que se preparó de acuerdo con el esquema 21 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 21



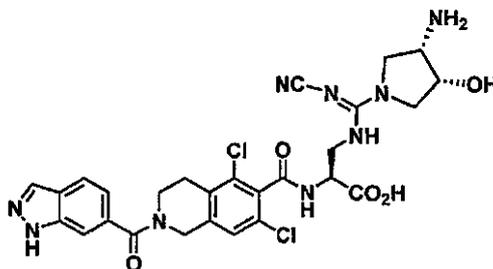
15

a) Una mezcla de (3R, 4R)-bencil-3,4-pirrolidindiol (compuesto **30.1**, 1 mmol) y Pd(OH) $_2$ /C al 20% (0,1 mmol) en metanol (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas a 3,15 kg/cm 2 de H_2 . (g). La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **30.2**.

b) El compuesto **30** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 26 excepto que se usa el compuesto **30.2** en lugar de amoníaco en la etapa g.

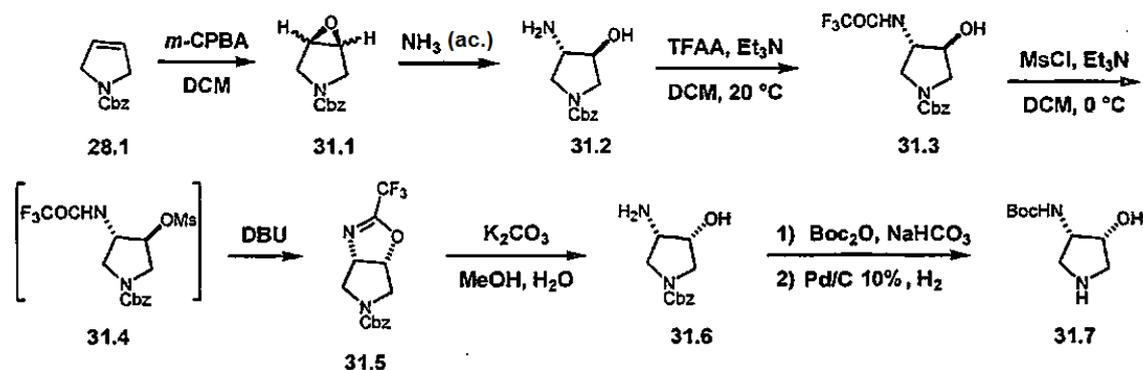
EJEMPLO 31

20 Este ejemplo describe la síntesis de



que se prepara de acuerdo con el esquema 22 y el siguiente procedimiento.

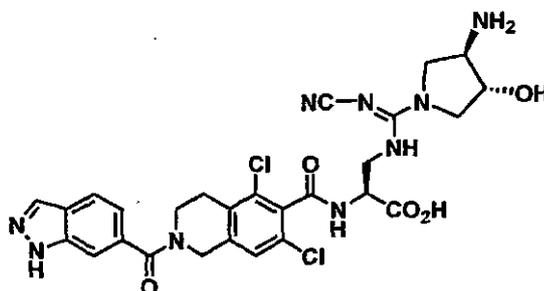
ESQUEMA 22



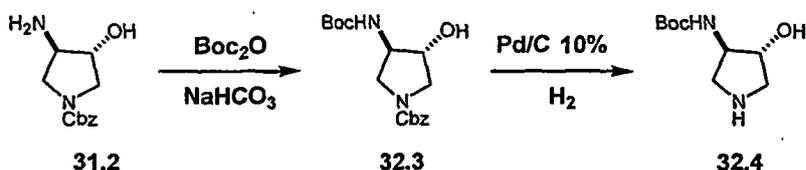
- 5 a) Una mezcla de 3-pirrolina-1-carboxilato de bencilo (compuesto **28.1**, 10 mmol) disponible en el comercio y *m*-CPBA (12 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de Na₂SO₃, y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto **31.1** con 80% de rendimiento. El-MS (*m/z*): calculado para C₁₂H₁₃NO₃ (M⁺)+Na 242,1, encontrado 242,1; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36-7,37 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H) ppm.
- 10 b) Una mezcla del compuesto **31.1** (5 mmol) en disolución acuosa concentrada de NH₃ (20 ml) se agita a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentra y se seca a vacío para dar el compuesto **31.2**. Este material se usa sin más purificación.
- 15 c) Una disolución del compuesto **31.2** (10 mmol) y Et₃N (20 mmol) en THF seco (100 ml) a -20°C se trata gota a gota con TFAA (10 mmol) a lo largo de 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactiva con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml). Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en DCM (100 ml). Posteriormente la mezcla se lava secuencialmente con disolución acuosa saturada de NH₄Cl, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **31.3**.
- 20 d) Una disolución del compuesto **31.3** (5 mmol) y Et₃N (10 mmol) en DCM seco (20 ml) a 0°C se trata gota a gota con MsCl (5,5 mmol), y la mezcla se deja que llegue gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción que contiene el compuesto **31.4** generado in situ, se trata con DBU (30 mmol), y la mezcla resultante se agita durante varias horas. Se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **31.5**.
- 25 e) Una mezcla del compuesto **31.5** (3 mmol) y K₂CO₃ (6 mmol) en MeOH/H₂O 2/1 (v/v) (15 ml) se agita a temperatura ambiente. Después de 24 h, se separa el disolvente; el residuo se trata con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), y la mezcla se extrae varias veces con DCM. El extracto se seca con Na₂CO₃, se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **31.6**.
- 30 f) Una mezcla del compuesto **31.6** (2 mmol), NaHCO₃ (3 mmol), y Boc₂O (2,2 mmol) en 1,4-dioxano/agua 1:1 (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se diluye con salmuera (50 ml) y se extrae varias veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ anhidro y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto intermedio protegido con N-Boc. Una mezcla de este compuesto intermedio (1 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en MeOH (5 ml) se agita a temperatura durante varias horas bajo una atmósfera de H₂ (g). La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **31.7**.
- 35 g) El compuesto 31 se prepara de acuerdo con el ejemplo 26g excepto que se usa el compuesto **31.7** en lugar de amoniaco.

EJEMPLO 32

Este ejemplo describe la síntesis de



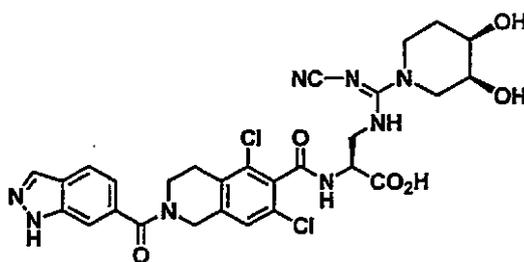
que se prepara de acuerdo con el esquema 23 y el siguiente procedimiento.

5 **ESQUEMA 23**

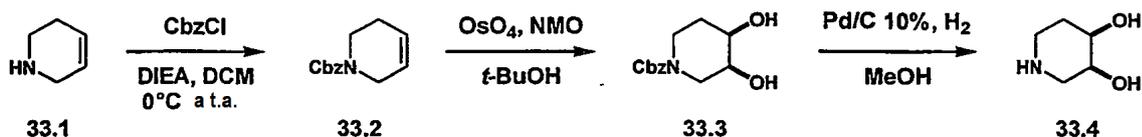
- a) Una mezcla del compuesto **31.2** (2 mmol), NaHCO_3 (3 mmol), y Boc_2O (2,2 mmol) en 1,4-dioxano/agua 1:1 (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se diluye con salmuera (50 ml) y se extrae con EtOAc varias veces. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **32.3**.
- b) Una mezcla del compuesto **32.3** (1 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en MeOH (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas bajo una atmósfera de H_2 (g). La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **32.4**.
- c) El compuesto **32** se prepara de acuerdo con el ejemplo 26g excepto que se usa el compuesto **32.4** en lugar de amoniaco.

EJEMPLO 33

Este ejemplo describe la síntesis de



que se prepara de acuerdo con el esquema 24 y el siguiente procedimiento.

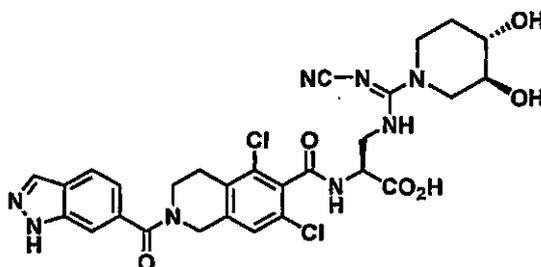
20 **ESQUEMA 24**

- a) Una disolución del compuesto **33.1** (10 mmol) y DIEA (25 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se trata gota a gota con clorocarbato de bencilo (10 mmol), y la mezcla de reacción se deja que llegue a temperatura ambiente. Después de 2 h a t.a. la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml), se lava con HCl 1 M (50 ml), se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra para dar el compuesto **33.2**.

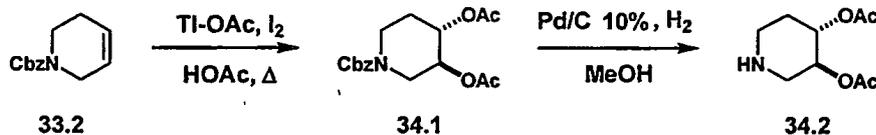
- 5 b) Una disolución del compuesto **33.2** (10 mmol) y N-metil-morfolina (22 mmol) en THF (15 ml) se trata con OsO₄ (2 ml de una disolución al 2,5% en peso en *t*-BuOH), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se separa el disolvente. El residuo se disuelve en EtOAc (100 ml), se lava con disolución acuosa diluida de Na₂SO₃, disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.
- 10 c) Una mezcla del compuesto **33.3** (1,0 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en metanol (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **33.4**.
- d) El compuesto 33 se prepara de acuerdo con el ejemplo 26g excepto que se usa el compuesto **33.4** en lugar de amoniaco.

EJEMPLO 34

Este ejemplo describe la síntesis de



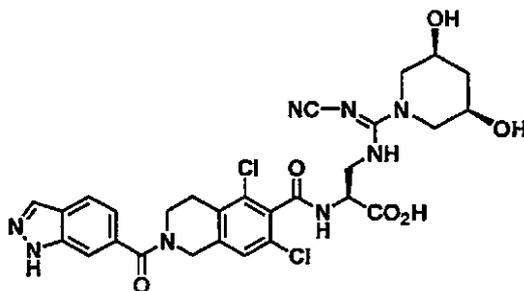
que se prepara de acuerdo con el esquema 25 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 25

- 15 a) Una mezcla de Ti(OAc)₄ (17,6 g, 54,5 mmol) en ácido acético seco (40 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 1 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se añaden el compuesto **32.2** (34,6 mmol) and yodo (8,46 g, 33,3 mmol) y la suspensión resultante se calienta a reflujo. Después de 9 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado de TiI₄ amarillo se separa por filtración, lavando con éter dietílico. El filtrado se concentra, y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, y se vuelve a concentrar para dar el compuesto **34.1**.
- 20 b) Una mezcla del compuesto **34.1** (1,0 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en metanol (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **34.2**.
- 25 c) El compuesto **34** se prepara de acuerdo con el ejemplo 26g excepto que se usa el compuesto **34.2** en lugar de amoniaco.

EJEMPLO 35

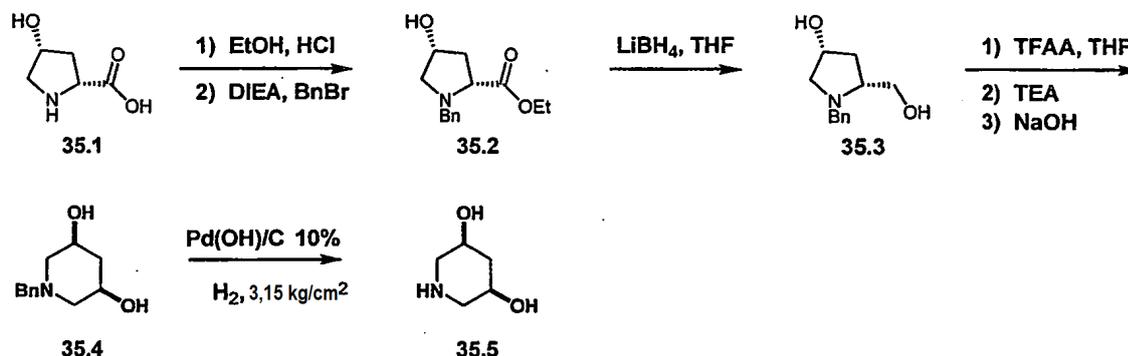
Este ejemplo describe la síntesis de



30

que se prepara de acuerdo con el esquema 26 y el siguiente procedimiento.

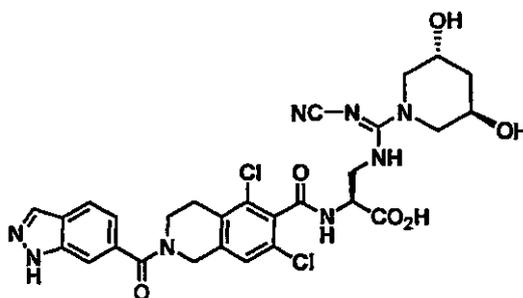
ESQUEMA 26



- 5 a) Una mezcla del compuesto **35.1** (10 mmol) en etanol (20 ml) se satura con HCl (g) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se separa el disolvente, el residuo se disuelve en DCM (100 ml), la disolución resultante se trata secuencialmente con TEA (30 mmol) y BnBr (11 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se separa el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **35.2**.
- 10 b) Una disolución de LiBH₄ (20 mmol) en THF seco (20 ml) a temperatura ambiente se trata gota a gota con una disolución del compuesto **35.2** (5 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactiva añadiendo varias gotas de agua. La mezcla se concentra, se diluye con salmuera (50 ml), y se extrae varias veces con EtOAc/*i*-PrOH 9/1(v/v). Los extractos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se separa el disolvente, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **35.3**.
- 15 c) Una disolución del compuesto **35.3** (2 mmol) y TEA (2,2 mmol) en THF seco (10 ml) a -78°C se trata gota a gota con anhídrido trifluoroacético ("TFAA", 2,2 mmol). Después de varias horas, la mezcla se trata con TEA (6 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después la mezcla se concentra, y el residuo se disuelve en THF (10 ml) y se trata con agua (2,5 ml). Esta mezcla se trata con NaOH (10 mmol) con agitación enérgica a temperatura ambiente durante varias horas. Se separa el disolvente y el residuo se trata con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrae varias veces con EtOAc/*i*-PrOH 9/1 (v/v). Los extractos combinados se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se separa el disolvente, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **35.4**.
- 20 d) Una mezcla del compuesto **35.4** (1 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (0,1 mmol) en metanol (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas a 3,15 kg/cm² de H₂. (g). La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **35.5**.
- 25 e) El compuesto **35** se prepara de acuerdo con el ejemplo 26g excepto que se usa el compuesto **35.5** en lugar de amoniaco.

EJEMPLO 36

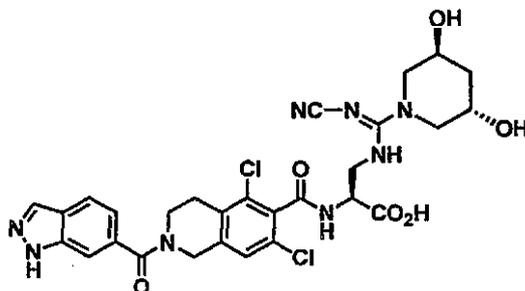
Este ejemplo describe la síntesis de



- 30 que se preparó de acuerdo con el Ejemplo 35 excepto que se usó la (2R, 4S)-4-hidroxi-prolina (*trans*-D-Hyp-OH) en lugar del compuesto **35.1**.

EJEMPLO 37

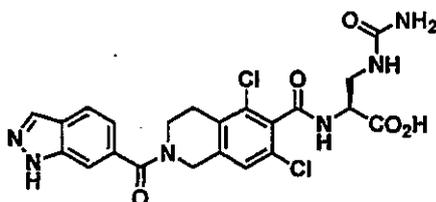
Este ejemplo describe la síntesis de



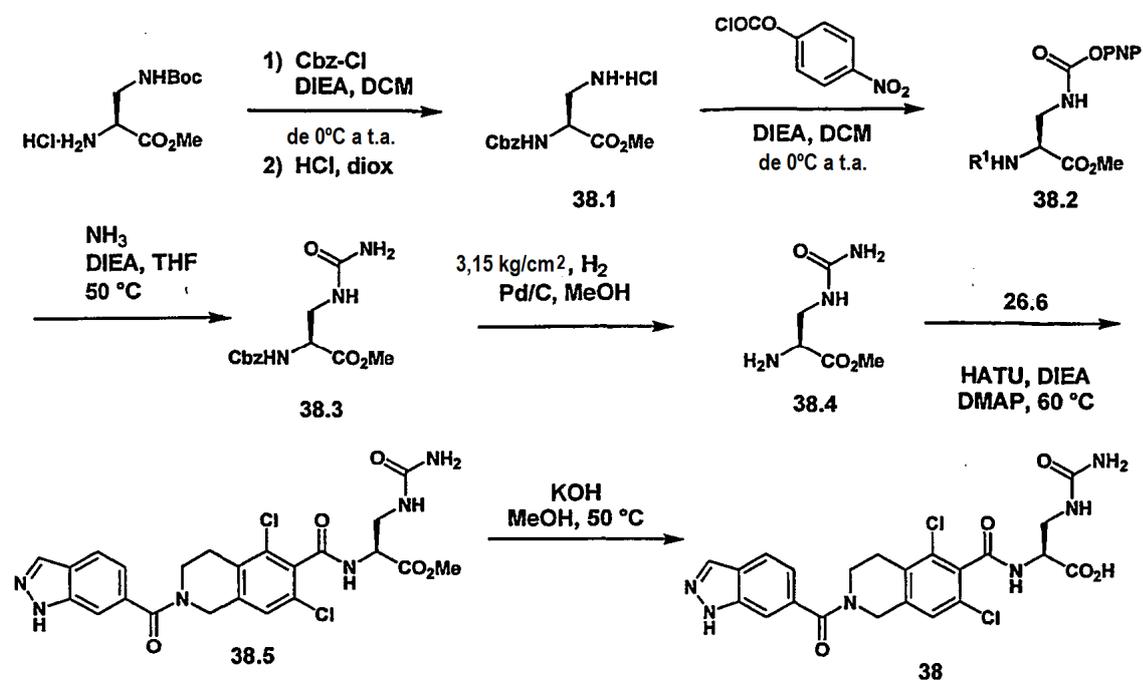
- 5 que se preparó de acuerdo con el ejemplo 35 excepto que se usó la (2S, 4R)-4-hidroxirolina (*trans*-L-Hyp-OH) en lugar del compuesto 35.1.

EJEMPLO 38

Este ejemplo describe la síntesis de



- 10 que se prepara de acuerdo con el esquema 27 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 27

- 15 a) Una disolución de HCl-H-DAP(Boc)-OMe (10 mmol) y DIEA (11 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se trata gota a gota con cloruro de benzoilo (11 mmol). A lo largo de 3 h se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica por cromatografía. Este compuesto intermedio se trata con una disolución de HCl 4 M en dioxano, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h, se separa el disolvente para dar el compuesto 38.1, que se usa sin más purificación.

b) Una disolución del compuesto **38.1** (10 mmol) y DIEA (12 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se trata gota a gota con cloroformiato de *p*-nitrofenilo (11 mmol), y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **38.2**.

5 c) Una disolución del compuesto **38.2** (10 mmol) y TEA (25 mmol) en DCE/DMF 1:1 (10 ml) se trata con amoníaco en metanol 2 M (18 mmol), y la mezcla se calienta a 40°C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto **38.3**.

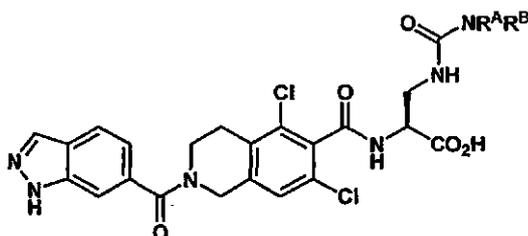
10 d) Una mezcla del compuesto **38.3** (1,0 mmol) y Pd/C al 10% (0,1 mmol) en metanol (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante varias horas a 3,15 kg/cm² de H₂. (g). La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra, y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **38.4**.

15 e) Una disolución del compuesto **26.6** (8,0 mmol) y DIEA (25. mmol) en DMF se trata con HATU (8,0 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se trata secuencialmente con el compuesto **38.4** (8,6 mmol) y DMAP (0,5 mmol), y después la mezcla se calienta a 60°C. Después de 2,5 h, la reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con 3 porciones de agua, se lava con 1 porción de salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. La cromatografía en columna ultrarrápida da el compuesto **38.5**.

f) Una disolución del compuesto **38.5** (0,15 mmol) en metanol (1 ml) se trata con KOH en metanol 2 M (0,45 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 50°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se somete a purificación por HPLC preparativa para dar el compuesto **38**.

EJEMPLO 39

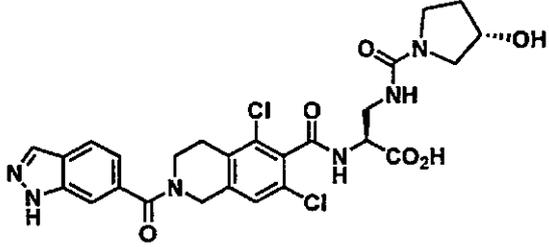
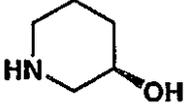
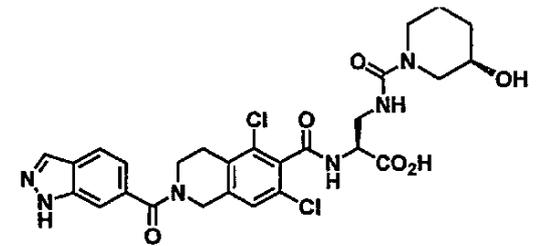
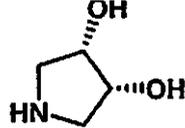
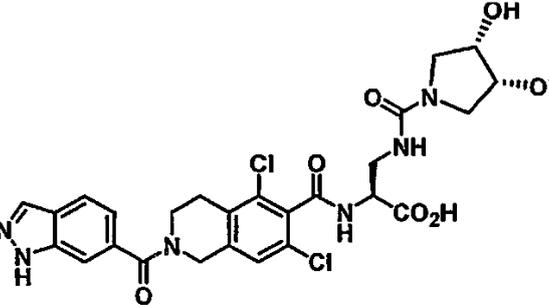
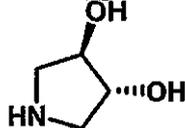
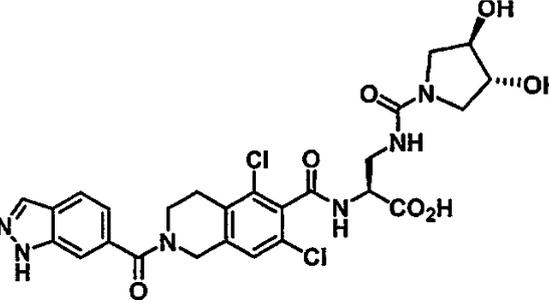
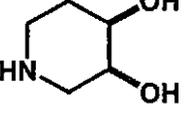
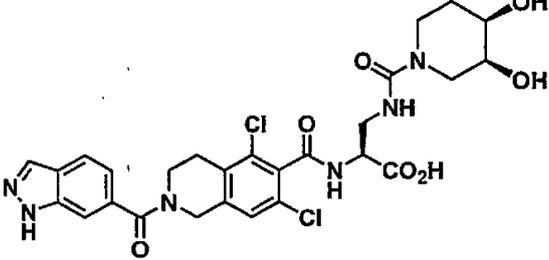
20 Este ejemplo describe la síntesis de

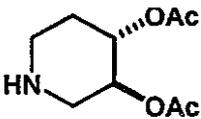
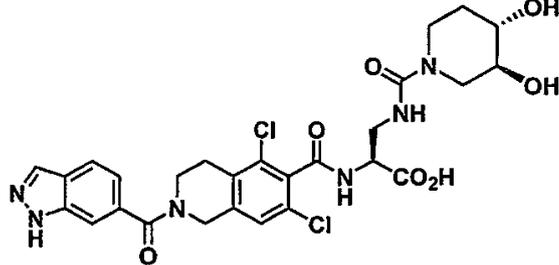
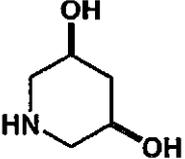
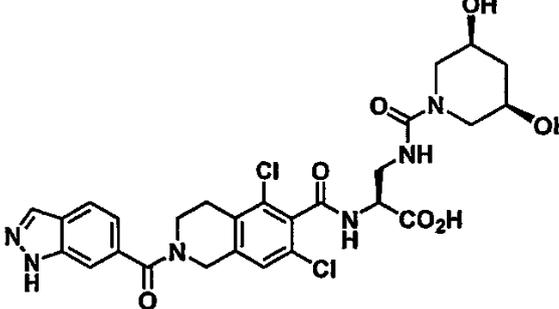
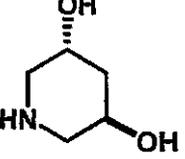
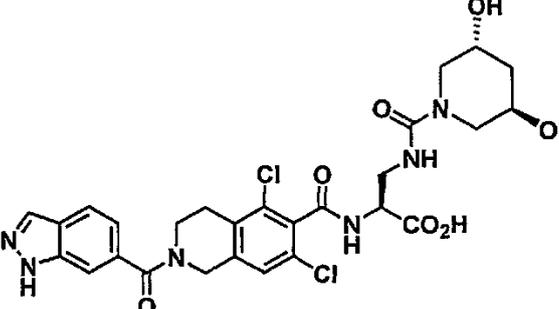


25 en el que R^A y R^B son cada uno independientemente hidrógeno, resto alifático, aromático, heteroaromático, o juntos forman un resto cíclico. Estos compuestos se hacen de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 38, excepto que se usa una amina sustituida de fórmula HNR^AR^B en lugar de amoníaco en la etapa c. Los ejemplos ilustrativos de las aminas sustituidas y los compuestos resultantes se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

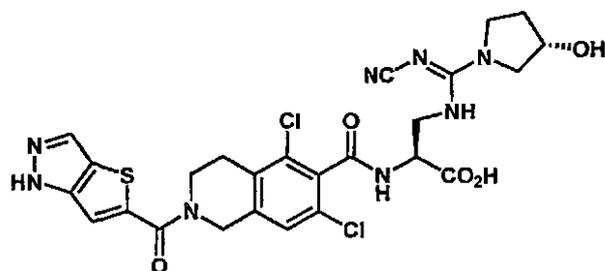
HNR ^A R ^B	Compuesto

HNR ^A R ^B	Compuesto
	
	
	
	
	

HNR ^A R ^B	Compuesto
	
	
	

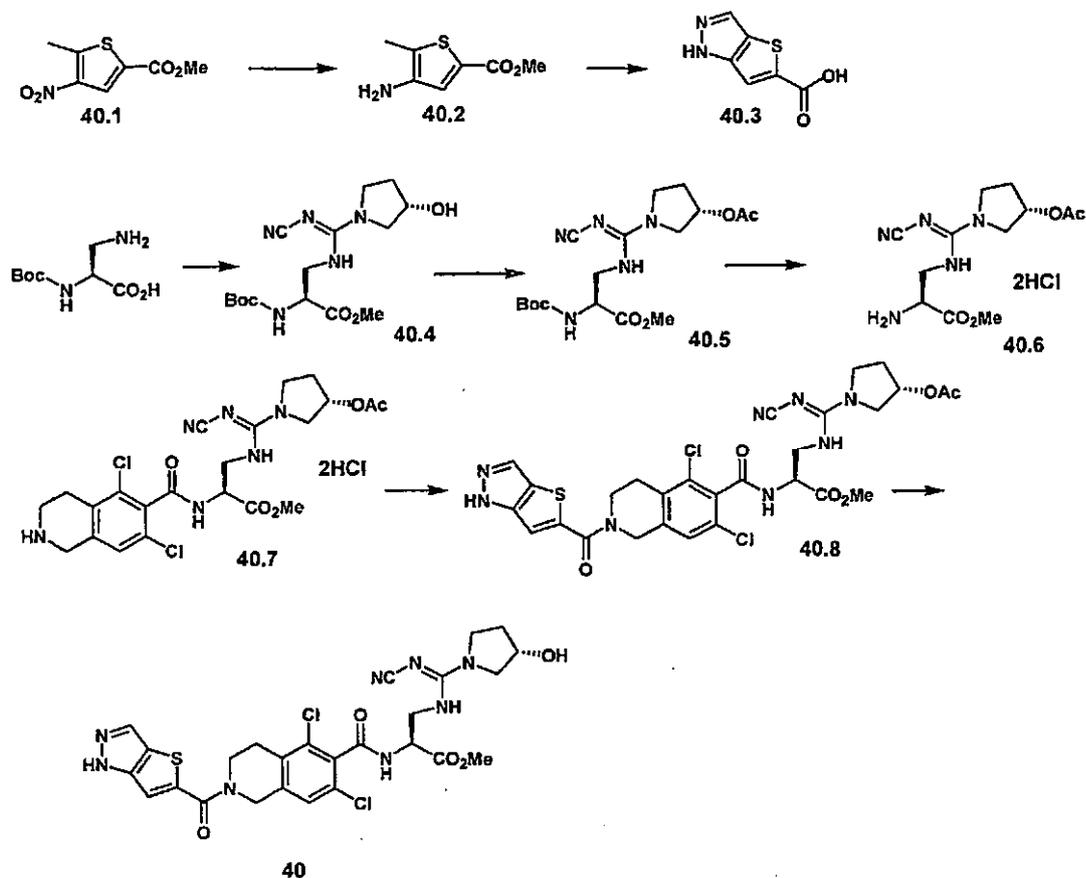
EJEMPLO 40

Este ejemplo describe la síntesis de



- 5 que se prepara de acuerdo con el esquema 28 y el siguiente procedimiento.

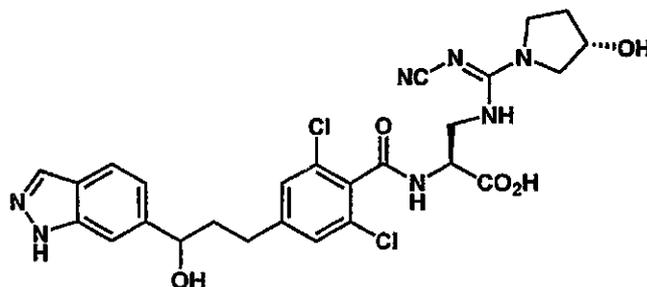
ESQUEMA 28



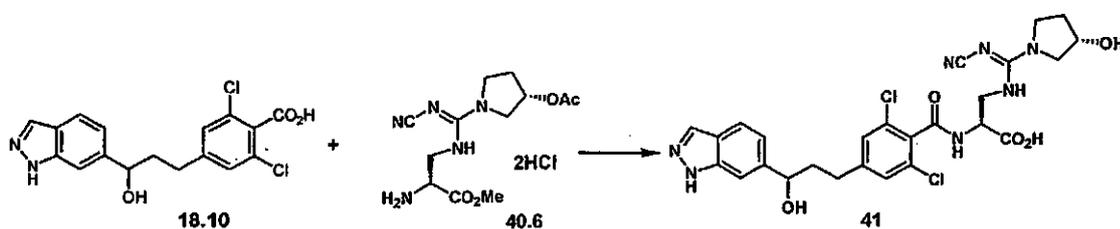
- 5 a) El compuesto **40.1** (10 mmol) disponible en el comercio en THF (50 ml) se trata con hidrosulfito sódico (50 mmol) en agua (20 ml). Después de 8 h a temperatura ambiente, la reacción se extrae con acetato de etilo (100 ml), y el extracto orgánico se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra para dar el compuesto bruto **40.2**.
- 10 b) A una suspensión del compuesto **40.2** (10 mmol), se añade tetrafluoroborato de amonio (12,5 mmol) en agua (12 ml) se añade HCl concentrado (2 ml). La reacción se enfría a 0°C, y se le añade nitrito sódico (10 mmol). Después la reacción se agita durante 1 h a 0°C, el sólido se recoge por filtración, se lava con metanol, éter dietílico y se seca a vacío. El sólido resultante se añade a una disolución agitada de HOAc (3 ml), 18-crona-6 (0,3 mmol) en cloroformo (20 ml). Después de 1 h, se añaden agua (10 ml) y DCM (20 ml). Se separa la capa orgánica, se seca con sulfato magnésico y se filtra. Después de concentración del filtrado el residuo se tritura con hexano para dar el producto **40.3**.
- 15 c) El compuesto **40.4** se hizo de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **6.1** excepto que se usó *R*-3-(+)-pirrolidinol en lugar de pirrolidina.
- d) El compuesto **40.4** se disuelve en DCM, y se trata con trietilamina (1,5 eq) y anhídrido acético (1,2 eq). La disolución resultante se filtra a través de gel de sílice y se concentra. Después el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto **40.5**.
- 20 e) El compuesto **40.5** en DCM se trata con HCl 4 N en dioxano anhidro (2,0 eq). Tras desaparecer el material de partida, la reacción se concentra para dar el compuesto **40.6**.
- f) El compuesto **40.7** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **1.5** excepto que se usa el compuesto **40.6** en lugar del compuesto **1.3**.
- g) El compuesto **40.8** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **1.6** excepto que se usan los compuestos **40.7** y **40.3** en lugar de los compuestos **1.5** y **1.11**.
- 25 h) El compuesto **40** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **1** excepto que se usa el compuesto **40.8** en lugar del compuesto **1.6**.

EJEMPLO 41 de referencia

Este ejemplo describe la síntesis de



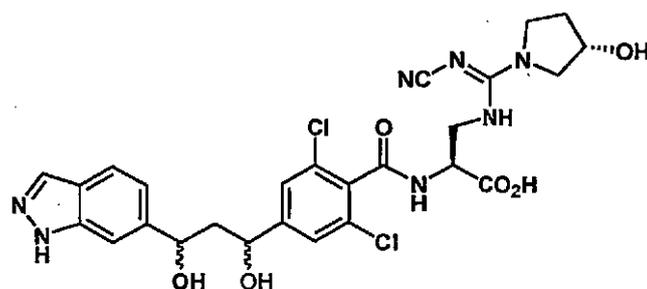
que se prepara de acuerdo con el esquema 29 y el siguiente procedimiento.

5 **ESQUEMA 29**

El compuesto **41** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **3** excepto que se usan los compuestos **18.10** y **40.6** en lugar de los compuestos **3.4** y **3.7**. Los compuestos enantiómeros puros se aíslan usando cromatografía en columna quiral.

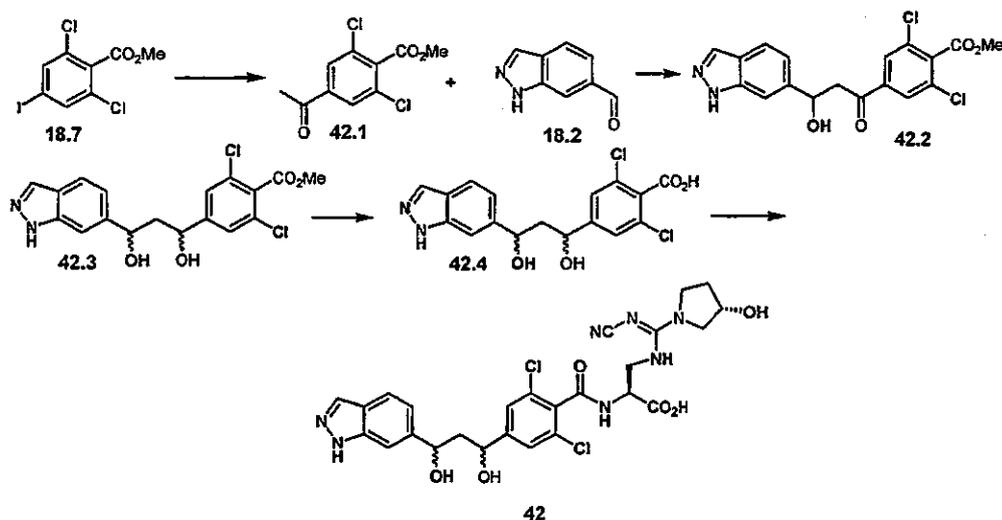
10 EJEMPLO 42 de referencia

Este ejemplo describe la síntesis de



que se prepara de acuerdo con el esquema 30 y el siguiente procedimiento.

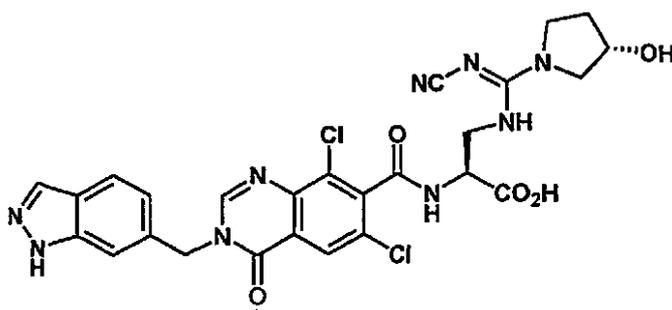
ESQUEMA 30



- 5 a) Una disolución del compuesto **18.7** (10 mmol), 1-etoxi-1-eteniltritilestaño (10,5 mmol), Pd(PPh)₄ (0,5 mmol) en dimetoxietano (DME, 50 ml) se calienta a 80°C hasta que el compuesto **18.7** desaparece. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se le añade HCl acuoso 4 N (5 ml). La reacción se agita durante 3 h y se extrae con éter dietílico (80 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto **42.1**.
- 10 b) Una disolución del compuesto **42.1** en THF a -78°C se trata con LDA (2,0 eq). Después de 1 h, se añade una disolución del compuesto **18.2** (1,0 eq) en THF a la reacción enfriada con hielo seco. Después de otras 3 h, se añade disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la reacción y se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es reparte entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Después de concentración del filtrado el residuo se purifica por columna en gel de sílice para dar el compuesto **42.2**.
- 15 c) Una disolución del compuesto **42.2** en etanol se trata con borohidruro sódico (2,0 eq). Después de 1 h, la mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Después de concentración del filtrado el residuo se purifica por columna en gel de sílice para dar el compuesto **42.3**.
- 20 d) Una mezcla del compuesto **42.3** Lil (3 eq) en piridina se calienta a reflujo durante la noche. Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en EtOAc. La disolución resultante se lava con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se separa el disolvente y el residuo se seca a vacío para dar un rendimiento cuantitativo del compuesto **42.4**. El producto bruto se lleva a la siguiente etapa sin más purificación.
- e) El compuesto **42** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **3** excepto que se usan los compuestos **42.4** y **40.6** en lugar de los compuestos **3.4** y **3.7**. Los compuestos enantiómeros puros se aíslan usando cromatografía en columna quiral.

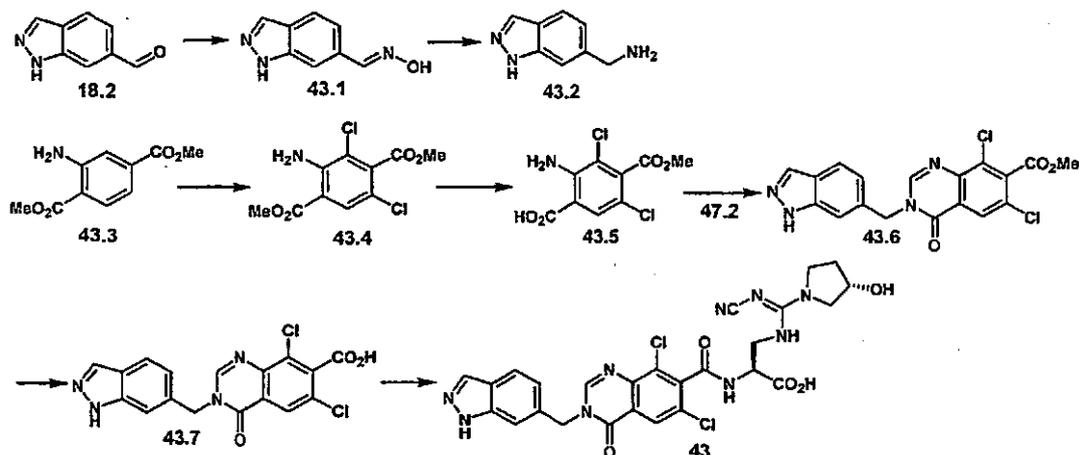
25 EJEMPLO 43 de referencia

Este ejemplo describe la síntesis de



que se prepara de acuerdo con el esquema 31 y el siguiente procedimiento.

ESQUEMA 31



a) Una disolución del compuesto **18.2** en etanol se trata con hidroxilamina (1,05 eq). Después de 10 h, la reacción se concentra y el residuo se seca a vacío para dar el compuesto **43.1**.

5 b) Una disolución del compuesto **43.1** se hidrogena con Pd(OH)₂/C al 20% como catalizador, a 3,15 kg/cm² de hidrógeno para dar el compuesto **43.2**.

c) Una disolución del compuesto **43.3** disponible en el comercio, se trata con *N*-clorosuccinimida (NCS, 3 eq). La mezcla de reacción después se diluye con acetato de etilo, se lava con NaOH 1 N, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se filtra. El producto bruto se recrystaliza en etanol caliente para dar el compuesto **43.4**.

10 d) Una disolución del compuesto **43.4** en THF se trata con LiOH (2 eq, 2,0 N acuoso). Tras haberse consumido la mayor parte del material de partida, la mezcla después se diluye con acetato de etilo, se lava con disolución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se filtra. El producto bruto se recrystaliza en etanol caliente para dar el compuesto **43.5**.

15 e) Una disolución de los compuestos **43.5**, **43.2** (1,1 eq) y EDC (1,0 eq) en DMF se agita durante 10 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con disolución saturada de cloruro amónico, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se filtra. Después el producto bruto se calienta a reflujo con ácido fórmico hasta que el análisis por LC-MS indica que la reacción se ha completado. Se evapora el disolvente y el producto bruto se purifica por columna de gel de sílice para dar el compuesto **43.6**.

20 f) Una mezcla del compuesto **43.6** Lil (3 eq) en piridina se calienta a reflujo durante la noche. Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en EtOAc. Después la disolución resultante se lava con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se separa el disolvente y el residuo se seca a vacío para dar un rendimiento cuantitativo del compuesto **43.7**. El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

g) El compuesto **43** se hace de acuerdo con el procedimiento de preparación del compuesto **3** excepto que se usan los compuestos **43.7** y **40.6** en lugar de los compuestos **3.4** y **3.7**.

25 Diversificación

Se apreciará también, que cada uno de los componentes usados en la síntesis de los compuestos de la invención se puede diversificar sea antes de la síntesis o alternativa después de la construcción de la estructura central de fórmula (I). Como se usa en la presente memoria, el término "diversifica" o "diversificar" significa hacer reaccionar un compuesto de la invención (I) o cualquiera de los fragmentos precursores (o cualquier clase o subclase de los mismos) en uno o más sitios reactivos para modificar un resto funcional o para añadir un resto funcional (p. ej., adición nucleófila a un sustrato). En la presente memoria se describen en general una variedad de esquemas para ayudar al lector en la síntesis de una variedad de compuestos, por diversificación de los componentes intermedios o por diversificación de las estructuras centrales descritas en la presente memoria, y las clases y subclases de las mismas. Se apreciará que se puede usar una variedad de reacciones de diversificación para generar compuestos distintos de los descritos en los ejemplos de la presente memoria. Solo como algunos ejemplos, cuando hay un doble enlace presente en la estructura del compuesto, se pueden llevar a cabo la epoxidación y aziridización para generar derivados de epóxido y aziridina de los compuestos descritos en la presente memoria. Para una guía adicional disponible en la técnica, se dirige al lector a "Advanced Organic Chemistry", March, J. John Wiley & Sons, 2001, 5th ed., cuyo contenido entero se incorpora en la presente memoria por referencia.

40 **2) Datos biológicos:**

Como se ha discutido antes, las interacciones de LFA-ICAM se han implicado directamente en numerosas

enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitar, rechazo de injerto, dermatitis, psoriasis, asma y artritis reumatoide. Por lo tanto, los compuestos capaces de modular la adhesión entre moléculas de adhesión intracelular (p. ej., ICAM-1, 2 y 3) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias, serían útiles en el desarrollo de nuevos productos terapéuticos. A continuación se describen algunos ensayos usados para determinar la unión de receptor ICAM-1:LFA, adhesión de linfocitos T humanos y proliferación de linfocitos T, que se describen en las solicitudes PCT publicadas WO 99/49856 y WO 02/05114, cuyo contenido entero se incorpora en la presente memoria por referencia. El documento WO 99/49856 también describe la preparación y purificación de LFA-1 de longitud entera de células 293, la preparación de un plásmido para la expresión de inmunoadhesión de ICAM-1 humana, y la generación de la línea de células 293 que expresan la inmunoadhesión de ICAM-1.

10 **Ensayo de unión al receptor ICAM-1:LFA (ensayo proteína/proteína)**

La inhibición competitiva de las interacciones de CD11a/CD18-ICAM-1 se cuantifica añadiendo cantidades conocidas de inhibidores de acuerdo con dos sistemas de ensayo de proteína/proteína descritos a continuación:

Ensayo de LFA-1:ICAM-1 de formato directo (PPFF):

15 La proteína LFA-1 humana recombinante de longitud completa purificada, se diluye hasta 2,5 µg/ml en Hepes 0,02 M, NaCl 0,15 M y MnCl₂ 1 mM, y se recubren placas de 96 pocillos (50 µl/pocillo) durante la noche a 4°C. Las placas se lavan con tampón de lavado (Tween al 0,05% en PBS) y se bloquean durante 1 h a temperatura ambiente con BSA al 1% en Hepes 0,02 M, NaCl 0,15 M y MnCl₂ 1 mM. Se lavan las placas. Se añaden 50 µl/pocillo de inhibidores, diluidos de forma adecuada en tampón de ensayo (BSA al 0,5% en Hepes 0,02 M, NaCl 0,15 M y MnCl₂ 1 mM) hasta una concentración final 2x y se incuban durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden 50 µl/pocillo de ICAM dominio 5-Ig humana recombinante purificada, diluida hasta 50 ng/ml en tampón de ensayo, y se incuban 2 h a temperatura ambiente. Se lavan las placas y se detecta la ICAM-Ig unida con anticuerpo de cabra dirigido contra HulgG(Fc)-HRP durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se revelan con sustrato TMB 100 µl/pocillo durante 10-30 min a temperatura ambiente. El revelado colorimétrico se para con 100 µl/pocillo de H₃PO₄ 1 M y se lee a 450 nm en un lector de placa.

25 El siguiente sistema de ensayo de proteína/proteína alternativo también cuantifica la inhibición competitiva de la interacción de CD11a/CD18-ICAM-1.

Ensayo de LFA-1:ICAM-1 por captura de anticuerpo PLM2 (PLM2)

30 Un anticuerpo monoclonal de bloqueo no funcional dirigido contra CD18 humano, PLM2 (descrito por Hildreth, et al., *Molecular Immunology*, Vol. 26, No. 9, pp. 883-895, 1989), se diluye a 5 µg/ml en PBS y se revisten placas de 96 pocillos de fondo plano con 100 µl/pocillo durante la noche a 4°C. Las placas se bloquean con BSA al 0,5% en tampón de ensayo (Hepes 0,02 M, NaCl 0,15 M y MnCl₂ 1 mM) 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan con Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 0,1 M, Tween 20 al 0,005% y MnCl₂ 1 mM. La proteína LFA-1 humana recombinante de longitud completa purificada, se diluye a 2 µg/ml en tampón de ensayo y se añaden 100 µl/pocillo a las placas y se incuban 1 h a 37°C. Las placas se lavan 3X. Se añaden 50 µl/pocillo de inhibidores, adecuadamente diluidos en tampón de ensayo, hasta una concentración final 2X y se incuban durante 30 min a 37°C. Se añaden 50 µl/pocillo de ICAM dominio 5-Ig humana recombinante purificada, diluida a 161 ng/ml (para una concentración final de 80 ng/ml) en tampón de ensayo, y se incuban 2 h a 37°C. Las placas se lavan y se detecta la ICAM-Ig unida con anticuerpo de cabra dirigido contra HulgG(Fc)-HRP durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se revelan con sustrato TMB 100 µl/pocillo durante 5-10 min a temperatura ambiente. El revelado colorimétrico se para con 100 µl/pocillo de H₃PO₄ 1 M y se lee a 450 nm en un lector de placa.

Ensayo de adhesión de linfocitos T humanos (ensayo de unión de células)

45 El ensayo de adhesión de linfocitos T se lleva a cabo usando una línea de células linfoides T humana HuT 78. Se diluye anticuerpo de cabra dirigido contra HulgG(Fc) hasta 2 µg/ml en PBS y se revisten placas de 96 pocillos con 50 µl/pocillo a 37°C durante 1 h. Las placas se lavan con PBS y se bloquean durante 1 h a temperatura ambiente con BSA al 1% en PBS. Se diluye ICAM dominio 5-Ig a 100 ng/ml en PBS y se añaden 50 µl/pocillo a las placas O/N a 4°C. Las células HuT 78 se centrifugan a 100 g y el sedimento celular se trata con EDTA 5 mM durante ~5 min a 37°C en un incubador con CO₂ al 5%. Las células se lavan en NaCl 0,14 M, Hepes 0,02 M, glucosa al 0,2% y MnCl₂ 0,1 mM (tampón de ensayo) y se centrifugan. Las células se vuelven a suspender en tampón de ensayo hasta 3,0 x 10⁶ c/ml. Los inhibidores se diluyen en tampón de ensayo hasta una concentración final 2X y se preincuban con células HuT 78 durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 100 µl/pocillo de células e inhibidores a las placas y se incuban a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden 100 µl/pocillo de PBS y las placas se sellan y se centrifugan invertidas a 100 g durante 5 min. Las células no unidas se sacuden fuera de la placa y el exceso de PBS se seca con una toalla de papel. Se añaden 60 µl/pocillo de p-nitrofenil-n-acetil-β-D-glucosaminida (0,257 g en 100 ml de tampón de citrato) a la placa y se incuban durante 1,5 h a 37°C. La reacción enzimática se para con 90 µl/pocillo de glicina 50 mM/EDTA 5 mM y se lee en un lector de placa a 405 nm. La adhesión de las células HUT 78 a 5dICAM-Ig se mide usando el método de la p-nitrofenil-n-acetil-β-D-glucosaminida de Landegren, U. (1984). *J. Immunol. Methods* 57, 379-388.

Ensayo de proliferación de linfocitos T:

Este ensayo es un modelo in vitro de la proliferación de linfocitos que resulta de la activación, inducida por la unión del receptor de linfocitos T y LFA-1, tras la interacción con células presentadoras de antígeno (Springer, *Nature* 346: 425 (1990)).

Placas de microvaloración (Nunc de 96 pocillos para ELISA, certificadas) se revisten previamente durante la noche a 4°C con 50 µl de anticuerpo de cabra dirigido contra Fc(Caltag H10700) humano 2 µg/ml y 50 µl de anticuerpo monoclonal contra CD3 (Immunotech 0178) 0,07 µl/ml en PBS estéril. Al día siguiente, las disoluciones de revestimiento se aspiran. Después las placas se lavan dos veces con PBS y se añaden 100 µl de 5d-ICAM-1-IgG 17 ng/ml durante 4 h a 37°C. Las placas se lavan dos veces con PBS antes de añadir linfocitos T CD4+. Los linfocitos de la sangre periférica se separan de la sangre entera heparinizada extraída de donantes sanos. Un método alternativo es obtener la sangre entera de donantes sanos mediante leucoféresis. La sangre se diluye 1:1 con disolución salina, se pone en láminas y se centrifuga a 2500xg durante 30 min en LSM (6,2 g de Ficoll y 9,4 g de diztrizoato sódico por 100 ml) (Organon Technica, NJ). Los monocitos se reducen usando un método de reactivo de reducción de células mieloides (Myeloclear, Cedarlane Labs, Hornby, Ontario, Canadá). Las PBL se vuelven a suspender en suero bovino fetal inactivado por calor al 90% y DMSO al 10%, se dividen en partes alícuotas y se almacenan en nitrógeno líquido. Después de descongelar, las células se vuelven a suspender en medio RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY) complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (Intergen, Purchase, NY), piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 3 mM, aminoácidos no esenciales 1 mM, penicilina 500 µg/ml, estreptomycin 50 µg/ml, gentamicina 50 µg/ml (Gibco).

La purificación de los linfocitos T CD4+ se obtiene por el método de selección negativa (Kit de columna de recuperación de células CD4 humanas nº CL110-5 Accurate). Se cultivan 100.000 linfocitos T CD4+ purificados (90% de pureza) por placa de microvaloración, durante 72 h a 37°C en CO₂ al 5% en 100 ml de medio de cultivo (RPMI 1640 (Gibco) complementado con FBS inactivado por calor al 10% (Intergen), aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, penicilina 100 unidades/ml, estreptomycin 100 µg/ml, gentamicina 50 µg/ml, Hepes 10 mM y glutamina 2 mM). Se añaden los inhibidores a la placa al inicio del cultivo. Las respuestas proliferativas en estos cultivos se miden por adición de timidina tritiada 1 µCi/pocillo durante las últimas 6 h antes de recoger las células. La incorporación del marcador radiactivo se mide por recuento de centelleo de líquidos (recolector y contador de 96 pocillos Packard). Los resultados se expresan en recuentos por minuto (cpm).

Modelo de cultivo mixto de linfocitos in vitro:

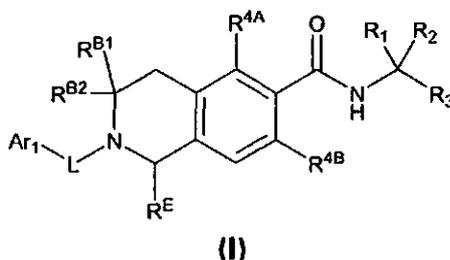
El modelo de cultivo mixto de linfocitos, que es un modelo in vitro de trasplante (A.J. Cunningham, "Understanding Immunology, Transplantation Immunology" páginas 157-159 (1978)) examina los efectos de diferentes antagonistas de LFA-1 tanto en la parte proliferativa como efectora de la respuesta de linfocitos mixtos humanos.

Aislamiento de células: Se separan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre entera heparinizada extraída de donantes sanos. La sangre se diluye 1:1 con disolución salina, se pone en láminas y se centrifuga a 2500xg durante 30 min en LSM (6,2 g de Ficoll y 9,4 g de diztrizoato sódico por 100 ml) (Organon Technica, NJ). Un método alternativo es obtener sangre entera de donantes sanos por leucoféresis. Las PBMC se separan como antes, se vuelven a suspender en suero bovino fetal inactivado por calor al 90% y DMSO al 10%, se dividen en partes alícuotas y se almacenan en nitrógeno líquido. Después de descongelar, las células se vuelven a suspender en medio RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY) complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (Intergen, Purchase, NY), piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 3 mM, aminoácidos no esenciales 1 mM, penicilina 500 µg/ml, estreptomycin 50 µg/ml, gentamicina 50 µg/ml (Gibco).

Respuesta de linfocitos mixtos (MLR): Una forma de cultivos mixtos de linfocitos humanos se establecen en placas de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano. Se cocultivan $1,5 \times 10^5$ de PBMC que responden, con un número igual de PBMC alogénicas irradiadas (3000 rad durante 3 min, 52 s de estimulador) en 200 µl de medio completo. Se añaden los antagonistas de LFA-1 al inicio de los cultivos. Los cultivos se incuban a 37°C en CO₂ al 5% durante 6 días, después se pulsan con 3H-timidina 1 µCi/pocillo (6,7 Ci/mmol, NEN, Boston, MA) durante 6 h. Los cultivos se recogen en un recolector de células Packard (Packard, Canberra, Canadá). La incorporación de [³H]TdR se mide por recuento de centelleo de líquidos. Los resultados se expresan como recuentos por minuto (cpm).

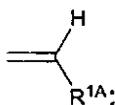
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aislado que tiene la estructura (I):



y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo;

- 5 en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, una cadena lateral de aminoácido, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en los que m es 0-6, $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$, $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$, U-T-Q, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático o heteroalíclico opcionalmente sustituido con U-T-Q, en el que U está ausente, es $-O-$, $-S(O)_{0-2}$, $-SO_2N(R^{1A})$, $-N(R^{1A})$, $-N(R^{1A})C(=O)-$, $-N(R^{1A})C(=O)-O-$, $-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$, $-N(R^{1A})-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, $-C(=O)-N(R^{1A})-$, $-O-C(=O)-N(R^{1A})-$, $-C(=N-R^{1E})-$, $-C(=N-R^{1E})-O-$, $-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$, $-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$, $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$, $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-$, $N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-$, $-P(=O)(OR^{1A})-O-$, o $-P(=O)(R^{1A})-O-$; T está ausente, es un resto alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y Q es hidrógeno, halógeno, ciano, isocianato, $-OR^{1B}$, $-SR^{1B}$, $-N(R^{1B})_2$, $-NHC(=O)OR^{1B}$, $-NHC(=O)N(R^{1B})_2$, $-NHC(=O)R^{1B}$, $-NHSO_2R^{1B}$, $-NHSO_2N(R^{1B})_2$, $-NHSO_2NHC(=O)OR^{1B}$, $-NHC(=O)NHSO_2R^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$, $-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$, $-C(=O)NHSO_2R^{1B}$, $-C(=O)NHSO_2N(R^{1B})_2$, $-C(=S)N(R^{1B})_2$, $-SO_2R^{1B}$, $-S_2-O-R^{1B}$, $-SO_2-N(R^{1B})_2$, $-SO_2-NHC(=O)OR^{1B}$, $-SO_2-NHC(=O)-N(R^{1B})_2$, $-SO_2-NHC(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)N(R^{1B})_2$, $-O-C(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)NHC(=O)R^{1B}$, $-O-C(=O)NH-SO_2R^{1B}$, $-O-SO_2R^{1B}$, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo, o en el que R^1 y R^2 considerados juntos son un resto alicíclico, o heterocíclico, o juntos son
- 10
- 15



- 20 en el que cada caso de R^{1A} y R^{1B} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, $-COR^{1C}$, o $-CONR^{1C}R^{1D}$; en el que cada caso de R^{1C} y R^{1D} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o un resto alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{1E} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, $-CN$, $-OR^{1C}$, $-NR^{1C}R^{1D}$ o $-SO_2R^{1C}$;
- 25 R^3 es $-C(=O)OR^{3A}$, $-C(=O)H$, $-CH_2OR^{3A}$, $-CH_2O-C(=O)$ -alquilo, $-C(=O)NH(R^{3A})$, $-CH_2X^0$; en el que cada caso de R^{3A} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o R^{3A} considerado junto con R^1 o R^2 , forma un resto heterocíclico; en el que X^0 es un halógeno seleccionado entre F, Cl, Br o I;

R^{4A} y R^{4B} son independientemente un halógeno seleccionado entre F, Cl, Br o I;

- 30 R^{B1} , R^{B2} y R^E son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

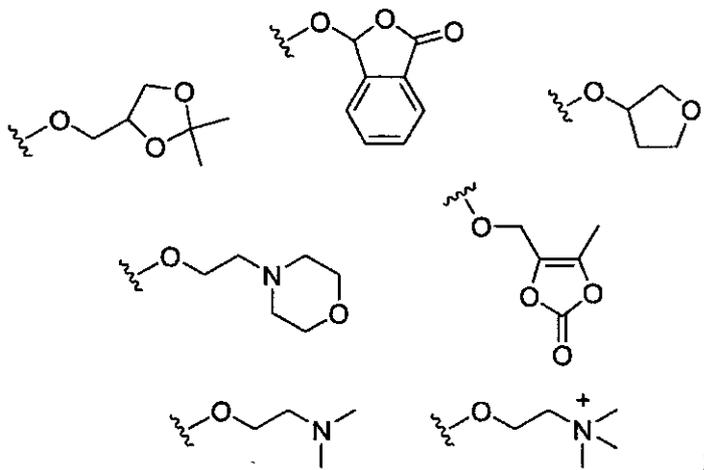
AR^1 es un resto arilo monocíclico o policíclico, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, alicíclico o heterocíclico; y

- L está ausente o es V-W-X-Y-Z, en el que cada caso de V, W, X, Y y Z independientemente está ausente, es $C=O$, NR^{L1} , $-O-$, $-C(R^{L1})=$, $=C(R^{L1})-$, $-C(R^{L1})(R^{L2})$, $C(=N-O-R^{L1})$, $C(=N-R^{L1})$, $-N=$, $S(O)_{0-2}$; una cadena de alquilideno C_{1-6} o alquenilideno C_{2-6} sustituida o no sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes se sustituyen independientemente por $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-C(=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L3}$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{L3}$, $-NR^{L3}NR^{L4}$, $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$, $-NR^{L3}C(=O)-$, $-NR^{L3}CO_2-$, $-NR^{L3}C(=O)NR^{L4}$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR^{L3}SO_2-$, $-SO_2NR^{L3}$, $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, $-O-$, $-S-$, o $-NR^{L3}$; en el que cada caso de R^{L3} y R^{L4} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o acilo; o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y cada caso de R^{L1} y R^{L2} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, tio, tio protegido, halógeno, ciano, isocianato, carboxi, carboxialquilo, formilo, formiloxi, azido, nitro, ureido, tioureido, tiocianato, alcoxi, ariloxi, mercapto, sulfonamido, benzamido, tosilo, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o en el que uno o más casos de R^{L1} y R^{L2} considerados juntos, o considerados con uno de V, W, X, Y o Z forman un resto alicíclico o heterocíclico o forman un resto arilo o heteroarilo.
- 35
- 40

- 45 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

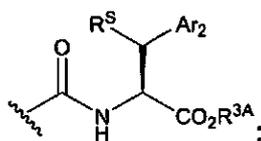
(a) R^3 es carboxilo, carboxilo protegido o un profármaco del mismo, en el que R^3 es $C(=O)R^{3A}$, en el que R^{3A} es hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, arilcicloalcoxi, ariloxi, alquilcarboniloxialquiloxi, alcoxicarboniloxialquiloxi, alcoxicarbonilalquiloxi, cicloalquilcarboniloxialquiloxi, cicloalcoxicarboniloxialquiloxi, cicloalcoxicarbonilalquiloxi, arilcarboniloxialquiloxi, ariloxicarboniloxialquiloxi, arilcarboniloxialquiloxi, alcoxialquilcarboniloxialquiloxi, o una de las estructuras:

5



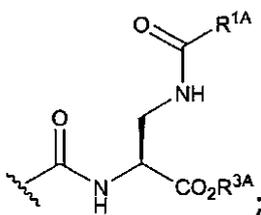
o

(b) en el que $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:



10 en la que Ar_2 es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y R^S es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, o es $-G^0R^{G1}$ en el que G^0 es $-O-$, $-S-$ o $-NR^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, aromático o heteroaromático; o

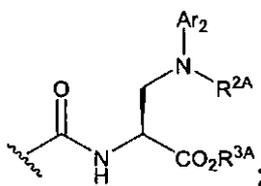
(c) en el que $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:



15 en la que R^{1A} es Ar_2 , $-OR^{1B}$, $-SR^{1B}$ o $-NR^{1B}R^{1C}$; o un resto alquilo o heteroalquilo; y Ar_2 es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

en los que R^{1B} y R^{1C} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, o R^{1B} y R^{1C} considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico o heteroarilo; o

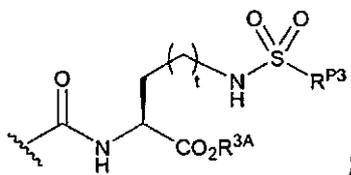
20 (d) en el que $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ es un resto que tiene la siguiente estructura:



en la que Ar_2 es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y R^{2A} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-C(=O)R^{2B}$ o $-SO_2R^{2B}$, en los que R^{2B} es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o R^{2A} ,

considerado junto con un sustituyente en Ar₂, forma un resto heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

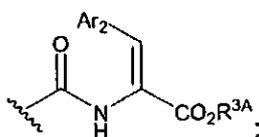
(e) en el que -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:



5 en la que t es 1-3; y R^{P3} es un resto alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y en cuyo caso opcionalmente

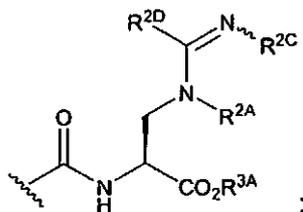
t es 2 y R^{P3} es un resto alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o

(f) en el que -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:



en el que Ar₂ es un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o

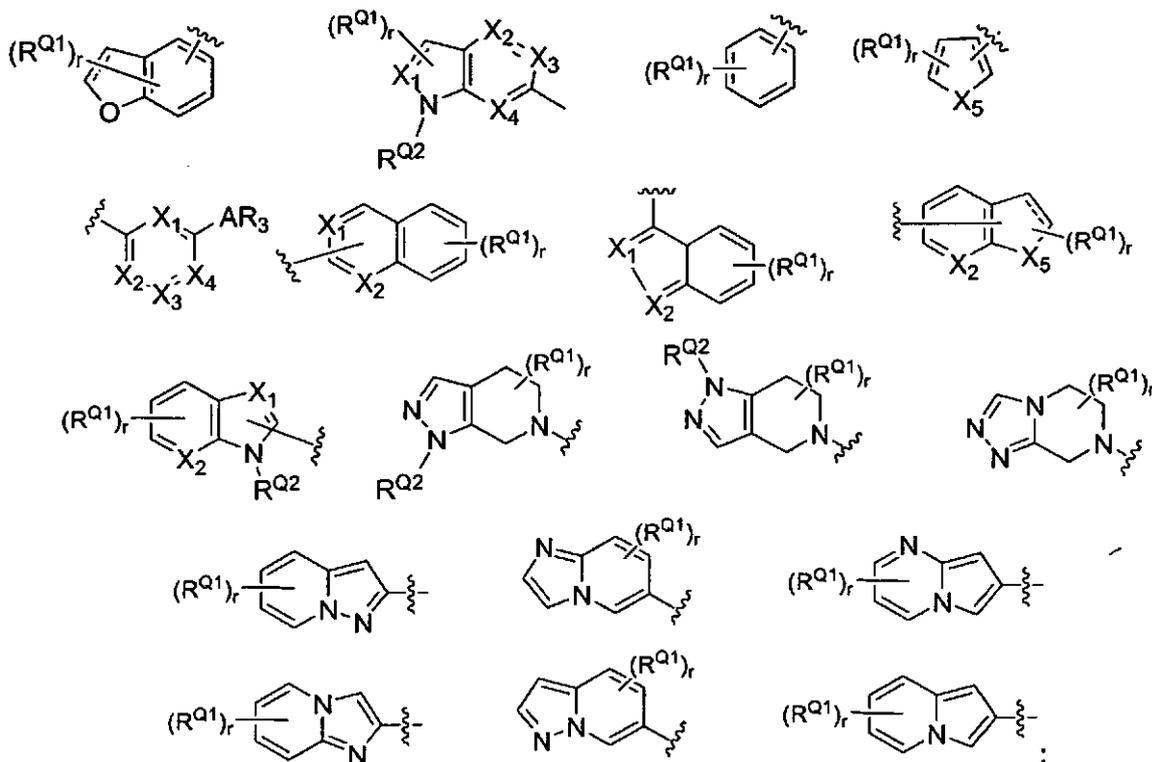
10 (g) en el que -C(=O)NHC(R¹)(R²)R³ es un resto que tiene la siguiente estructura:



15 en la que R^{2A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, -C(=O)R^{2B} o -SO₂R^{2B}, en los que R^{2B} es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; o R^{2A}, considerado junto con R^{2C} o R^{2D}, forma un resto heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{2C} es hidrógeno, CN, -C=NMe, =NO₂, =NC(=O)NH₂, =NS(O)₂R, =NS(O)₂NRR', -SO₂R^{2G}, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, y R^{2G} es alquilo inferior; y R^{2D} es Ar₂, hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, un resto alifático, heteroalifático, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es -GR^{G1} en el que G es -O-, -S-, -NR^{G2}-, -CO-, -SO-, -SO₂₋₁-C(=O)O-, -C(=O)NR^{G2}-, -OC(=O)-, -NR^{G2}C(=O)- o -SO₂NR^{G2}-, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heteroalíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; o

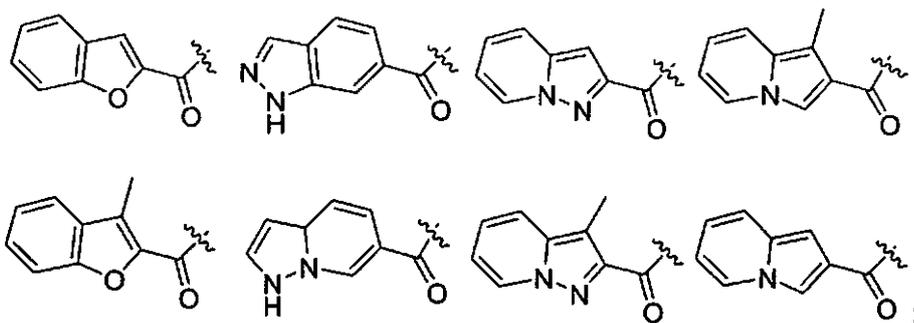
25 (h) en el que L está ausente, es -C(=O), -CH₂C(=O)NH-, -CH₂NH-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂-C(=O)-, -CH=CHC(=O)NH-CH₂-, -CH(OH)-CH₂-O-, -CH(OH)-CH₂-N(CH₃)-, -CH(OH)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(OH)-, -OCH₂-CH(OH)-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH(OH)-, O-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH-(CH₃)-NH-C(=O)-, -CH₂-NH-SO₂-, -NH-SO₂-CH₂-, -CH₂-SO₂-NH-, -SO₂NHCH₂-, -C(=O)-NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-CH₂-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O-, o -O-C(=O)-NH-; o una cadena de alquilideno C₁₋₆ o alquilideno C₂₋₆ sustituida o no sustituida, en la que hasta dos unidades de metileno no adyacentes se sustituyen opcionalmente independientemente por -C(=O)-, -CO₂-, -C(=O)C(=O)-, C(=O)NR^{L3}-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR^{L3}-, -NR^{L3}NR^{L4}-, -NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-, NR^{L3}C(=O)-, -NR^{L3}CO₂-, -NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-, -S(=O)-, -SO₂-, -NR^{L3}SO₂-, -SO₂NR^{L3}-, -NR^{L3}SO₂NR^{L4}-, -O-, -S-, o -NR^{L3}-; en los que cada caso de R^{L3} y R^{L4} es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o acilo; o

(i) en el que AR¹ es una de las siguientes estructuras:

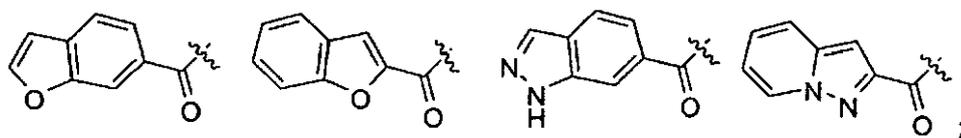


en las que cada caso de r es un número entero 0-6; X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son independientemente N o CR^{Q1} ; X_5 es O, S o NR^{Q2} ; AR^3 es un resto heterocíclico, arilo o heteroarilo; cada caso de R^{Q1} es independientemente hidrógeno, OR^{Q3} , OCF_3 , SR^{Q3} , halógeno, CN, isocianato, NO_2 , CF_3 , $NR^{Q3}R^{Q4}$, $-SO_2R^{Q3}$, alquil- $NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)NR^{Q3}R^{Q4}$, alquil- $C(=O)R^{Q3}$, o un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo, o heteroalquilheteroarilo, en los que cada caso de R^{Q3} y R^{Q4} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o un resto alifático, heteroalifático, arilo o heteroarilo; y R^{Q2} es hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; o

10 (j) en el que AR^1-L es una de las siguientes estructuras:



y en cuyo caso opcionalmente AR^1-L es una de las siguientes estructuras:

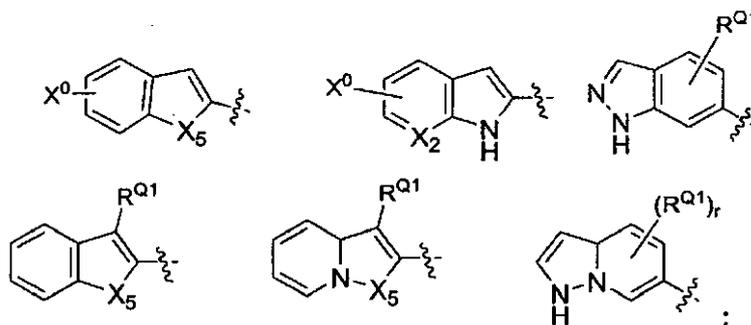


15 o

(k) en el que $-C(=O)NHC(R^1)(R^2)R^3$ tiene la estructura $-C(=O)NHC(=C(R^S)AR_2)CO_2R^{3A}$ en el que R^{3A} y R^S , considerados juntos, forman un resto heterocíclico sustituido o no sustituido.

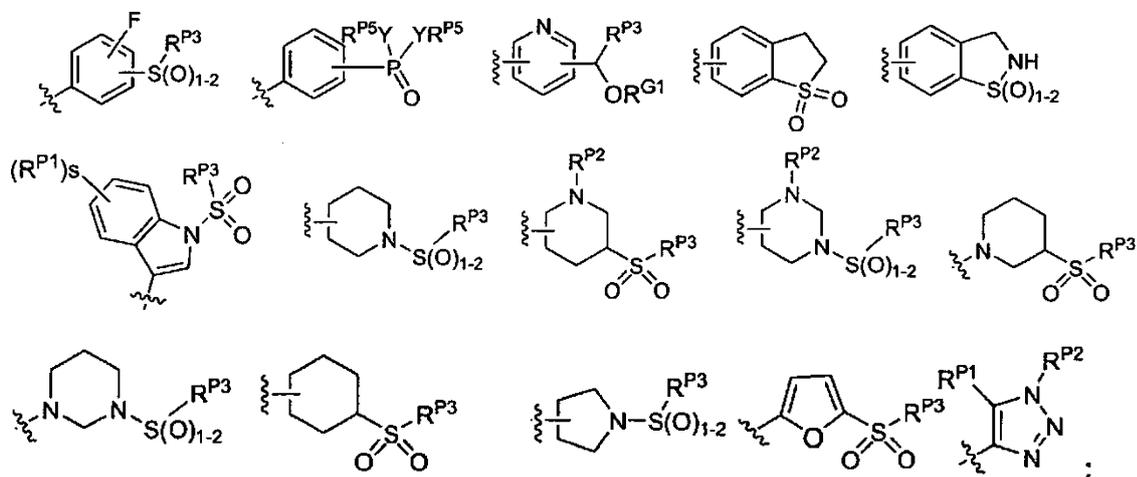
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que

(a) el compuesto es el compuesto de la reivindicación 2(i) y en el que AR^1 es una de las siguientes estructuras:



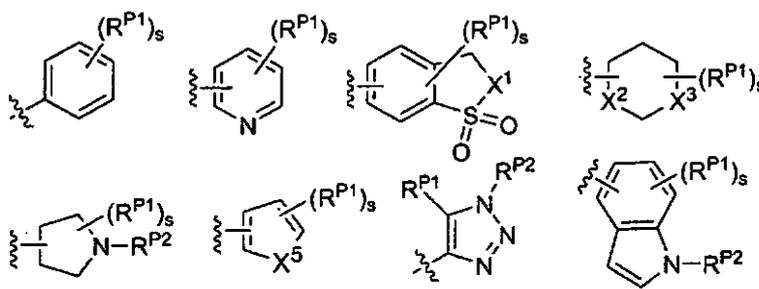
5 en las que X^0 es F o Cl; X_2 es N o CR^{Q1} ; X_5 es CH, O, S o NH; R^{Q1} es hidrógeno, metilo, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ o halógeno; o

(b) el compuesto es el compuesto de la reivindicación 2(b) y en el que Ar_2 es una de las siguientes estructuras:



10 en las que s es un número entero 0-2; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-OR^{G1}$, $-SR^{G1}$, $-NR^{G1}R^{G2}$, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo inferior, o cuando Y es O, R^{P5} puede ser hidrógeno; cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; R^{P3} es alquilo inferior o $-N(R^{P2})_2$; y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo.

4. El compuesto según uno cualquiera de 2(b), 2(c), 2(d), 2(f), o 2(g) en el que Ar_2 es una de las siguientes estructuras:

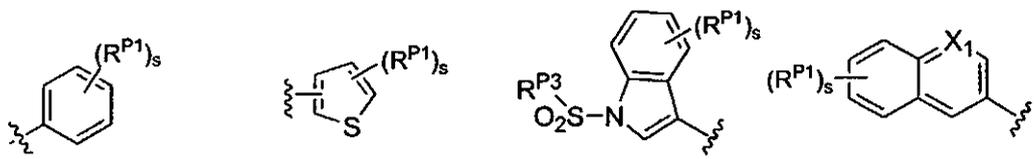


20 en las que s , X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido antes; X^5 es O, S o NR^{P2} ; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, isocianato, NO_2 , $-P(=O)(YR^{P5})_2$, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, NR^{G2} , $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son

independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; cada caso de Y es independientemente un enlace u O; cada caso de R^{P5} es independientemente alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo, o cuando Y es O, R^{P5} puede ser también hidrógeno; cada caso de R^{P2} es independientemente hidrógeno, un resto alifático, alicíclico, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, o un grupo protector de nitrógeno; en el que cualesquiera dos casos adyacentes de R^{P1} y R^{P2} , considerados juntos pueden formar un resto cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y cada caso de R^{P3} es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o $-N(R^{P2})_2$; y

5

en cuyo caso opcionalmente



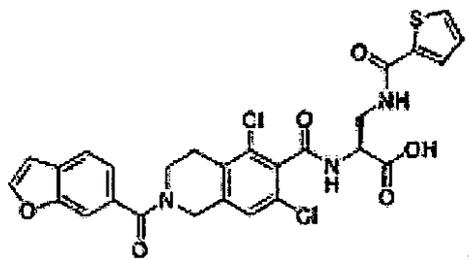
10

en los que X_1 es N o CR^{P1} ; s es un número entero 0-6; cada caso de R^{P1} es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, o es $-GR^{G1}$ en el que G es $-O-$, $-S-$, $-NR^{G2}$, $-CO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR^{G2}$, $-OC(=O)-$, $-NR^{G2}C(=O)-$ o $-SO_2NR^{G2}$, y R^{G1} y R^{G2} son independientemente hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y R^{P3} es independientemente alquilo C_{1-6} arilo.

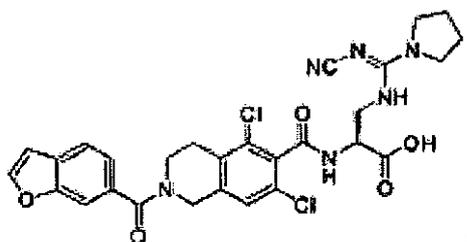
15

5. El compuesto según la reivindicación 1 de estructura:

(a)

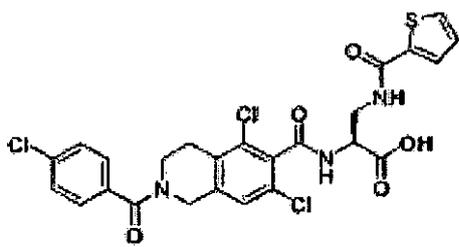


(b)

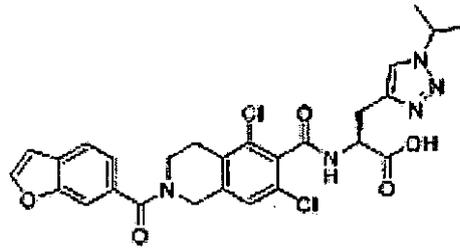


20

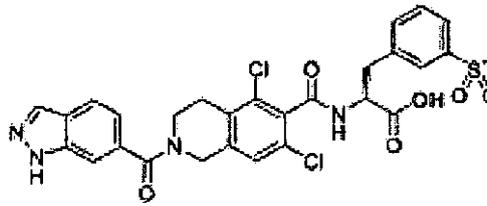
(c)



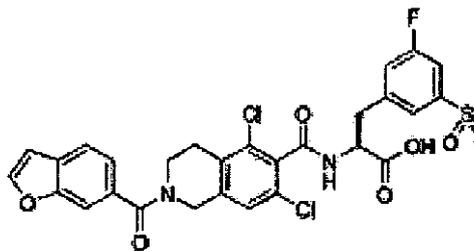
(d)



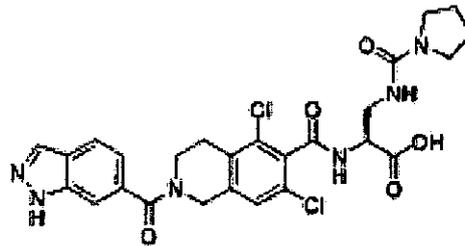
(e)



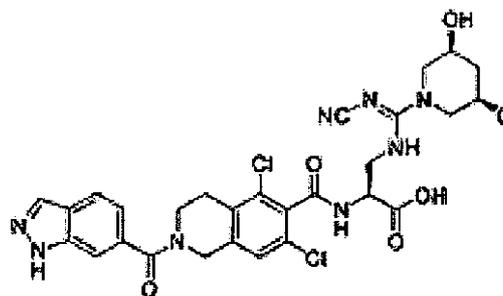
(f)



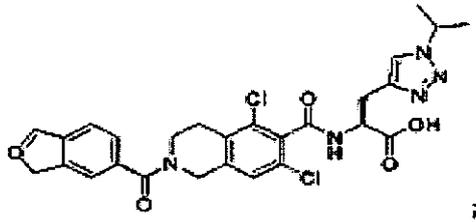
(g)



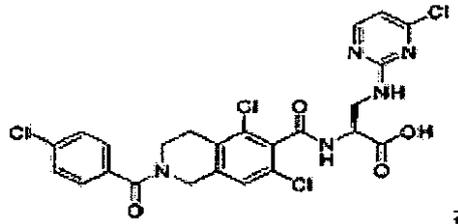
(h)



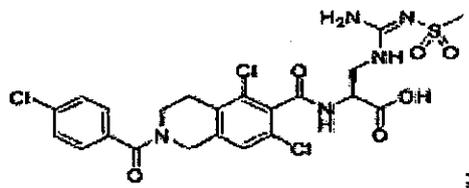
(i)



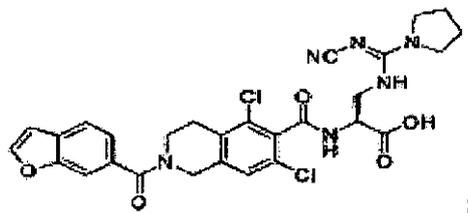
(j)



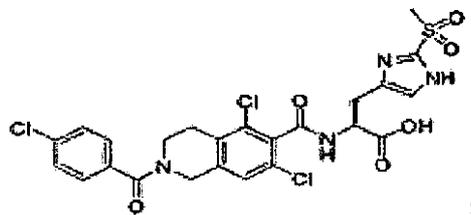
(k)



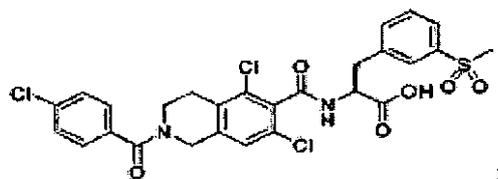
(l)



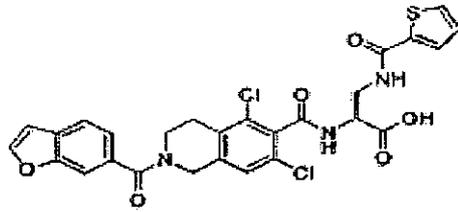
(m)



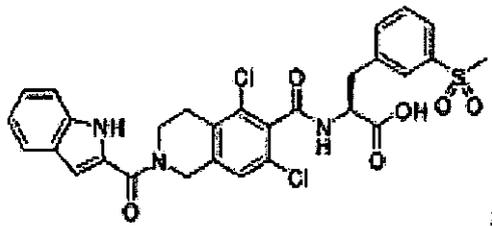
(n)



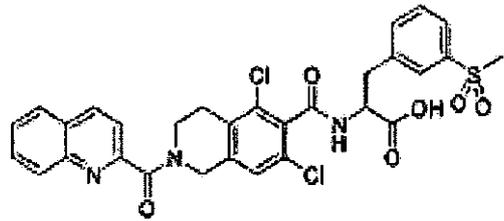
(o)



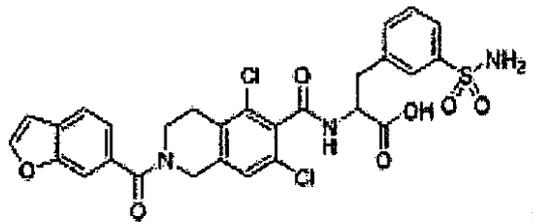
(p)



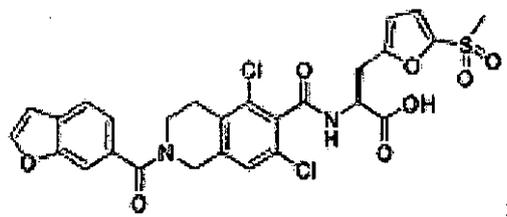
(q)



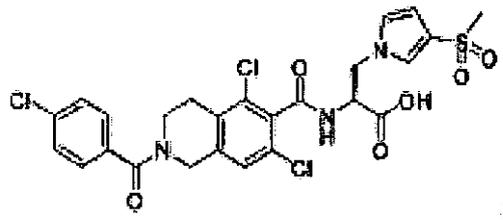
(r)



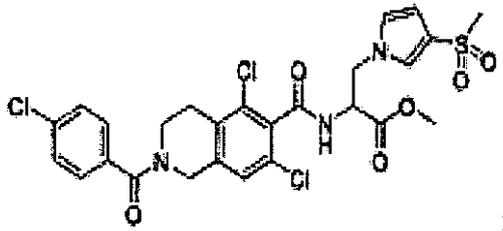
(s)



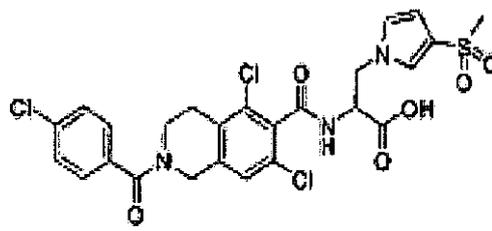
(t)



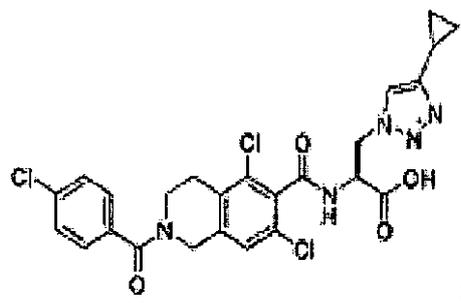
(u)



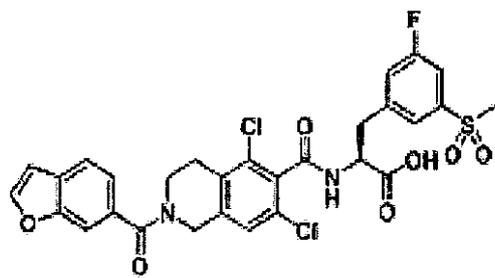
(v)



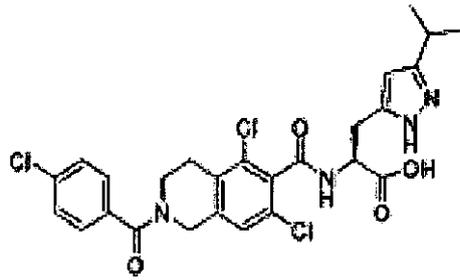
(w)



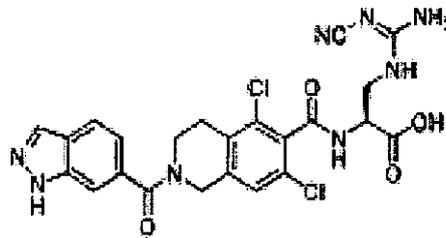
(x)



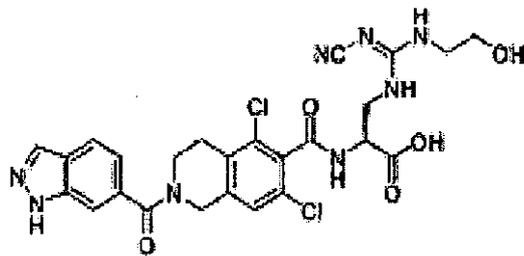
(y)



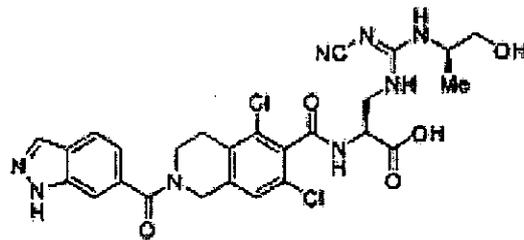
(z)



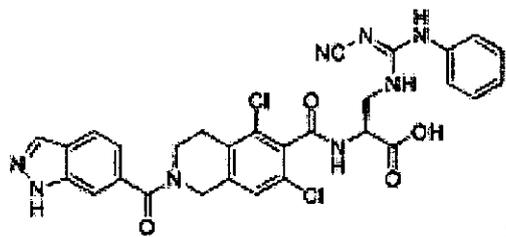
(aa)



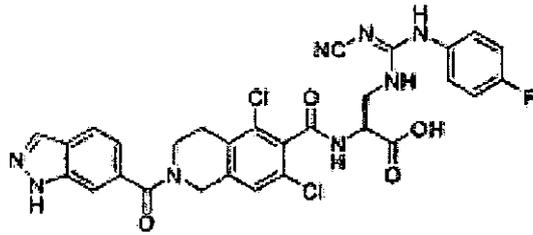
(bb)



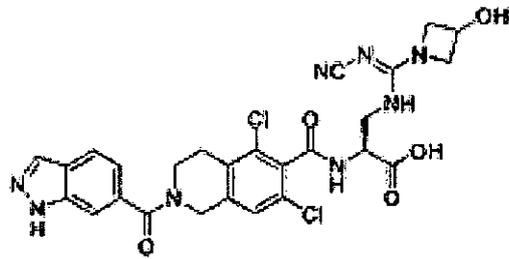
(cc)



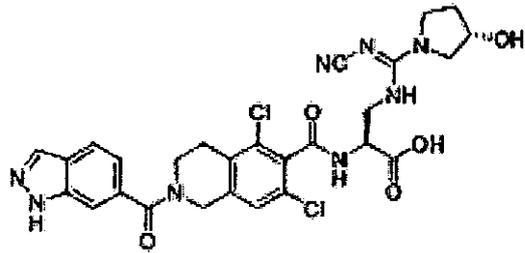
(dd)



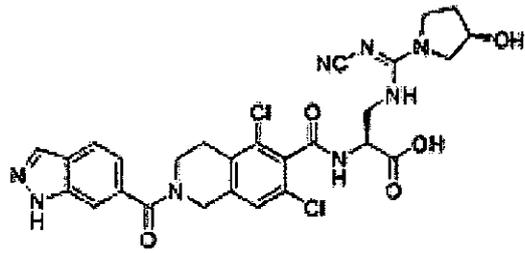
(ee)



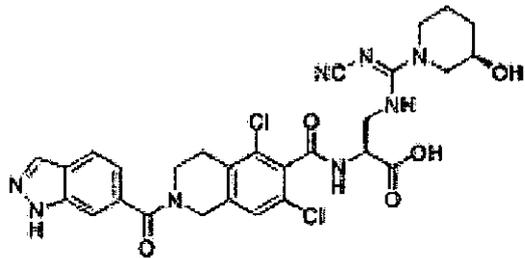
(ff)



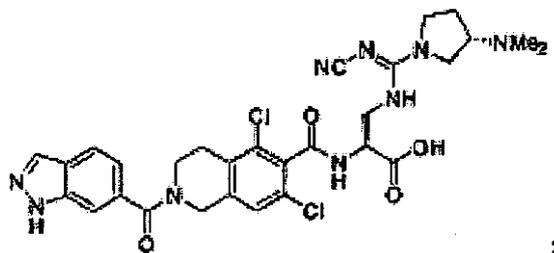
(gg)



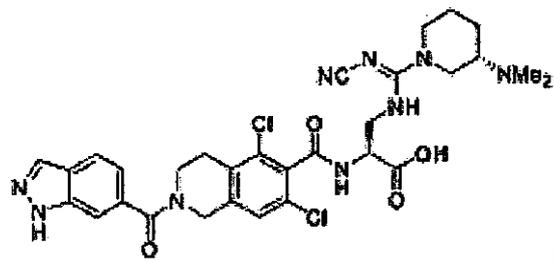
(hh)



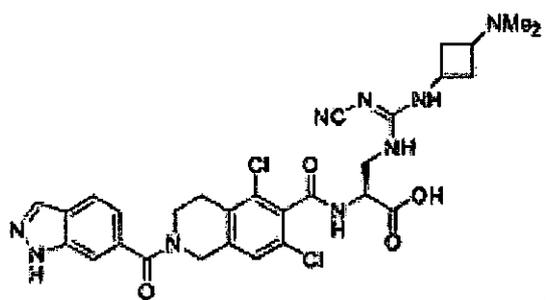
(ii)



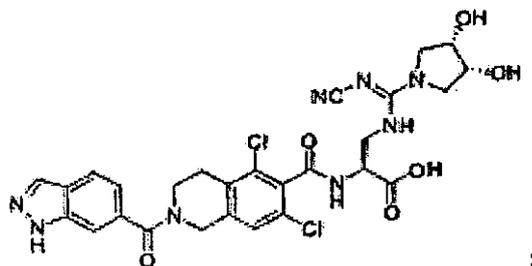
(jj)



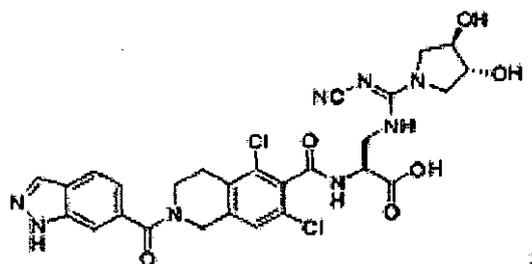
(kk)



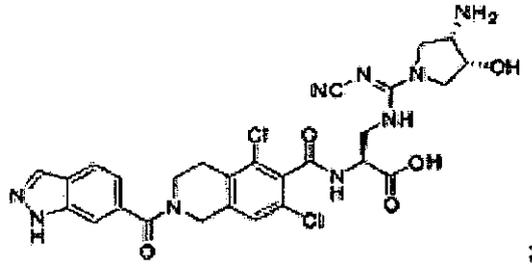
(ll)



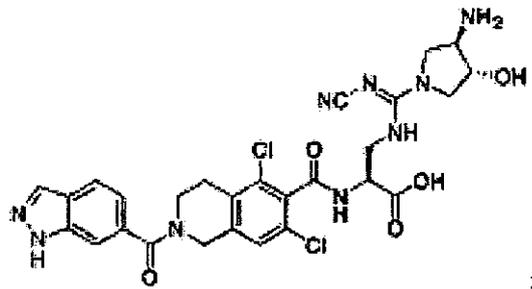
(mm)



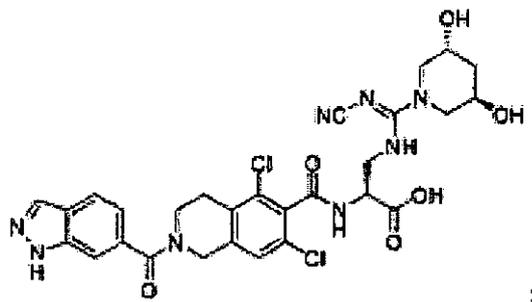
(nn)



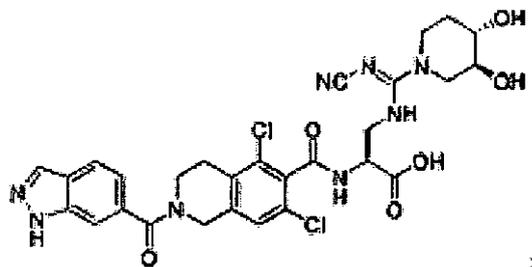
(oo)



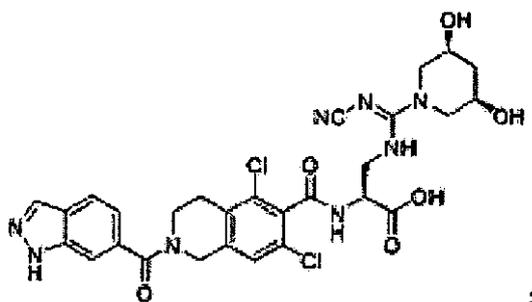
(pp)



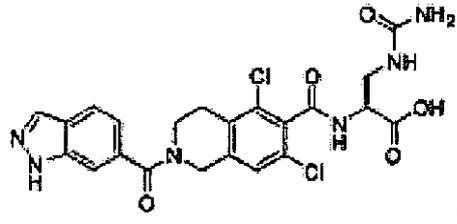
(qq)



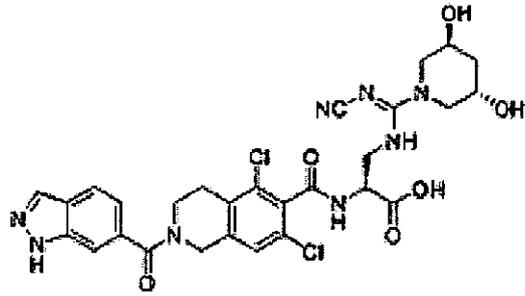
(rr)



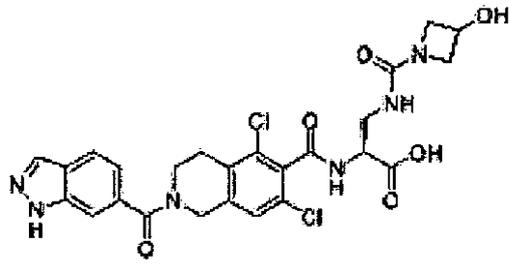
(ss)



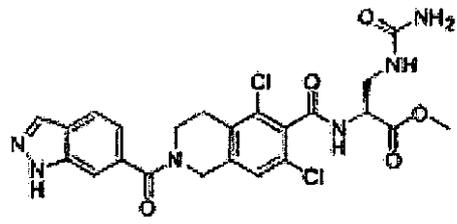
(tt)



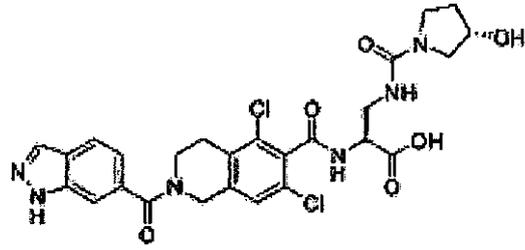
(uu)



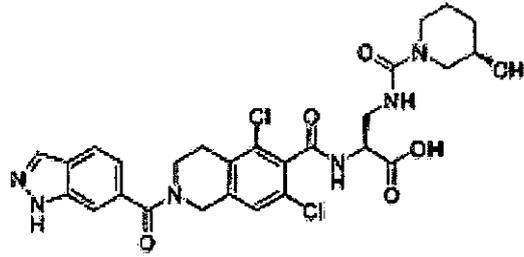
(vv)



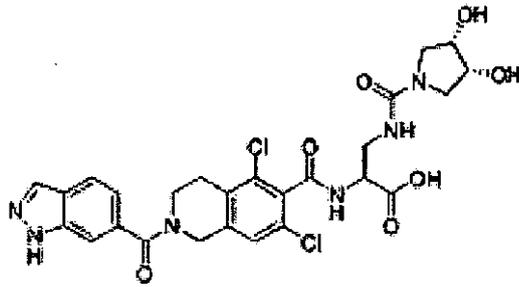
(ww)



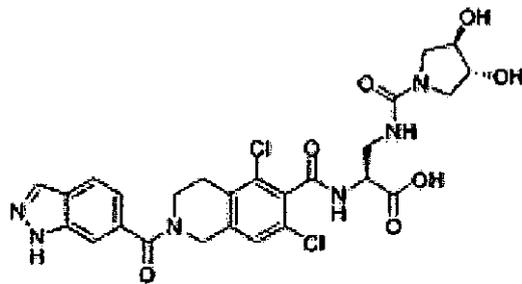
(xx)



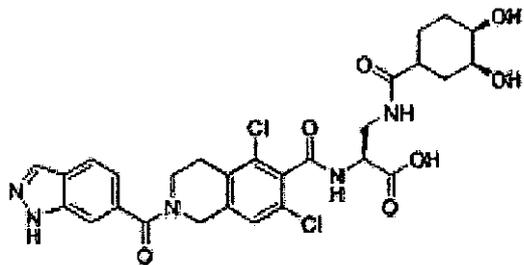
(yy)



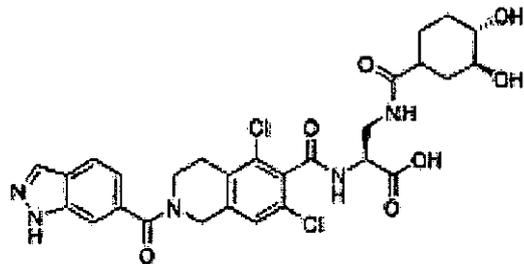
(zz)



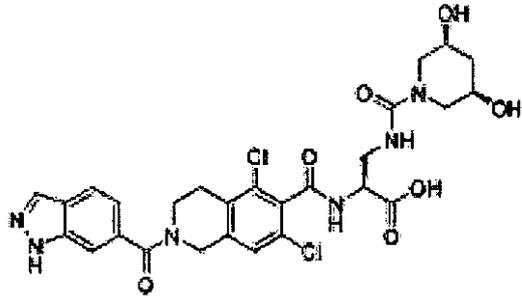
(ab)



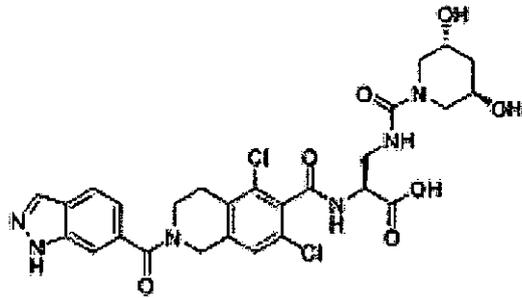
(cb)



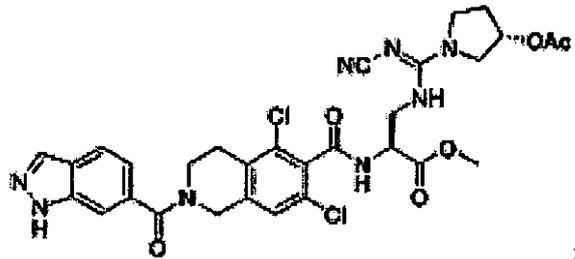
(db)



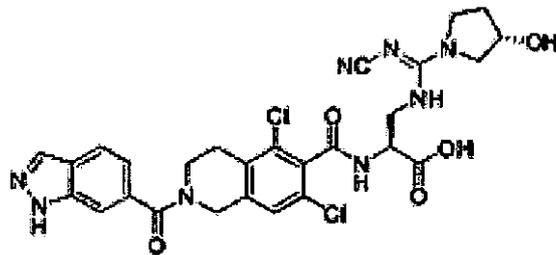
(eb)



(fb)



(gb)



- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y sus derivados farmacéuticamente aceptables; y un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y que comprende además opcionalmente un agente terapéutico adicional.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para:
- 10 (a) modular la adhesión entre moléculas de adhesión intracelular (por ejemplo, ICAM-1, -2 y -3) y la familia de receptores de las integrinas leucocitarias; o
- (b) antagonizar los receptores CD11/CD18 asociados con leucocitos; o
- (c) antagonizar Mac-1 y LFA-1.
- 15 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, la composición farmacéutica de la reivindicación 6 ó 7, para usar en terapia.

9. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, para usar en el tratamiento, prevención o mejora de una respuesta o trastorno inflamatorio o inmunitario.

5 10. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, en el que el trastorno se selecciona entre respuestas inflamatorias de linfocitos T tales como enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la psoriasis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa);
10 síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, dermatitis, meningitis, encefalitis, uveítis, afecciones alérgicas tales como eczema y asma, y otras afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas, reacciones de hipersensibilidad de la piel (incluyendo hiedra venenosa y roble venenoso), aterosclerosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus
15 eritematoso sistémico (SLE), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, encefalomiелitis autoinmune experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de tipo 1, diabetes de comienzo juvenil y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retrasada mediada por citoquinas y linfocitos T que se encuentra típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis, anemia perniciosa, enfermedades que implican diapédesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de lesión multiorgánica
20 secundaria a la septicemia o al traumatismo, anemia hemolítica autoinmune, miastenia grave, enfermedades mediadas por complejo de antígeno-anticuerpo, y todos los tipos de trasplantes, incluyendo enfermedad de injerto
25 contra huésped o huésped contra injerto.

11. Uso de un compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 8, para fabricar un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una respuesta o trastorno inmunitario o inflamatorio.

20 12. El uso según la reivindicación 11, en el que la respuesta o trastorno inmunitario o inflamatorio se selecciona entre respuestas inflamatorias de linfocitos T tales como enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo la psoriasis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis
25 ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, dermatitis, meningitis, encefalitis, uveítis, afecciones alérgicas tales como eczema y asma, y otras afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas, reacciones de hipersensibilidad de la piel (incluyendo hiedra venenosa y roble venenoso), aterosclerosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), diabetes mellitus, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, encefalomiелitis autoinmune experimental, síndrome de Sjorgen, diabetes de tipo 1, diabetes de comienzo juvenil y respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retrasada mediada por citoquinas y linfocitos T que se
30 encuentra típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis, anemia perniciosa, enfermedades que implican diapédesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del SNC, síndrome de lesión multiorgánica secundaria a la septicemia o al traumatismo, anemia hemolítica autoinmune, miastenia grave, enfermedades mediadas por complejo de antígeno-anticuerpo, y todos los tipos de trasplantes, incluyendo enfermedad de injerto
35 contra huésped o huésped contra injerto.