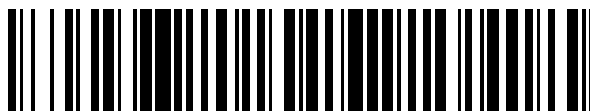


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 158**

51 Int. Cl.:

C07C 323/59 (2006.01)
C07C 335/08 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2009 E 09826691 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2362866**

54 Título: **Compuestos de isoprenilo y métodos de los mismos**

30 Prioridad:

11.11.2008 US 113498 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2015

73 Titular/es:

SIGNUM BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
7 Deer Park Drive, Suite H
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

STOCK, JEFFRY B.;
STOCK, MAXWELL;
RAPOLE, KESHAVA;
LEE, SEUNG-YUB;
VORONKOV, MICHAEL;
PEREZ, EDUARDO;
CHEN, SHUYI;
CHEN, JINGLONG y
GORDON, JOEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 158 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

Compuestos de isoprenilo y métodos de los mismos

Antecedentes

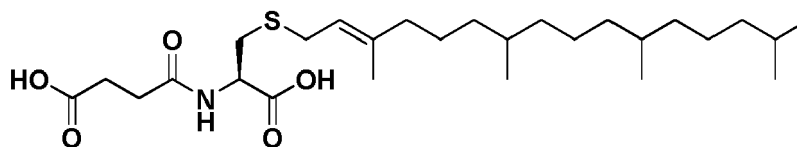
5 Con frecuencia la inflamación es una respuesta del organismo a una infección o lesión en la que se movilizan células implicadas en la detoxificación y reparación hacia el sitio en peligro mediante mediadores inflamatorios. Tal infección o lesión puede ser un resultado de enfermedad, trastornos, estados o traumatismo agudos o crónicos, o de condiciones del entorno o envejecimiento. Los ejemplos incluyen enfermedades, trastornos, síndromes, estados y lesiones de los sistemas cardiovascular, digestivo, integumentario, muscular, nervioso, reproductor, respiratorio y urinario, así como enfermedades, trastornos, síndromes, estados y lesiones de tejido y cartílago tales como

10 aterosclerosis, síndrome del intestino irritable, psoriasis, tendinitis, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, esclerosis múltiple, diabetes, endometriosis, asma e insuficiencia renal. El tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios con fármacos antiinflamatorios tradicionales, por ejemplo, corticosteroides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE") puede provocar múltiples efectos secundarios, por ejemplo, aumento de apetito y peso, exceso de sudoración, presión arterial elevada, náuseas, vómitos, diarrea, etc.

15 Sumario

La presente invención proporciona, entre otras cosas, determinados compuestos que están estructuralmente relacionados con N-acetil-S-farnesil-L-cisteína ("AFC").

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



I

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se logra el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios usando compuestos de la presente invención.

En algunas realizaciones, se logra el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios usando compuestos proporcionados sin tener los efectos secundarios de corticosteroides o AINE.

25 La presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos de isoprenilo tienen características sorprendentes y deseables en comparación con otros compuestos y/o N-acetil-S-farnesil-L-cisteína ("AFC"). Por ejemplo, la presente divulgación ilustra que determinados compuestos de isoprenilo muestran una sorprendente inhibición de edema, eritema e infiltración dérmica de neutrófilos, medido mediante inhibición de MPO (mieloperoxidasa), en comparación con AFC.

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan la cascada de señalización de proteína G. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan rutas inflamatorias. En determinadas realizaciones, la ruta inflamatoria está asociada con rutas de la proteína G (por ejemplo, mediada por receptor purinérgico). En determinadas realizaciones, la ruta inflamatoria está asociada con rutas distintas de la proteína G (por ejemplo, mediada por PPAR, mediada por receptor de tipo Toll, y mediada por receptor de TNF-alfa). En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención modulan los niveles de mediadores inflamatorios (por ejemplo, citocinas). En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención demuestran una sorprendente inhibición de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF- β , IFN- γ , GM-CSF, Gro α , MCP-1 y TNF- α).

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividad antioxidante.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención demuestran una sorprendente inhibición de la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran una sorprendente inhibición de la respuesta del estallido oxidativo a partir de neutrófilos.

45 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados por la presente invención tienen la estructura expuesta en la reivindicación 1. A continuación se describen con más detalle determinadas realizaciones particulares.

La presente invención también proporciona composiciones que contienen compuestos descritos en el presente documento, métodos de preparación de tales compuestos y/o composiciones, y métodos de uso de tales

compuestos y/o composiciones.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar o prevenir la inflamación que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones tópicas para tratar o prevenir una enfermedad o estado de la piel, que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional, formuladas para su administración tópica. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones tópicas para fomentar una piel saludable en un sujeto que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar o prevenir estados asociados con la supresión de respuestas inflamatorias que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente, un principio activo adicional.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona usos de compuestos y/o composiciones proporcionados en el tratamiento de la inflamación. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona usos de compuestos y/o composiciones proporcionados en el tratamiento de enfermedades que pueden beneficiarse de la inhibición de la infiltración y activación de células inflamatorias (por ejemplo neutrófilos, linfocitos, monocitos, mastocitos), y/o inhibición de la expresión y activación de moléculas de adhesión a la superficie celular (por ejemplo VCAM-1 e ICAM-1) en células endoteliales e inflamatorias. En algunas realizaciones, esto incluye tratar o reducir la intensidad de enfermedades o trastornos inflamatorios seleccionados de inflamación (aguda o crónica), inflamación asociada con lesión de la médula espinal para fomentar la regeneración de nervios, inhibición de rechazo de células
20 modificadas por ingeniería genética por el sistema inmunitario durante terapia génica *in vivo*, asma, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo, enfisema, bronquitis crónica y enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, etc.), respuestas inflamatorias del sistema inmunitario, enfermedades de la piel (por ejemplo, reducir la irritación aguda de la piel para pacientes que padecen rosácea, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis), síndrome del intestino irritable (por ejemplo, enfermedad de Chron y colitis ulcerosa, etc.), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia pugilística, enfermedad de Pick, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia frontotemporal, degeneración cortico-basal, degeneración palido-ponto-nígrica, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy (DLB), y atrofia multisistémica (MSA)).

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona usos de compuestos y/o composiciones proporcionados en medicina, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados asociados con la supresión de respuestas inflamatorias. En el presente documento se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad o estado asociado con la supresión de respuestas inflamatorias, métodos que comprenden etapas de administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional.

35 En algunas realizaciones, se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades en un sujeto que puede beneficiarse de la modulación de niveles de mediadores inflamatorios tales como citocinas que comprenden compuestos y/o composiciones proporcionados. En determinadas realizaciones, se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades en un sujeto que puede beneficiarse de la inhibición de la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores que comprenden compuestos y/o composiciones proporcionados. Se describen métodos
40 para tratar o prevenir enfermedades en un sujeto que puede beneficiarse de la inhibición de ICMT que comprenden compuestos y/o composiciones proporcionados. Se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades en un sujeto que puede beneficiarse de la inhibición de la respuesta del estallido oxidativo a partir de neutrófilos que comprenden compuestos y/o composiciones proporcionados.

45 Se describen métodos para tratar o prevenir estados de la piel, comprendiendo dichos métodos la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional. Se describen métodos de fomentar una piel saludable, comprendiendo dichos métodos la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un
50 principio activo adicional.

Se describen métodos para tratar o prevenir la inflamación en un sujeto, métodos que comprenden la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional.

55 En algunas realizaciones, se comparan compuestos proporcionados con AFC. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados tienen actividad superior a AFC.

Aunque la presente memoria descriptiva ilustra determinados compuestos proporcionados particulares, los expertos en la técnica que tengan constancia de esta divulgación conocerán varios otros compuestos y/o composiciones tal como se describe en el presente documento. Tal como se describe más completamente a continuación, en las

figuras, los ejemplos y las descripciones adjuntos, un objeto relacionado de esta divulgación incluye diversos compuestos y/o composiciones, cuya elección puede determinarse según sea deseable para una aplicación de uso final específica.

Definiciones

5 “*Agente activante*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente activante” se refiere a un agente de acoplamiento. Los agentes activantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona (DIC), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona (DEPBT), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de 2-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HDBTU), hexafluorofosfato de 2-(mercaptobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HMTU), hexafluorofosfato de 2-(endo-5-norborneno-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HNTU), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt*H₂O), 1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (HOCT), N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxilimida (HONB), 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOObt), hexafluorofosfato de S-(1-oxido-2-piridil)-tio-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HOTT), hexafluorofosfato de O-succinimidil-1,3-dimetilpropiluronio (HPD-OSu), hexafluorofosfato de S-(1-oxo-2-piridil)-tio-1,3-dimetilpropiluronio (HPTDP), hexafluorofosfato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HPTU), hexafluorofosfato de 2-succinimido-1,1,3,3-tetrametiluronio (HSTU), tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-morfolinio (MMTM), 1-(mesitilen-2-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol (MSNT), hexafluorofosfato de pentafluorfenol-tetrametiluronio (PFTU), anhídrido de ácido tris-n-propan-fosfónico (al 50% en AcOEt) (PPAA/AcOEt), anhídrido de ácido tris-n-propan-fosfónico (al 50% en DMF) (PPAA/DMF), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilfluoroformamidinio (TFFH), tetrafluoroborato de 2-(endo-5-norborneno-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de S-(1-oxo-2-piridil)-tio-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTT), tetrafluoroborato de O-succinimidil-1,3-dimetilpropiluronio (TPD-OSu), tetrafluoroborato de S-(1-oxo-2-piridil)-tio-1,3-dimetilpropiluronio (TPTDP), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), o tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(succinimidil)uronio (TSTU), y combinaciones de los mismos.

30 “*Compuesto de N-acetil-S-farnesil-L-cisteína*” o un “*compuesto de AFC*”: Tal como se usa en el presente documento, un “compuesto de N-acetil-S-farnesil-L-cisteína” (o un “compuesto de AFC”), tal como se usa en el presente documento, es un compuesto de molécula pequeña que está estructuralmente relacionado con N-acetil-S-farnesil-L-cisteína (AFC). En algunas realizaciones, un compuesto de AFC tal como se proporciona en el presente documento tiene una estructura tal como se define en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, un compuesto de AFC también puede denominarse “compuesto de isoprenilo”.

35 “*Principio activo adicional*”: Tal como se usa en el presente documento, la expresión “principio activo adicional” se refiere a un agente, distinto de un compuesto de isoprenilo, que ejerce una actividad farmacológica, dermatológica o cualquier otra actividad beneficiosa. Debe entenderse que “otra actividad beneficiosa” puede ser una que sólo la percibe como tal el sujeto que usa las composiciones de la invención. Normalmente, un principio activo adicional, tal como se usa ese término en el presente documento, se refiere a un agente farmacéuticamente activo que se administra en combinación con un compuesto de isoprenilo de la presente invención.

40 “*Animal*”: El término animal, tal como se usa en el presente documento, se refiere a seres humanos así como a animales no humanos, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces. Preferiblemente, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, un primate, o un cerdo). Un animal no humano puede ser un animal transgénico. En algunas realizaciones, el término animal se usa para hacer referencia a animales veterinarios (por ejemplo, aves de corral, vacas, cerdos, caballos, etc.).

45 “*Agente anticasca*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente anticasca” es un agente que reduce, elimina o previene que se forme caspa sobre la piel, especialmente del cuero cabelludo, que se desprende en pequeñas escamas blancas o grisáceas. Los componentes anticasca a modo de ejemplo que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, butoconazol, climbazol, alquitrán de hulla, clotrimazol, diclorofenil-imidazolodioxalan, imidazoles (por ejemplo, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, nitrito de miconazol, povidona yodada, sulconazol, tioconazol), ácido salicílico, sulfuro de selenio, aceite de esquisto y similares (por ejemplo, aceite de esquisto sulfonado), azufre, piritona de zinc, y similares, y cualquier posible estereoisómero de los mismos tal como antralina, piroctona olamina (Octopirox), sulfuro de selenio, y ciclopiroxolamina, y combinaciones de los mismos.

50 “*Agente antihistamínico*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente antihistamínico” es un agente que contrarresta la histamina en el organismo y que se usa para tratar reacciones alérgicas (tales como rinitis polínica) y síntomas de resfriado. Los ejemplos no limitativos de antihistamínicos que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen astemizol, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, dexclorfeniramina, difenhidramina, loratadina, piperidinas, piperazinas, prometazina, terfenadina y tripolidina y combinaciones de los

mismos.

5 “*Antiirritante*”: El término “antiirritante”, tal como se usa en el presente documento, es un agente que previene o reduce la sensibilidad, aspereza o inflamación de una parte del cuerpo (por ejemplo, la piel). Los antiirritantes actualmente conocidos pueden dividirse en antiirritantes solubles en agua y antiirritantes insolubles en agua. Se describen ejemplos representativos de tales composiciones, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.482.710, que se incorpora en el presente documento como referencia. Los antiirritantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos u otros materiales tales como alantoína, aloe vera, alfa-bisabolol, cafeína, manzanilla, extracto de *Cola nitida*, extracto de té verde, ácido glicirricico, extracto de regaliz, aceite del árbol del té, u otras xantinas, y combinaciones de los mismos.

10 “*Agente antioxidante*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente antioxidante” es un agente que inhibe la oxidación o reacciones fomentadas por oxígeno o peróxidos. Los ejemplos no limitativos de antioxidantes que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen aminas (por ejemplo, N,N-dietilhidroxilamina, amino-guanidina), pilolato de arginina, ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, ácido ascórbico y similares (por ejemplo, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), bioflavonoides, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, curcumina, ácido dihidroxifumárico y sus sales, ácido gálico y sus ésteres de alquilo (por ejemplo, galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres de alquilo), pidolato de glicina, extractos de piel/semilla de uva, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (disponible comercialmente con el nombre comercial Trolox®), ácido lipoico, lisina, melanina, metionina, ácido nor-dihidroguayarático, prolina, extractos de romero, silimarina, ácido sórbico y sus sales, compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión), superóxido dismutasa, extractos de té, acetato de tocoferol, tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, y otros ésteres de tocoferol y combinaciones de los mismos.

15 “*Agentes antipruríticos*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente antiprurítico” tal como se usa en el presente documento, es un agente que reduce, elimina o previene el picor. Los agentes antipruríticos adecuados incluyen, sin limitación, metdilazina y trimeprazina, y combinaciones de los mismos.

20 “*Compuestos activos contra la atrofia de la piel*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “compuesto activo contra la atrofia de la piel” es un agente que es eficaz en reponer o rejuvenecer la capa epidérmica fomentando o manteniendo el proceso natural de descamación. Los ejemplos de compuestos activos antiarrugas y contra la atrofia de la piel que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen alfa-hidroxi-ácidos (por ejemplo ácido glicólico, y ácido láctico), ácido lipoico, ácido lisofosfatídico, ácido fítico, ácido retinoico, sus profármacos, isómeros (por ejemplo, cis y trans) y análogos de los mismos, ácido salicílico y similares, agentes de esclerosis o esclerosantes, agentes exfoliantes (por ejemplo, fenol y similares), D y L-aminoácidos que contienen azufre y similares y sales relacionadas, (por ejemplo, derivados de N-acetilo, tales como N-acetil-L-cisteína), y tioles (por ejemplo etanotiol).

25 “*Agentes anestésicos*”: El término “agente anestésico” tal como se usa en el presente documento es un agente que da como resultado una reducción o pérdida de sensación. Los ejemplos no limitativos de fármacos anestésicos que son adecuados para su uso en el contexto de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de bupivacaína, clorprocaína, cocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, lidocaína, mepivacaína, fenol, pramoxina, procaína, y tetracaína.

30 “*Asociado*”: Cuando dos entidades están “asociadas” entre sí tal como se describe en el presente documento, están unidas mediante una interacción directa o indirecta, covalente o no covalente. Preferiblemente, la asociación es covalente. Las interacciones no covalentes deseables incluyen enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones hidrófobas, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, etc.

35 “*Astringente*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “astringente” es un agente que agrupa u oprime tejidos corporales y es eficaz en detener el flujo de sangre u otras secreciones. En algunas realizaciones, un astringente coagula sangre, y por tanto puede usarse para detener una hemorragia. En algunas realizaciones, un astringente fomenta la cicatrización, endurece la piel y/o reduce la sudoración. En algunas realizaciones, los astringentes son precipitantes de proteínas. Normalmente, los astringentes tienen baja capacidad de penetración en células de tal manera que su acción se limita a la superficie celular y/o espacios intersticiales. En algunas realizaciones, la acción astringente está acompañada por contracción y arrugamiento de tejidos en los que se aplican los astringentes. En algunas realizaciones, la aplicación de astringentes está acompañada por blanqueamiento del tejido receptor. En algunas realizaciones, los astringentes incluyen uno o más agentes tales como aluminio, bismuto, hierro, manganeso, zinc. Alternativa y/o adicionalmente, tales agentes pueden proporcionarse en una cualquiera de una variedad de formas incluyendo, por ejemplo, formas de sales farmacéuticamente aceptables.

40 “*Portador*”: El término “portador” se usa según su significado entendido en la técnica, para hacer referencia a un material que se incluye en una composición farmacéutica pero no anula la actividad biológica de agente(s) farmacéuticamente activo(s) que también está(n) incluido(s) dentro de la composición. Normalmente, los portadores tienen una toxicidad muy baja para el animal al que se le van a administrar tales composiciones. En algunas

realizaciones, los portadores son inertes. En algunas realizaciones, los portadores son ciertamente beneficiosos (por ejemplo, proporcionando beneficios farmacéuticos y/o cosméticos). En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1, actúan como portadores aceptables. En algunas realizaciones, AFC actúa como portador aceptable. En algunas realizaciones, el término "portador" cuando se usa en el contexto farmacéutico (por ejemplo, portador farmacéuticamente aceptable) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica de otro(s) agente(s) presente(s) en una composición. En algunas realizaciones, el término "portador" cuando se usa en un contexto cosmético (por ejemplo, portador cosméticamente aceptable) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica y/o el efecto estético de otro(s) agente(s) presente(s) en una composición. En algunas realizaciones, un portador cosméticamente aceptable se usa para administrar de manera tópica productos cosméticos con los que los compuestos de isoprenilo de la presente invención permanecerán estables y biodisponibles. Se entenderá que "portadores cosméticamente aceptables" y "portadores" tal como se definen en el presente documento son de naturaleza similar, si no con frecuencia idéntica. En algunas realizaciones, el término "portador" cuando se usa en un contexto cosmeceútico (por ejemplo, portador cosmeceútico) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica ni el efecto estético de otro(s) agente(s) presente(s) en una composición.

"Agentes cáusticos": Tal como se usa en el presente documento, el término "agente cáustico" es un agente que puede destruir o eliminar tejido epitelial mediante acción química. Pueden usarse agentes cáusticos para eliminar células de la piel muertas. Por ejemplo, beta-hidroxiácidos, ácidos derivados de manera natural con un fuerte efecto queratolítico, son útiles para piel con problemas o exfoliación.

"Agente quelante": El término "agente quelante" tal como se usa en el presente documento, es un agente que se une a un ion metálico tal como calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y cobre (Cu^{2+}), formando un complejo de metal conocido como quelato. En algunas realizaciones, un agente quelante es un ligando. En algunas realizaciones, un agente quelante es un átomo. En algunas realizaciones, un agente quelante es un ion. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede contener un agente quelante (por ejemplo, un agente leve, tal como, ácido etilendiaminetetraacético ("EDTA"), derivados de EDTA, o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, un agente quelante potencia un conservante o sistema conservante de la composición.

"Colorantes": Tal como se usa en el presente documento, el término "colorante" se refiere a pigmentos y/o tintes o una combinación de los mismos, que se usan para cambiar el color del cabello como requiere un beneficio cosmético. En algunas realizaciones, los pigmentos incluidos en "colorantes" incluyen, pero no se limitan a, óxidos de hierro y óxidos de titanio. En algunas realizaciones, los tintes incluidos en "colorantes" incluyen colorantes aprobados por D&C, colorantes aprobados por FD&C, y aquellos aprobados para su uso en Europa y Japón. Véase Marmion, D. M., Handbook of US Colorants for Food, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices, 3ª ed, 1991, incorporado en el presente documento como referencia.

"Compatible": El término "compatible" tal como se usa en el presente documento significa que los componentes de una composición de este tipo pueden combinarse entre sí de tal manera que no hay ninguna interacción que reduzca sustancialmente la eficacia de la composición en condiciones de uso habituales.

"Demulcente": Tal como se usa en el presente documento, el término "demulcente" es un agente usado principalmente para aliviar la irritación, particularmente en membranas mucosas o tejidos raspados. Los demulcentes a modo de ejemplo incluyen goma arábiga, agar, alginatos, mucílagos, benzofina, carbómero, gelatina, glicerina, gomas, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidrogeles, dextrinas, almidones, determinados azúcares, y glicoles polihidroxilados poliméricos, propilenglicol, alginato de sodio, goma tragacanto, y combinaciones de los mismos.

"Agente desodorante": Tal como se usa en el presente documento, el término "agente desodorante" se refiere a una sustancia para inhibir o enmascarar la sudoración u otros olores corporales. Los ejemplos representativos de agentes desodorantes que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de diisobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencil-amonio, lauroil-sarcosina, clorohidroxilactato de sodio y aluminio, N-lauril-sarcosina de sodio, N-palmitoil-sarcosina de sodio, N-miristoil-glicina, N-lauril-sarcosina de potasio, estearilo, cloruro de trimetil-amonio, cloruro de tricetilmethyl-amonio, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, diaminoalquilamidas tales como L-lisin-hexadecil-amida, sales de metales pesados de citrato, salicilato, y piroctosa, especialmente sales de zinc, y ácidos de los mismos, sales de metales pesados de piritiona, especialmente piritiona de zinc y fenolsulfato de zinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales que absorben el olor tales como sales de carbonato y bicarbonato (por ejemplo como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, especialmente las sales de sodio y potasio) o combinación de los mismos.

"Cantidad eficaz": En general, la "cantidad eficaz" de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico, composición y/o formulación) se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno y/o estado,

para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o estado. Tal como apreciarán los expertos habituales en esta técnica, una cantidad eficaz de una sustancia puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la sustancia que va a administrarse, la farmacocinética del compuesto, la célula o el tejido diana, la enfermedad que está tratándose, el modo de administración, y el paciente, etc. Por ejemplo, la cantidad eficaz de una composición y/o formulación para tratar una enfermedad, trastorno y/o estado es la cantidad que alivia, mejora, calma, inhibe, previene, retrasa la aparición de, reduce la intensidad de y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o estado. Los expertos habituales en la técnica apreciarán que, habitualmente, una cantidad terapéuticamente eficaz se administrará a lo largo de una serie de dosis individuales. En algunas realizaciones, el término “cantidad eficaz” cuando se usa en un contexto farmacéutico (por ejemplo, cantidad farmacéuticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto terapéutico deseado. En algunas realizaciones, el término “cantidad eficaz” cuando se usa en un contexto cosmético (por ejemplo, cantidad cosméticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto estético. En algunas realizaciones, el término “cantidad eficaz” cuando se usa en un contexto cosmecéutico (por ejemplo, cantidad cosmecéuticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un efecto terapéutico y/o estético.

“*Emolientes*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “emolientes” se refiere a un agente que aumenta el contenido de humedad en el tejido, haciendo así que la piel sea más suave y más flexible. El aumento del contenido de humedad en la piel puede lograrse impidiendo la pérdida de agua con una barrera oclusiva no miscible con el agua, aumentando la capacidad de retención de agua en la piel con humectantes, o alterando la descamación de la capa más externa de la piel, el estrato córneo. En algunas realizaciones, los “emolientes” son materiales normalmente suaves, grasos u oleaginosos, que pueden aplicarse localmente, particularmente en la piel. Los emolientes útiles incluyen alcohol cetílico, glicerina, petrolato hidrófilo, miristato de isopropilo, lanolina, aceite mineral, alcohol miristílico, alcohol oleico, parafina, petrolato, espermaceti, aceites vegetales, ceras, pomada blanca, vaselina blanca, pomada amarilla o combinaciones de los mismos.

“*Emulsionante*”: El término “emulsionante” tal como se usa en el presente documento fomenta la formación y estabilización de una emulsión. Los emulsionantes adecuados pueden ser sólidos finamente divididos, materiales naturales o materiales sintéticos. Los agentes emulsionantes naturales pueden derivarse de fuentes o bien animales o bien vegetales. Los de fuentes animales incluyen caseína, colesterol, yema de huevo, gelatina, o grasa de lana o combinaciones de los mismos. Los de fuentes vegetales incluyen goma arábiga, *Chondrus*, pectina o goma tragacanto o combinaciones de los mismos. Las fuentes vegetales, específicamente de derivados de celulosa, incluyen carboximetilcelulosa y metilcelulosa para aumentar la viscosidad. Los emulsionantes finamente divididos incluyen hidróxido de aluminio, bentonita, hidróxido de magnesio o trisilicato de magnesio. Los agentes sintéticos incluyen agentes aniónicos, catiónicos o no iónicos, e incluyen cloruro de benzalconio, monoestearato de polietilenglicol 400, laurilsulfato de sodio, o combinaciones de los mismos.

“*Enantioméricamente enriquecido*” y “*enantioenriquecido*”: Tal como se usan en el presente documento, los términos “enantioméricamente enriquecido” y “enantioenriquecido” indican que un enantiómero está enriquecido con respecto a otros enantiómeros del mismo compuesto en una composición. Por ejemplo, cuando un compuesto está sustancialmente en la forma R o la forma S con respecto a un centro quiral particular, el compuesto puede considerarse que tiene un exceso enantiomérico (ee) para esa forma. En algunas realizaciones, una composición se considera “enriquecida” cuando un enantiómero está presente en al menos el 75% de ee en la composición. En determinadas realizaciones, los términos indican que un enantiómero está presente en al menos el 80% de ee, el 85% de ee, el 90% de ee, el 95% de ee, el 97,5% de ee, o más. En algunas realizaciones, una composición se considera “enantioméricamente pura” o “enantiopura” cuando un enantiómero está presente con un ee de al menos aproximadamente el 90%, con respecto a otros enantiómeros. En algunas realizaciones, una composición se considera “enantioméricamente pura” o “enantiopura” cuando un enantiómero está presente con un ee de al menos aproximadamente el 95%, con respecto a otro(s) enantiómero(s) presente(s) en la composición. En algunas realizaciones, una composición se considera “enantioméricamente pura” o “enantiopura” cuando un enantiómero está presente con un ee de al menos aproximadamente el 97,5%, con respecto a otro(s) enantiómero(s) presente(s) en la composición. En algunas realizaciones, una composición se considera “enantioméricamente pura” o “enantiopura” cuando un enantiómero está presente con un ee de al menos aproximadamente el 99%, con respecto a otro(s) enantiómero(s) presente(s) en la composición.

“*Fragancia*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “fragancia” se refiere a un agente que tiene un aroma agradable. Las fragancias adecuadas incluyen, pero no se limitan a, alcanfor sintético, manzanilla, aceite de clavo, aceite de eucalipto, lavanda, aceite de menta, y similares.

“*Estado mediado por proteína G*”: El término “estado mediado por proteína G”, tal como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial para el que la aparición, incidencia y/o intensidad de uno o más síntomas está correlacionada con cambios en una cascada de señalización de proteína G. En algunas realizaciones, uno o más síntomas de la enfermedad o estado están provocados por un defecto o alteración en la señalización de proteína G.

“*Agentes de acondicionamiento del cabello*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de

- 5 acondicionamiento del cabello” se refiere a un agente que es adecuado para su uso en el acondicionamiento del cabello (por ejemplo, para mejorar adicionalmente el estado del cabello). En algunas realizaciones, los agentes de acondicionamiento del cabello representativos incluyen, por ejemplo, uno o más alcoholes alcoxilados, amidas alcoxiladas, ácidos carboxílicos alcoxilados, surfactantes catiónicos, colágenos, dimeticona-polioles, ésteres (por ejemplo, ésteres de glicerilo), compuestos de amonio cuaternario halogenados, queratinas, siliconas modificadas, proteínas, éteres poliméricos, compuestos de amonio cuaternario, o derivados de sorbitano, o combinaciones de los mismos.
- 10 “*Hormona*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “hormona” se refiere a sustancias naturales producidas por órganos del organismo que se desplazan por la sangre para desencadenar actividad en otras ubicaciones o sus análogos sintéticos. Las hormonas adecuadas para su uso en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, calciferol (vitamina D3) y sus productos, andrógenos, estrógenos y progesteronas.
- 15 “*Agentes de hipopigmentación*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agentes de hipopigmentación” se refiere a sustancias que pueden despigmentar la piel. Los agentes de hipopigmentación adecuados incluyen hidroquinonas, mequinol, y diversos inhibidores de proteasa incluyendo inhibidores de serina proteasa, soja activa y ácido retinoico.
- 20 “*En combinación*”: Tal como se usa en el presente documento, la expresión “en combinación” se refiere a agentes que se administran simultáneamente a un sujeto. Se apreciará que se considera que dos o más agentes se administran “en combinación” siempre que se exponga simultáneamente a un sujeto a ambos (o más) de los agentes. Cada uno de los dos o más agentes puede administrarse según un calendario diferente; no se requiere que las dosis individuales de los diferentes agentes se administren al mismo tiempo, o en la misma composición. En vez de eso, siempre que ambos (o más) agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se considera que se administran “en combinación”.
- 25 “*Seleccionado independientemente*”: El término “seleccionado independientemente” se usa en el presente documento para indicar que los grupos R pueden ser idénticos o diferentes.
- 30 “*Irritante*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “irritante” es un material que actúa localmente sobre la piel para inducir, basándose en la concentración de irritante, hiperemia, inflamación y desecación. Los agentes irritantes incluyen, pero no se limitan a, alcohol, alcoholes de amoniaco aromáticos, tintura de benzoína, alcanfor con *Capsicum*, y extractos de alquitrán de hulla. En algunas realizaciones, el irritante es un rubefaciente.
- 35 “*Compuesto de isoprenilo*”: Tal como se usa en el presente documento, un “compuesto de isoprenilo” es un compuesto de molécula pequeña que está estructuralmente relacionado con N-acetil-S-farnesil-L-cisteína (AFC) y tiene la estructura tal como se define en la reivindicación 1.
- 40 “*Modular*”: El término “modular” se refiere a un cambio en un parámetro (por ejemplo, un cambio en una interacción de unión o una actividad, etc.). La modulación puede referirse a un aumento o una disminución en el parámetro (por ejemplo, un aumento o disminución en la unión, un aumento o disminución en la actividad, etc.).
- 45 “*Modulador*”: El término “modulador” se refiere a un agente que altera el nivel y/o la actividad de su diana en una ruta inflamatoria. En algunas realizaciones, un modulador altera la interacción entre una proteína en una ruta inflamatoria y una o más de otras entidades. En algunas realizaciones, un modulador altera la interacción entre un modulador altera la interacción entre una proteína en una ruta inflamatoria y un sustrato. La determinación de si un agente es un modulador puede realizarse directa o indirectamente. La determinación de si un agente modula una interacción puede realizarse directamente, por ejemplo, usando un ensayo que detecta la interacción entre una proteína en una ruta inflamatoria y un sustrato. La determinación de si un agente modula una interacción puede realizarse con una técnica que detecta indirectamente la modulación, por ejemplo, una técnica que detecta una actividad biológica que es posterior a, y depende de, la interacción proteína-sustrato. En determinadas realizaciones, las rutas inflamatorias están mediadas por proteína G (por ejemplo, mediadas por receptor purinérgico). En determinadas realizaciones, las rutas inflamatorias no están mediadas por proteína G (por ejemplo, mediadas por PPAR, mediadas por receptor de tipo Toll y mediadas por receptor de TNF-alfa).
- 50 “*Agente hidratante*”: Tal como se usa en el presente documento un “agente hidratante” es una sustancia que añade o restaura humedad en la piel. Los ejemplos representativos de agentes hidratantes o humectantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, sin limitación, acetamida-monoetanolamina-urazol, aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera), alantoína, guanidina, ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo sal de amonio y sal de alquil-amonio cuaternario), ácido hialurónico, lactamida-monoetanolamina, polietilenglicoles, alcoholes polihidroxilados (por ejemplo, sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares), azúcares y almidones, derivados de azúcar y almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada), y cualquier combinación de los mismos.
- 55 “*Agentes antiinflamatorios no esteroideos*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agentes antiinflamatorios no esteroideos” se refiere a un gran grupo de agentes que tienen una acción de tipo aspirina, incluyendo paracetamol, Advil.RTM, Aleve.RTM, ibuprofeno, naproxeno sódico y Tylenol.RTM. Los ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios no esteroideos que pueden usarse en el contexto de la presente invención

incluyen, sin limitación, derivados de ácido acético (por ejemplo, acemetacina, clindanaco, diclofenaco, felbinaco, fenclofenaco, fentiazaco, furofenaco, indometacina, isoxepaco, ketorolaco, oxepinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), benorilato, diflunisal, disalcida, fenamatos (por ejemplo, ácidos flufenámico, meclofenámico, mefenámico, niflumico y tolfenámico), fendosal, compuestos de tipo oxicam (por ejemplo, CP-14,304, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), derivados de ácido proiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, tiaprofenico y tiroxaprofeno), pirazoles (por ejemplo, azapropazona, feprazona, oxifenbutazona, fenilbutazona y trimetazona), safaprina, aspirina, trilisato.

“Potenciador de la penetración” y “potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptable”: El término “potenciador de la penetración” y “potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento es un agente no tóxico que mejora la biodisponibilidad de una composición tópica. En algunas realizaciones, se sabe que un potenciador de la penetración acelera el suministro de una sustancia a través de la piel (por ejemplo, alterando la función de barrera de la piel sin poner en peligro sus efectos de barrera sobre microorganismos y toxinas). Normalmente, un potenciador de la penetración se selecciona para no ser tóxico para la piel del receptor previsto (por ejemplo, ser humano). Un potenciador de la penetración también es de manera deseable compatible con cualquier agente farmacéuticamente activo con el que se administra. Los potenciadores de la penetración representativos incluyen, por ejemplo, y sin limitación, agentes tales como azacicloheptan-2-onas sustituidas en 1 (por ejemplo, 1-n-dodecilcicloazacicloheptan-2-ona, disponible con la marca Azone.RTM. de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), disolventes apróticos dipolares (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida (“DMA”), decilmetilsulfóxido (“C₁₀ MSO”), dimetilformamida (“DMF”), dimetilsulfóxido (“DMSO”) y N-metil-2-pirrolidona (“NMP”)), fosfolípidos (por ejemplo, alantoína, alcoholes de ácidos grasos, lecitina, alcoholes incluyendo glicerol tales como monolaurato de polietilenglicol (“PGML”), monolaurato de glicerol (“GML”), urazol, y similares). El potenciador de la penetración también puede ser un aceite vegetal, tal como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, y aceite de oliva. Pueden encontrarse generalmente potenciadores de la penetración adicionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed. (Gennaro, A. R., *et al.*, eds.) Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia (2000), que se incorpora en el presente documento como referencia.

“Agente de ajuste del pH”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de ajuste del pH” tal como se usa en el presente documento es un agente que confiere características de pH adecuadas a composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, un pH sustancialmente neutro), cuyo pH depende del uso específico de la composición. En algunas realizaciones, como el pH de la piel es de 5,5, puede ser deseable formular composiciones para su aplicación tópica a la piel (para evitar irritación) que tengan un valor de pH en un intervalo de desde aproximadamente 4,0 hasta aproximadamente 7,0, o en un intervalo de entre aproximadamente 5,0 y 6,0, o aproximadamente 5,5, o sustancialmente 5,5. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, uno o más ácidos adípicos, tampones, ácidos cítricos, hidróxidos de calcio, glicinas, metasilicatos de aluminio y magnesio, o combinaciones de los mismos.

“Sal farmacéuticamente aceptable”: El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y corresponden a una razón de riesgo/beneficio razonable. En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977; incorporado en el presente documento como referencia. Tales sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o por separado (por ejemplo, haciendo reaccionar la funcionalidad de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado). Alternativa o adicionalmente, pueden formarse sales durante la formulación de un compuesto. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, son sales de un grupo amino formadas 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 tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hennisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, 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 sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)-sulfonato, y arilsulfonato.

“Conservante”: Tal como se usa en el presente documento, el término “conservante” tiene su significado entendido en la técnica y se refiere a un agente que protege frente a modificaciones químicas no deseadas de uno o más componentes en una composición (por ejemplo, protección frente a una modificación química no deseada de un principio activo). Los conservantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen,

pero no se limitan a, uno o más alcanoles, EDTA de disodio, sales de EDTA, conjugados de EDTA y ácido graso, isotioazolinona, parabenos tales como metilparabeno y propilparabeno, polipropilenglicoles, sorbatos, derivados de urea tales como diazolidinil-urea, o combinaciones de los mismos.

5 “*Propelente*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “propelente” se refiere a un agente que impulsa la administración de una composición, por ejemplo, en una forma vaporizada, nebulizada en aerosol, o de pulverización. Los propelentes se usan con frecuencia en inhaladores de dosis medida para el tratamiento de asma y otros trastornos respiratorios y para tratamientos sistémicos tales como insulina para diabetes. Los propelentes también se usan, por ejemplo, en inhaladores nasales para el tratamiento de rinitis alérgica, pulverizaciones tópicas, pulverizaciones orales, y otras aplicaciones de aerosol. Un ejemplo de tales propelentes, sin limitación, son los propelentes farmacéuticos Dymel.RTM. fabricados por DuPont™ (Wilmington, DE).

10 “*Protector*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “protector” se refiere a un agente que aísla la superficie expuesta de la piel u otra membrana frente a estímulos perjudiciales o molestos. Los protectores a modo de ejemplo incluyen polvos para espolvorear, adsorbentes, agentes protectores mecánicos, y escayolas. Los protectores mecánicos son generalmente o bien colodiones o escayolas, e incluyen, por ejemplo, gel de hidróxido de aluminio, colodión, dimeticona, gasa de petrolato, película de gelatina absorbible, esponja de gelatina absorbible, gelatina de zinc, caolín, lanolina, lanolina anhidra, aceite mineral, emulsión de aceite mineral, aceite mineral ligero, aceite de oliva, aceite de cacahuete, petrolato, siliconas, hidrocoloides y similares. En algunas realizaciones, un protector incluye una película continua, adherente, que puede ser flexible o semirrígida dependiendo de los materiales y las formulaciones así como de la manera en la que se aplican. En algunas realizaciones, un “protector” puede ser un “demulcente” tal como se describe en el presente documento.

15 “*Racémico*”: Tal como se usa en el presente documento, una mezcla racémica significa aproximadamente el 50% de un enantiómero y aproximadamente el 50% de su enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales en una molécula. Los compuestos de la presente invención pueden abarcar mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, y racémicas.

20 “*Rubefaciente*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “rubefaciente” es un agente que induce hiperemia, en el que hiperemia significa una cantidad aumentada de sangre en un órgano o parte del organismo. La rubefacción, que se induce por rubefacientes, resulta de la circulación aumentada a una zona lesionada y está acompañada por una sensación de comodidad, calor, picor e hiperestesia.

25 “*Esclerosante*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “esclerosante” es un agente (por ejemplo, irritante químico) que se inyecta en una vena en escleroterapia. Los esclerosantes a modo de ejemplo incluyen lauril éter 9 y oleato de etanolamina, morruato de sodio, tetradecilsulfato de sodio.

30 “*Irritante de la piel*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “irritante de la piel” se refiere a un compuesto que, cuando se aplica a la piel o equivalentes de la piel, provoca una respuesta celular caracterizada por la expresión de un “gen sensible a irritantes”. Los ejemplos de irritantes de la piel conocidos incluyen, pero no se limitan a, dodecilsulfato de sodio (“SDS”), calcipotriol, y ácido trans-retinoico. También se pretende que el término “irritante de la piel” abarque irritantes no conocidos o sospechados, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos contenidos en algunos productos farmacéuticos, cosméticos y de consumo.

35 “*Molécula pequeña*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “molécula pequeña” se refiere a un compuesto orgánico o bien sintetizado en el laboratorio o bien encontrado en la naturaleza. Normalmente, una molécula pequeña se caracteriza porque contiene varios enlaces carbono-carbono, y tiene un peso molecular de menos de 1500, aunque no se pretende que esta caracterización sea limitativa para los fines de la presente invención. Los ejemplos de “moléculas pequeñas” que se producen en la naturaleza incluyen, pero no se limitan a, taxol, dinemicina, y rapamicina. Los ejemplos de “moléculas pequeñas” que se sintetizan en el laboratorio incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la invención incorporados en el presente documento.

40 “*Agente solubilizante*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente solubilizante” son aquellas sustancias que permiten disolver solutos. Los ejemplos representativos de agentes solubilizantes que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, solubilizadores de formación de complejos (por ejemplo, ácido cítrico, etilendiamina-tetraacetato, meta-fosfato de sodio, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, dietilamonio-orto-benzoato, etc.), n-óxidos de n-alquil-amina, solubilizadores de formación de micelas (por ejemplo, TWEEN.RTM, incluyendo TWEEN 80.RTM), disolventes orgánicos (por ejemplo, acetona, fosfolípidos y ciclodextrinas), polioxámeros, n-alquil éteres de polioxietileno, y éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.

45 “*Agente antiinflamatorio esteroideo*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “agente antiinflamatorio esteroideo”, se refiere a uno cualquiera de los numerosos compuestos que contienen un sistema de 17 carbonos y 4 anillos e incluye los esteroides, diversas hormonas (como esteroides anabólicos), y glicósidos. Los ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen, sin limitación, corticosteroides tales como alfa-metil-dexametasona, amcinafel, amcinafida, dipropionatos de beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clescinolona, valerato de

5 clobetasol, clocortelona, cortisona, cortodoxona, desónido, acetato de desoxicorticosterona, desoximetasona, dexametasona, fosfato de dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, diacetato de difluorasona, diacetato de diflurosona, diflurprednato, fluadrenolona, flucetónido, acetónido de fluclorolona, fluclorónido, ésteres butílicos de flucortina, fludrocortisona, fludrocortisona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, flunisolida, fluocinónido, fluocortolona, fluorometalona, acetónido de fluocinolona, fluperolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), fluprednisolona, acetónido de fluradrenolona, fluradrenolona, flurandrenolona, halcinónido, hidrocortamato, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, acetónido de triamicinolona, triamicinolona, y combinaciones de los mismos.

10 *“Estable”*: Tal como se usa en el presente documento, el término “estable” se refiere preferiblemente al estado de mantener la integridad de un compuesto a lo largo de un periodo de tiempo (por ejemplo, durante la fabricación y/o el almacenamiento).

15 *“Sustancialmente libre de”*: Tal como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de”, cuando se usa para describir un material o compuesto, significa que el material o compuesto carece de una cantidad significativa o detectable de una sustancia designada. En algunas realizaciones, la sustancia designada está presente a un nivel de no más de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4% o 5% (p/p o v/v) del material o compuesto.

20 *“Surfactantes”*: Tal como se usa en el presente documento, el término “surfactante” es una sustancia tensioactiva, tal como un detergente. Los surfactantes adecuados para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, sarcosinatos, glutamatos, alquilsulfatos de sodio, alquilsulfatos de amonio, alquil éter sulfatos de sodio, alquil éter sulfatos de amonio, lauril éter n-sulfatos de amonio, lauril éter n-sulfatos de sodio, isotionatos, gliceril éter sulfonatos, sulfosuccinatos y combinaciones de los mismos. Más particularmente, un surfactante aniónico se selecciona del grupo que consiste en lauroilsarcosinato de sodio, lauroilglutamato de monosodio, alquilsulfatos de sodio, alquilsulfatos de amonio, alquil éter sulfatos de sodio, alquil éter sulfatos de amonio, y combinaciones de los mismos.

25 *“Agente protector solar”*: Tal como se usa en el presente documento, un “agente protector solar” se refiere a un agente que, cuando se aplica de manera tópica, absorbe o refleja parte de la radiación ultravioleta del Sol sobre la piel expuesta a luz solar, y por tanto ayuda a proteger frente a quemaduras solares. En algunas realizaciones, un agente protector solar absorbido en la piel puede conducir a un aumento en las especies reactivas de oxígeno. Los ejemplos representativos de agentes protectores solares que pueden usarse en la presente invención incluyen, sin limitación, ácido p-aminobenzoico y sus sales y derivados del mismo (ácido p-dimetilaminobenzoico; ésteres de etilo, glicerilo e isobutilo); antranilatos (es decir, o-amino-benzoatos; ésteres de bencilo, ciclohexenilo, linalilo, mentilo, metilo, fenilo, feniletilo, y terpinilo); benzofenonas (es decir, benzofenonas sustituidas con hidroxilo o metoxilo tales como benzoresorcinol, butilmetoxidibenzoilmetano, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, etocrileno, 4-isopropildibenzoilmetano, dioxibenzona, 3-4'-metilbenciliden-boman-2-ona, octabenzona, octocrileno, oxibenceno, sulisobenzona, y 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona); 6-propil-piperonil éter de butil-carbotol; derivados de ácido cinámico (alfa-fenil-cinamonitrilo; piruvato de butil-cinamoilo; ésteres de bencilo y metilo); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, arilbenzotiazoles, metil-naftoxazol, y fenil-benzoxazol); dibencilacetona; derivados de ácido dihidroxicinámico (metilaceto-umbeliferona, metilumbeliferona, umbeliferona); ácido di-hidroxinaftoico y sus sales; hidrocarburos (difenilbutadieno y estilbeno); hidroquinona; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (3-fenilo, 7-hidroxilo, y 7-metilo); naftolsulfonatos (sales de sodio de ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y de 2-naftol-6,8-disulfónico); sales de quinina (bisulfato, cloruro, oleato, sulfato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina y 2-fenilquinolina); salicilatos (ésteres de amilo, bencilo, di-propilenglicol, glicerilo, mentilo, octilo, y fenilo); ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetil éter); derivados de ácido trihidroxi-cinámico (dafnetina, dafnina, esculetina, esculina, metilesculetina; y los glucósidos); y ácidos úrico y violúrico; y combinaciones de los mismos.

30 *“Espesantes”*: Tal como se usa en el presente documento, el término “espesante” se refiere a agentes que hacen que una composición tenga una consistencia más densa o viscosa. Los espesantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, polímeros no iónicos solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa (disponible comercialmente con la marca Natrosol.RTM 250 ó 350), polímeros catiónicos solubles en agua tales como Polyquat 37 (disponible comercialmente con la marca Synthalen.RTM CN), alcoholes grasos, ácidos grasos, polímeros aniónicos, y sus sales alcalinas y mezclas de los mismos.

35 *“Tratar”, “que trata”, y “tratamiento”*: Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, contemplan una acción que se produce mientras un paciente padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o estado especificado, que retrasa la aparición de y/o reduce la frecuencia o intensidad de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno o estado. Por tanto, “tratar”, “que trata”, y “tratamiento” se refieren a cualquier tipo de tratamiento que confiere un beneficio para un sujeto aquejado de una enfermedad, trastorno o estado, incluyendo mejora en el estado del sujeto (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, trastorno o estado, prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, trastorno o estado, etc.

Forma de dosificación unitaria: La expresión “forma de dosificación unitaria” tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente diferenciada de una formulación proporcionada apropiada para tratar al sujeto. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de la formulación proporcionada lo decidirá el médico encargado dentro del alcance de criterio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular puede depender de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la intensidad del trastorno; la actividad del agente activo específico empleado; la formulación específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el momento de la administración, y la tasa de excreción del agente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos y/o terapias adicionales usados en combinación o de manera coincidente con compuesto(s) específico(s) emplead(s), y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria contiene una cantidad de un agente terapéuticamente activo apropiada para su uso en un régimen terapéutico (es decir, en un régimen que suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente). En algunas realizaciones, puede considerarse que una forma de dosificación unitaria de este tipo contiene una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un agente aunque no se espere que una única dosis sea eficaz.

“*Vitamina*”: Tal como se usa en el presente documento, el término “vitamina” se refiere a cualquiera de diversas sustancias orgánicas esenciales en cantidades minúsculas para la nutrición de la mayoría de los animales que actúan especialmente como coenzimas y precursores de coenzimas en la regulación de procesos metabólicos. Los ejemplos no limitativos de vitaminas que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen vitamina A y sus análogos y derivados: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, iso-tretinoína (conocidos colectivamente como retinoides), vitamina E (tocoferol y sus derivados), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), vitamina B3 (niacinamida y sus derivados), alfa-hidroxiácidos (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y beta-hidroxiácidos (tales como ácido salicílico y similares).

Breve descripción del dibujo

La figura 1 es una tabla que representa la inhibición en % determinada a partir de un ensayo de edema, un ensayo de eritema, y un ensayo de mieloperoxidasa (“MPO”) para el compuesto A, compuesto B, compuesto C, compuesto D, compuesto E, compuesto F, compuesto G y AFC.

La figura 2 es una tabla que representa resultados de DE_{50} ($\mu\text{g/ml}$ por oreja) obtenidos para AFC, compuesto A y compuesto B usando un ensayo de edema, un ensayo de eritema, y ensayo de mieloperoxidasa (“MPO”), tal como se describe a continuación.

La figura 3 es una tabla que resume los rangos de actividad determinados a partir de un ensayo de actividad de MPO para compuestos a modo de ejemplo en la tabla 1.

La figura 4 es un gráfico de barras que representa resultados de DE_{50} ($\mu\text{g/oreja}$) obtenidos para el compuesto A, que demuestran que la administración de compuesto A a niveles de dosificación del 0,25%, el 0,50% y el 1,0% da como resultado una inhibición de los niveles de TNF- α (panel de la figura 4A) e IL-1 β (panel de la figura 4B), tal como se determina usando un modelo de inflamación de oreja de ratón de TPA.

La figura 5 representa un gráfico de barras que representa niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para el compuesto A en presencia (panel de la figura 5A) y ausencia (panel de la figura 5B) que demuestran una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por TLR4 de LPS, tal como se determina usando cultivos de línea de células endoteliales microvasculares humanas 1 (HMEC-1).

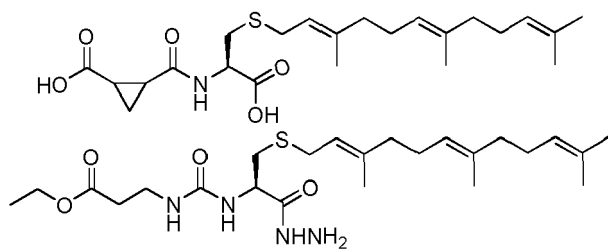
La figura 6 son gráficos de barras que representan niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para el compuesto A en presencia (panel de la figura 6A) y ausencia (panel de la figura 6B) de ATP- γ S, que demuestran una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por receptor purinérgico de ATP- γ S, tal como se determina usando cultivos de línea de células endoteliales microvasculares humanas 1 (HMEC-1).

La figura 7 son gráficos de barras que representan niveles de MCP-1 (pg/ml) obtenidos para el compuesto A en presencia (panel de la figura 7A) y ausencia (panel de la figura 7B) de ATP- γ S, que demuestran una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por receptor purinérgico de ATP- γ S, tal como se determina usando cultivos de línea de células endoteliales microvasculares humanas 1 (HMEC-1).

La figura 8 es un gráfico de barras que representa niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para el compuesto A, que demuestran una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por TPA, tal como se determina usando cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK).

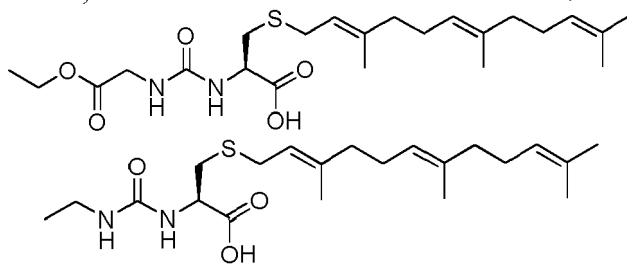
La figura 9 es un gráfico que representa niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para AFC, compuesto A y compuesto B, que demuestran una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por TNF-alfa, tal como se determina usando cultivos de células endoteliales de vena umbilical humanas (HUVEC).

La figura 10 es un protocolo de tratamiento para administrar compuesto B en un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c.



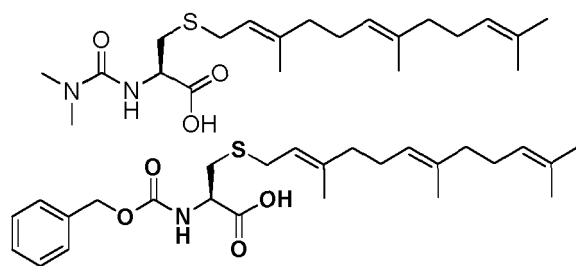
I;

J;



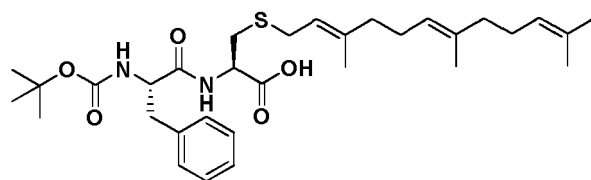
K;

L;



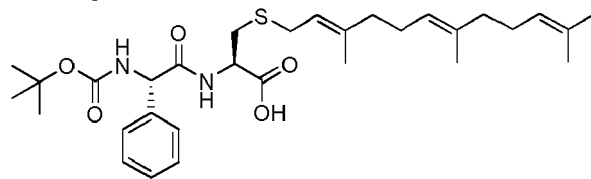
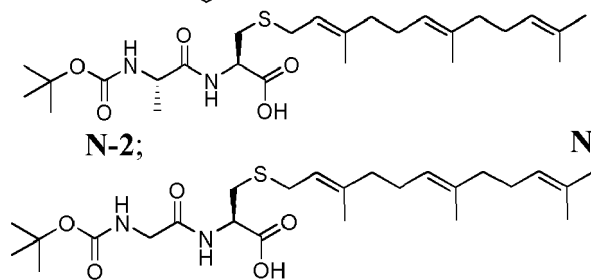
M;

N-1;



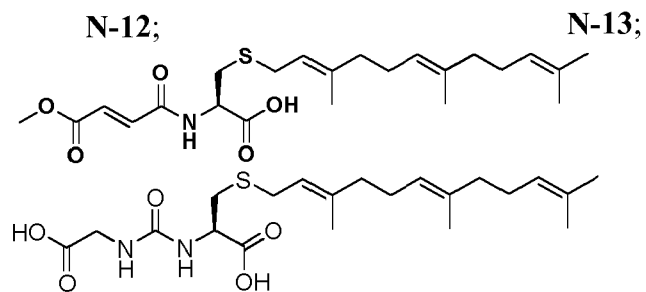
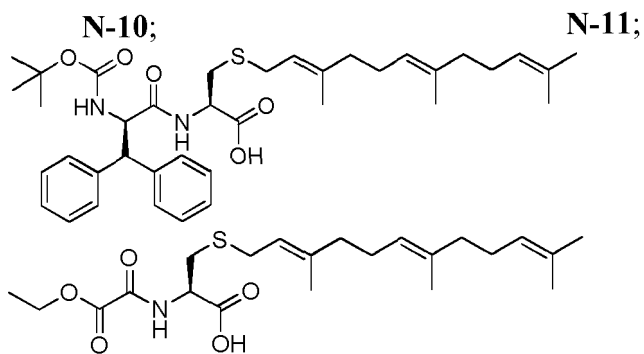
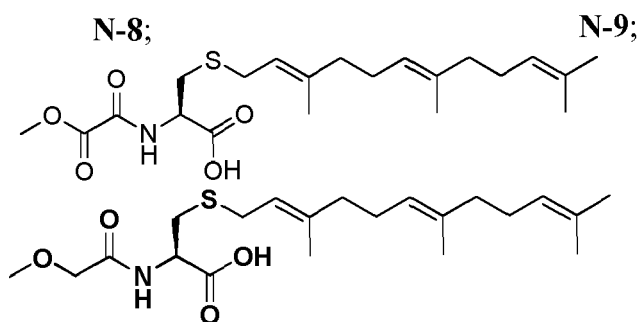
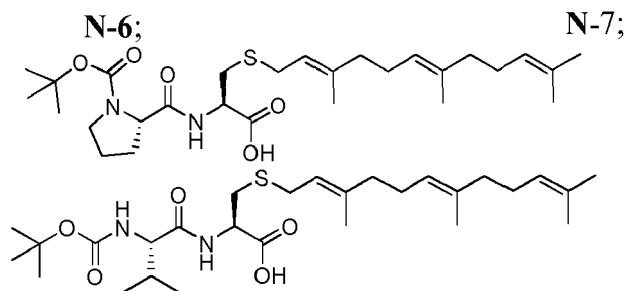
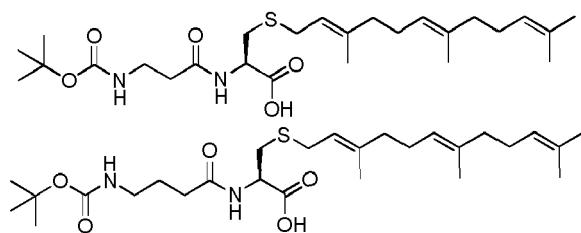
N-2;

N-3;



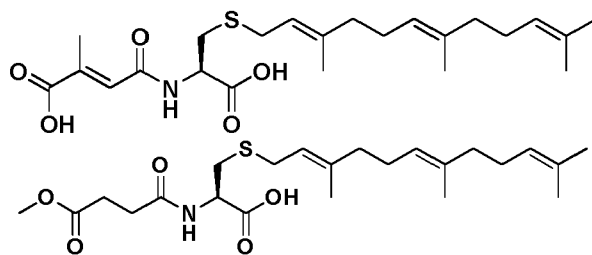
N-4;

N-5;



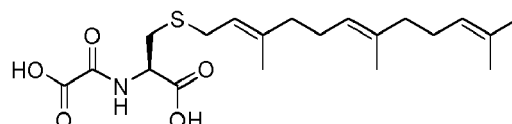
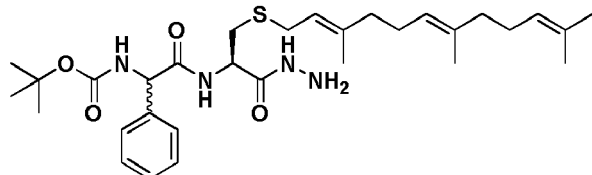
N-14;

N-15;



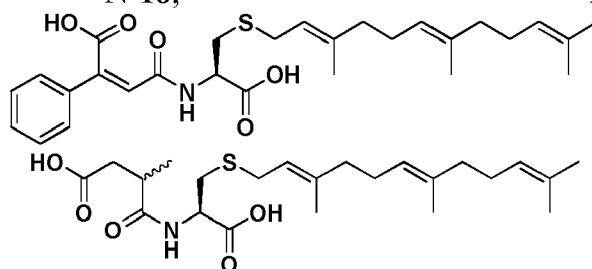
N-16;

N-17;



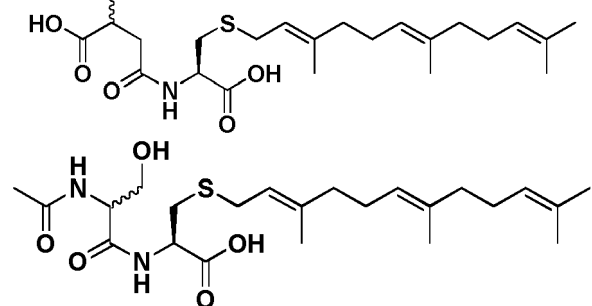
N-18;

N-19;



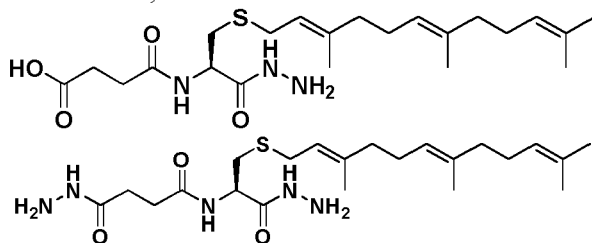
N-20;

N-21;



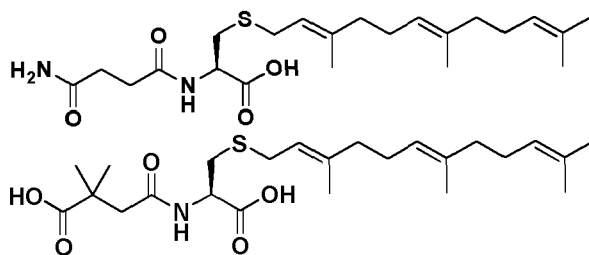
N-22;

N-23;



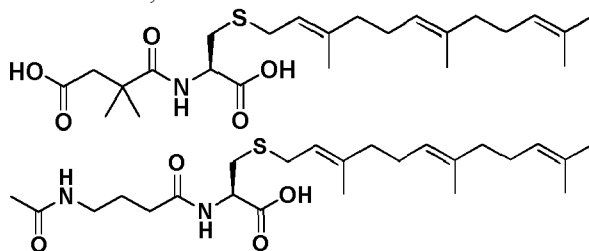
N-24;

N-25;



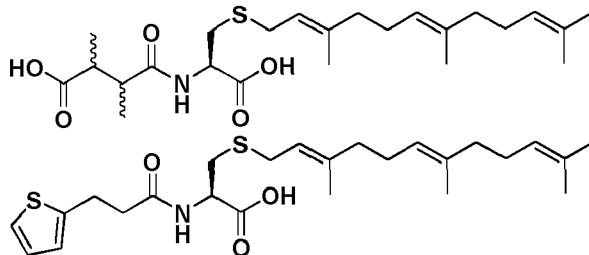
N-26;

N-27;



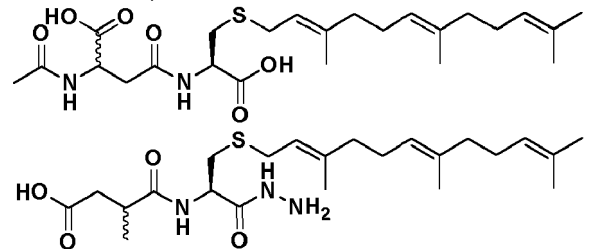
N-28;

N-29;



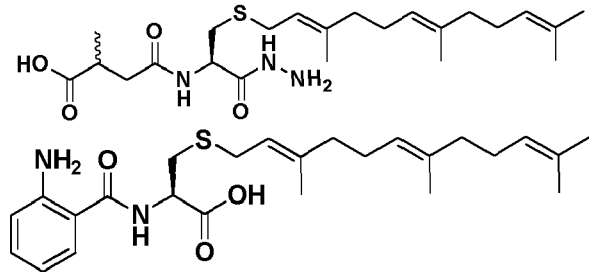
N-30;

N-31;



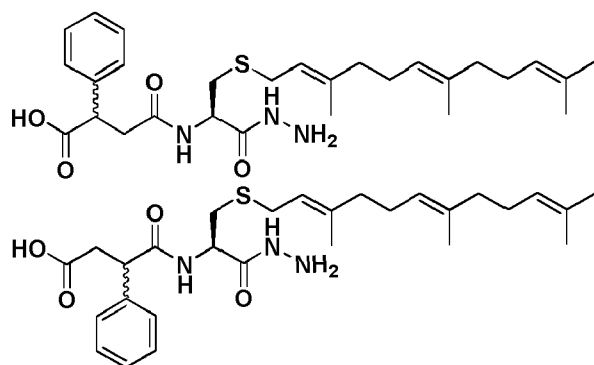
N-32;

N-33;



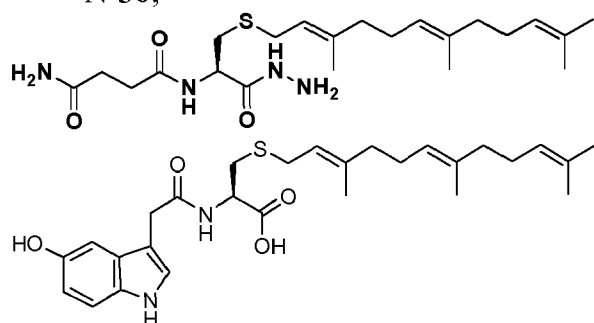
N-34;

N-35;



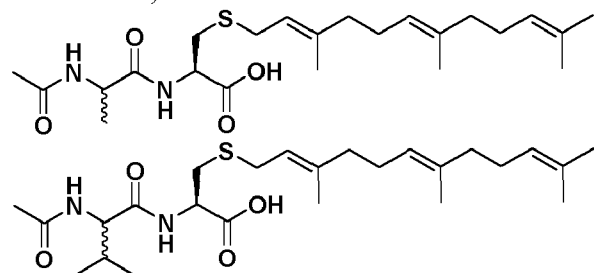
N-36;

N-37;



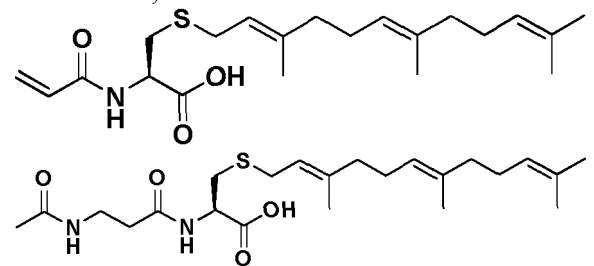
N-38;

N-39;



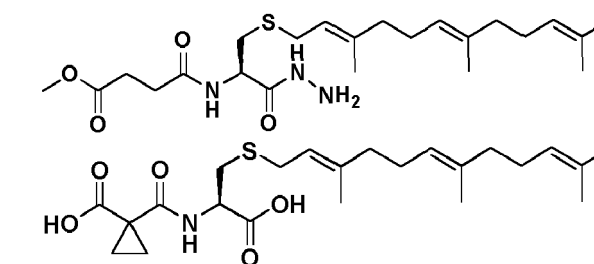
N-40;

N-41;



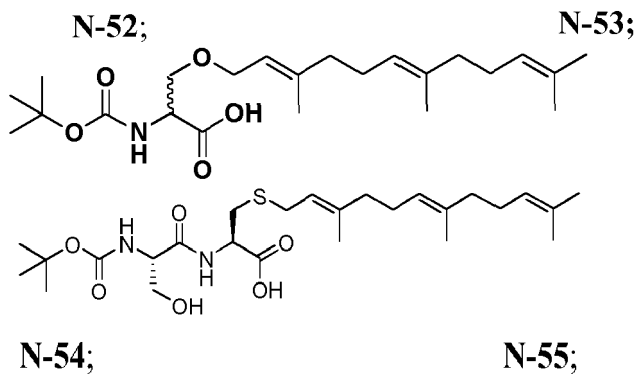
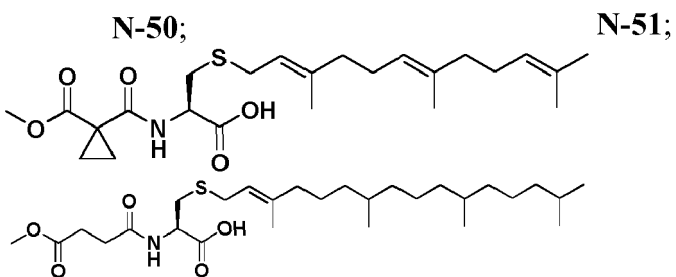
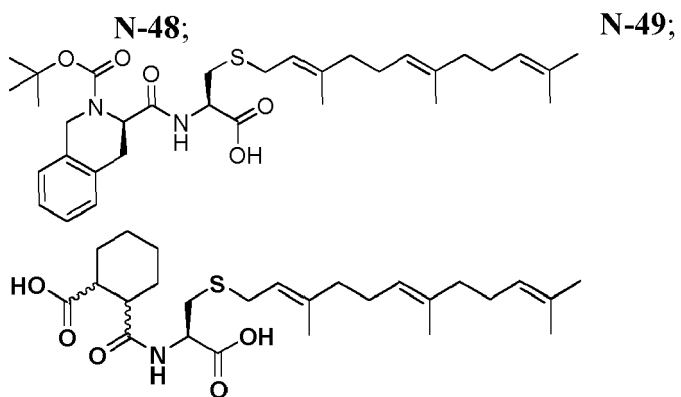
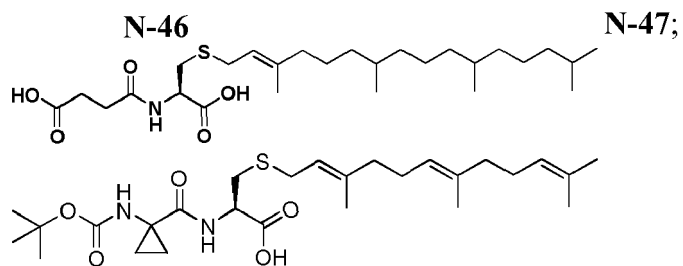
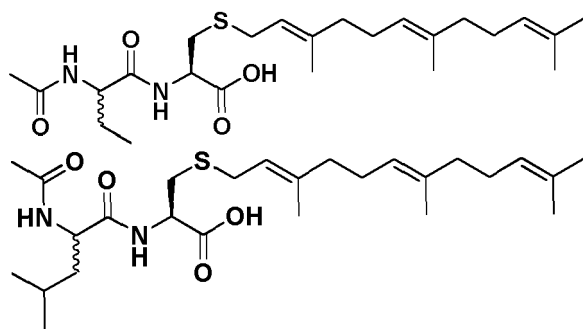
N-42;

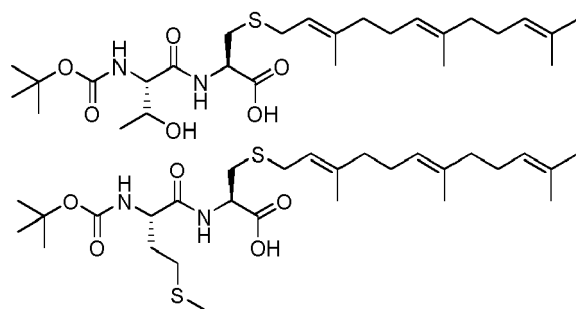
N-43;



N-44;

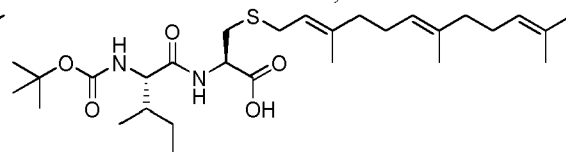
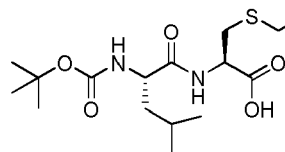
N-45;





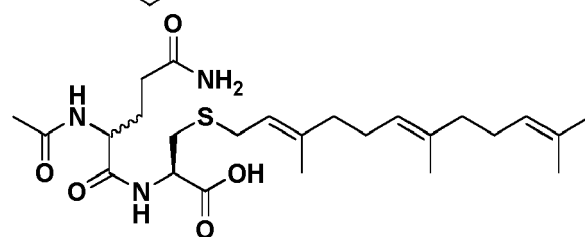
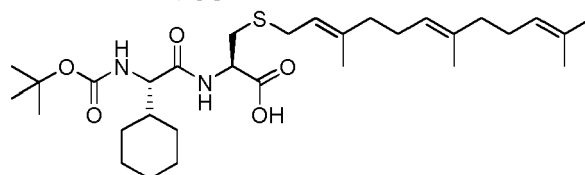
N-56;

N-57;



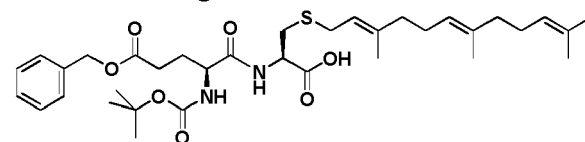
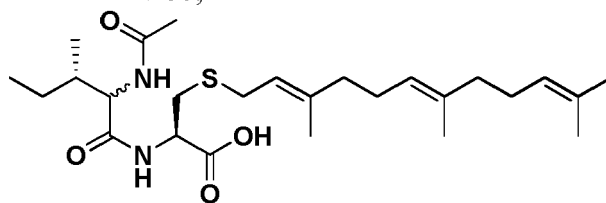
N-58

N-59;



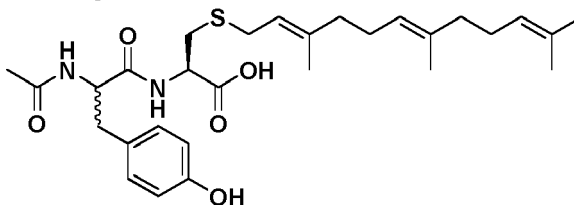
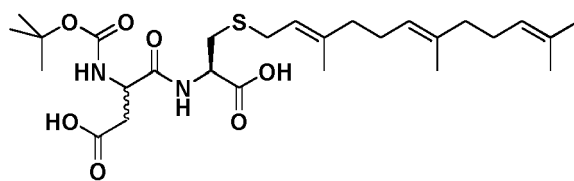
N-60;

N-61;



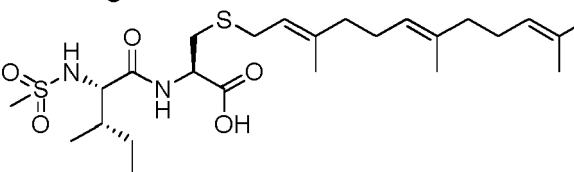
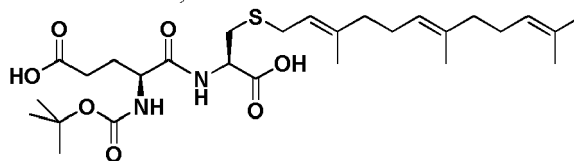
N-62;

N-63;



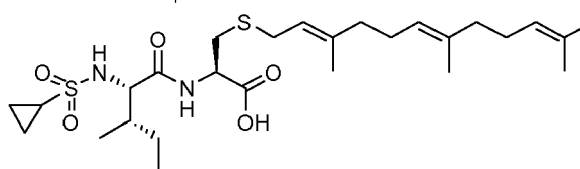
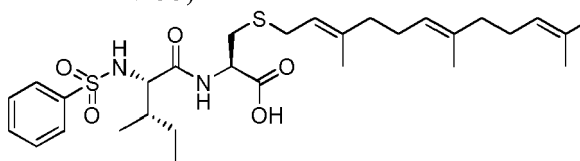
N-64;

N-65;



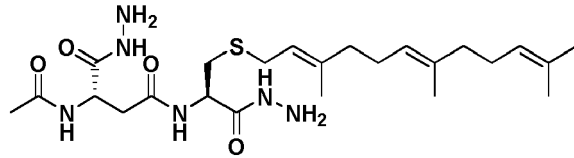
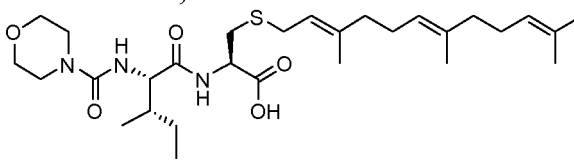
N-66;

N-67;



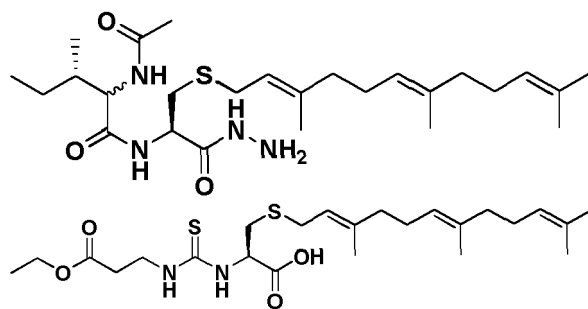
N-68;

N-69;



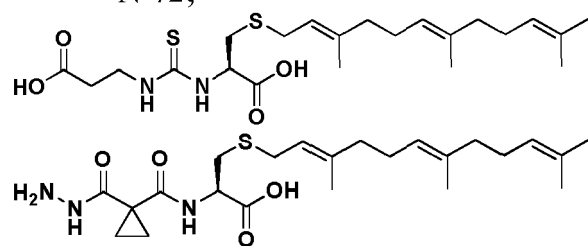
N-70;

N-71;



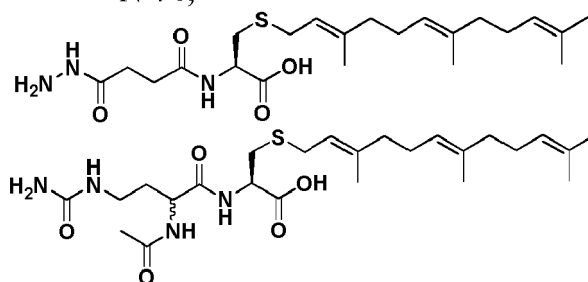
N-72;

N-73;



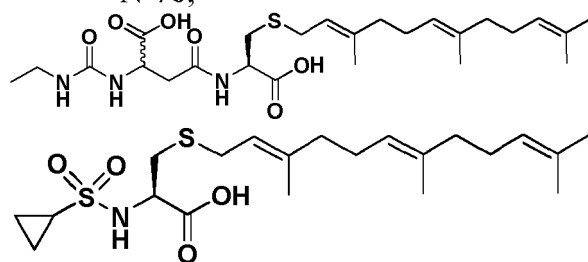
N-74;

N-75;



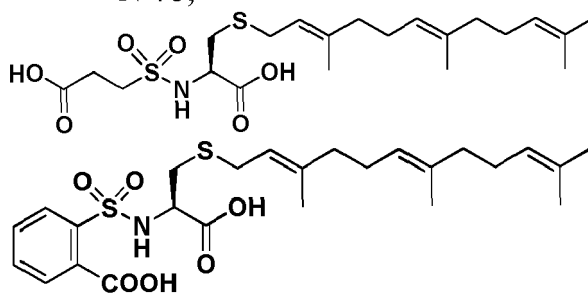
N-76;

N-77;



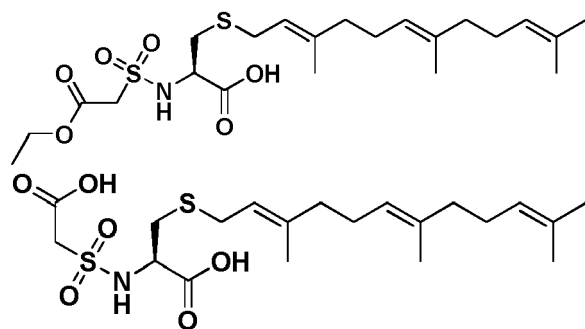
N-78;

N-79;



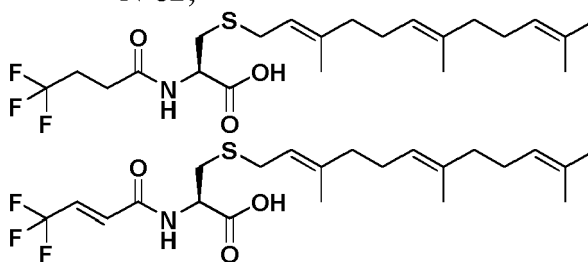
N-80;

N-81;



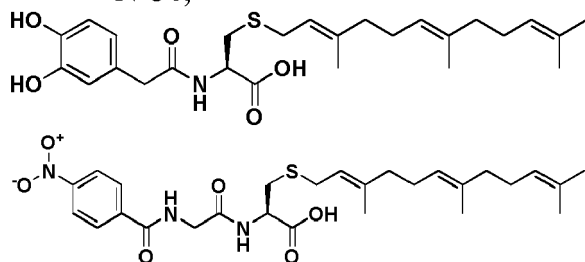
N-82;

N-83;



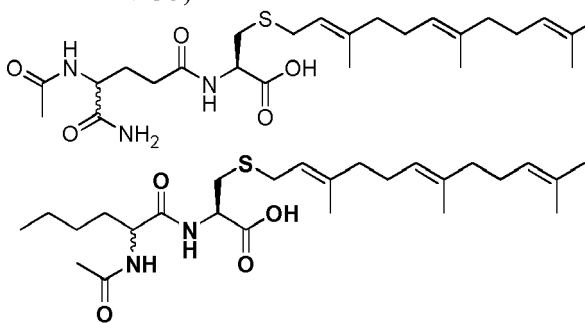
N-84;

N-85;



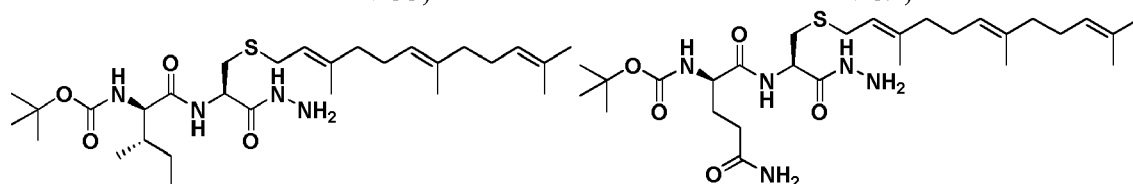
N-86;

N-87;



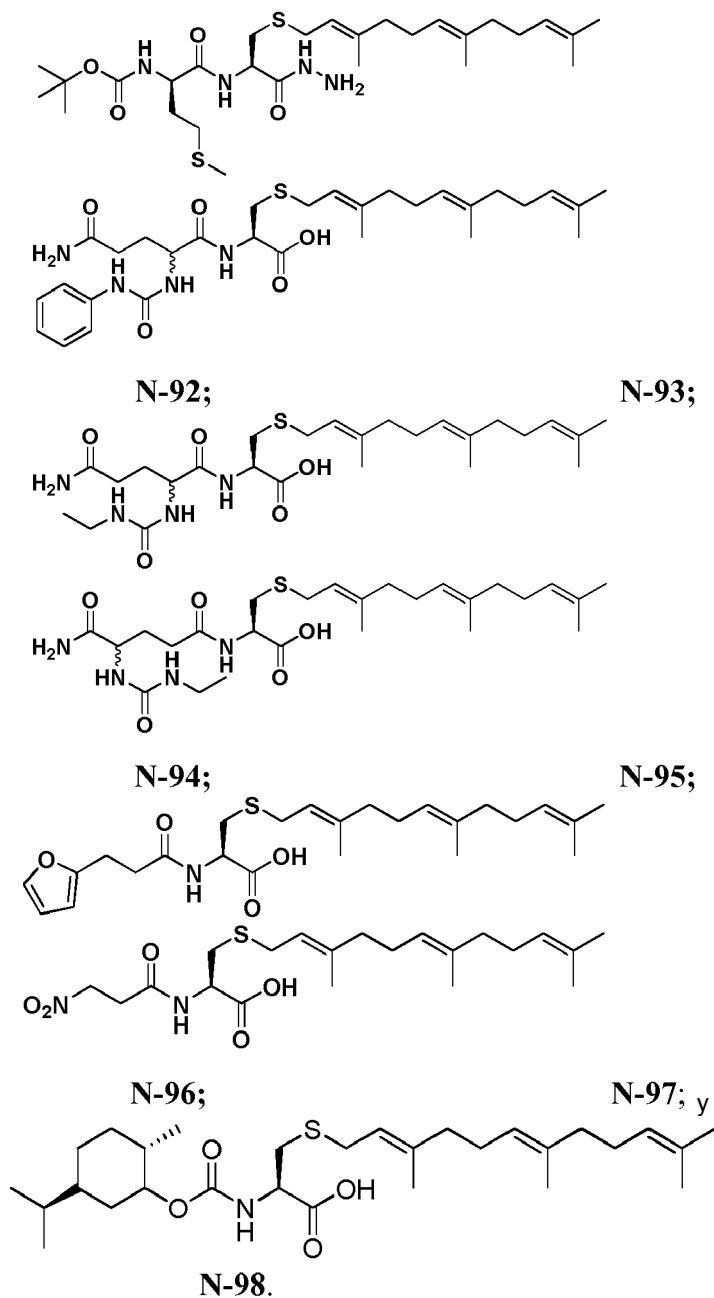
N-88;

N-89;



N-90;

N-91;



5

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

A menos que se mencione lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se mencione lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que sólo se diferencian en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente invención. En algunas realizaciones, el grupo R^1 de la fórmula definida en la reivindicación 1 comprende uno o más átomos de deuterio. Las mezclas de formas isoméricas pueden separarse y/o purificarse mediante técnicas tal como conocerá un experto en esta técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, cromatografía en columna.

15

20

Pueden proporcionarse compuestos según la reivindicación 1 según la presente invención en cualquiera de una variedad de formas útiles, por ejemplo como sales farmacéuticamente aceptables, como formas cristalinas particulares, etc. Tal como se describió anteriormente, la presente invención proporciona compuestos de isoprenilo

- relacionados en cuanto a la estructura a AFC. Al igual que AFC, en determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo se caracterizan por una capacidad para reducir la metilación de una proteína que tiene un motivo --CAAX carboxilo-terminal, en el que C=cisteína, A=cualquier aminoácido alifático, y X=cualquier aminoácido. (Véase Rando, patente estadounidense n.º 5.202.456). La reacción de metilación que se inhibe es parte de una serie de modificaciones postraduccionales que implican al motivo --CAAX. Estas modificaciones incluyen poliisoprenilación de la cisteína del motivo --CAAX (en el azufre), proteólisis de los tres aminoácidos carboxilo-terminales (--AAX) y metilación del grupo carboxilo de la cisteína.
- 5
- En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan una cascada de señalización de proteína G. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados alteran las interacciones entre proteínas de transducción de señales poliisopreniladas, tales como proteínas G y las dianas reguladoras de la proteína con las que interactúan, u otras proteínas de señalización intracelular. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan la respuesta inflamatoria. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben la inflamación y por tanto son antiinflamatorios. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados fomentan la inflamación y por tanto son proinflamatorios.
- 10
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas inducidas por rutas mediadas por proteína G (por ejemplo, receptores purinérgicos). En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben los niveles de mediadores proinflamatorios, tales como citocinas proinflamatorias. En realizaciones adicionales, los compuestos proporcionados inhiben los niveles de mediadores proinflamatorios, tales como citocinas proinflamatorias inducidas por rutas mediadas por proteína G.
- 15
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas inducidas por otras rutas de transducción de señales [por ejemplo, rutas que implican receptores de tipo Toll ("TLR") y receptores de TNF α]. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben los niveles de mediadores proinflamatorios, tales como citocinas proinflamatorias inducidas por otras rutas de transducción de señales [por ejemplo, rutas que implican receptores de tipo Toll ("TLR") y receptores de TNF α].
- 20
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben los niveles de mediadores proinflamatorios, tales como citocinas proinflamatorias que se inducen mediante productos químicos tales como TPA.
- 25
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan los niveles de mediadores inflamatorios tales como citocinas caracterizados usando un modelo de ratón de dermatitis atópica.
- 30
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben los niveles de mediadores proinflamatorios tales como citocinas proinflamatorias caracterizados usando un modelo de ratón de dermatitis atópica.
- 35
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan linfocitos T cooperadores con marcador CD3+. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados modulan la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores caracterizadas usando un modelo de ratón de psoriasis Stat3c. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores con marcador CD3+. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben la infiltración y acumulación de linfocitos T cooperadores caracterizadas usando un modelo de ratón de psoriasis Stat3c.
- 40
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben reacciones de metilesterificación mediante una isoprenil-S-isoprenil metiltransferasa ("ICMT") dependiente de S-adenosilmetionina asociada a membrana específica dando como resultado modificaciones de cisteína poliisoprenoide carboxilo-terminal de varios factores clave en la ruta de señalización de proteína G.
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados fomentan la inflamación y por tanto son proinflamatorios.
- 45
- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados inhiben el estallido oxidativo a partir de neutrófilos y por tanto son antioxidantes.
- 50
- En determinadas realizaciones, la actividad de compuestos proporcionados puede caracterizarse usando una variedad de ensayos *in vitro* o *in vivo*, que implican una variedad de modelos basados en células o basados en animales. Por ejemplo, a continuación se describen datos de cada uno de los ensayos a modo de ejemplo para: edema, eritema y/o inhibición de mieloperoxidasa; citocinas inflamatorias; modelo de ratón de psoriasis Stat3c; inhibición de reacciones de metilesterificación; e inhibición del estallido oxidativo.

Edema, eritema y/o inhibición de mieloperoxidasa (MPO)

La capacidad de compuestos proporcionados para modular respuestas inflamatorias puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos que evalúan el edema, eritema, y/o inhibición de mieloperoxidasa ("MPO") tal como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 79.

En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de edema de al menos aproximadamente el 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de edema de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70 u 80%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,2 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un ensayo de edema de al menos aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 veces inferior a la observada con AFC. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son proinflamatorios cuando muestran inhibición en porcentaje en un ensayo de edema de al menos aproximadamente (-)10, (-)20, (-)30, (-)40, (-)50, (-)55, (-)60, (-)65, (-)70, (-)75, (-)80, (-)85, (-)90 o (-)95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl.

En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de eritema de al menos aproximadamente el 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de eritema de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,2 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un ensayo de eritema de al menos aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 veces inferior a la observada con AFC. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son proinflamatorios cuando muestran inhibición en porcentaje en un ensayo de eritema de al menos aproximadamente (-)10, (-)20, (-)30, (-)40, (-)50, (-)55, (-)60, (-)65, (-)70, (-)75, (-)80, (-)85, (-)90 o (-)95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl.

En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente el 60, 70, 80, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70 u 80%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,2 mg/20 µl. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6 ó 6,5 veces inferior a la observada con AFC. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos proporcionados son proinflamatorios cuando muestran inhibición en porcentaje en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente (-)10, (-)20, (-)30, (-)40, (-)50, (-)55, (-)60, (-)65, (-)70, (-)75, (-)80, (-)85, (-)90 o (-)95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosis de 0,8 mg/20 µl.

Citocinas inflamatorias

La capacidad de compuestos proporcionados para modular respuestas inflamatorias puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos que miden los niveles de citocinas inflamatorias, por ejemplo, TNF- α , IL-1 β , IL-8/KC, o IL-6, que pueden determinarse usando modelos inflamatorios [por ejemplo, modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA tal como se describe en el ejemplo 80; modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TLR4 de LPS en líneas de células endoteliales microvasculares humanas ("HMEC-1") tal como se describe en el ejemplo 81; modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en líneas de células endoteliales microvasculares humanas ("HMEC-1") tal como se describe en el ejemplo 82; modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TPA en líneas celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales ("NHEK") tal como se describe en el ejemplo 83; modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TNF α en líneas de células endoteliales de vena umbilical humanas ("HUVEC") tal como se describe en el ejemplo 84; o un modelo de ratón de dermatitis atópica con la cola escamosa inducida por ovoalbúmina tal como se describe en el ejemplo 85].

(i) *Modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA*

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje de la liberación de citocina en un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosificación del 0,25%. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA de al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35 ó 0,40 µg de citocina/oreja de ratón, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosificación del 0,25%. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje de la liberación de citocina en un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80,

la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje de la liberación de citocina en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por ovoalbúmina, de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosificación del 0,50%. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por ovoalbúmina, de al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35 ó 0,40 µg de citocina/oreja de ratón, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosificación del 0,50%. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran una inhibición en porcentaje de la liberación de citocina en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por ovoalbúmina, de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 ó 95%, por ejemplo cuando se proporcionan a una dosificación del 1,00%. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por ovoalbúmina, de al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35 ó 0,40 µg de citocina/oreja de ratón, por ejemplo, cuando se proporcionan a una dosificación del 1,00%.

15 Modelo de ratón de psoriasis Stat3c

Por ejemplo, la capacidad de compuestos proporcionados para modular respuestas inflamatorias puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos que miden los niveles de células T cooperadoras CD3+, que pueden determinarse usando modelos de ratón, por ejemplo, un modelo de ratón de psoriasis Stat3c, tal como se describe en el ejemplo 86. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de la infiltración y acumulación de células T cooperadoras CD3+ cuando muestran una reducción en porcentaje del número de células T cooperadoras de al menos aproximadamente el 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100%, por ejemplo cuando se proporcionan a una concentración de al menos el 0,3%.

Inhibición de reacciones de metilesterificación

Por ejemplo, la capacidad de compuestos proporcionados para inhibir reacciones de metilesterificación mediante ICMT puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos que miden la reducción de acetil-farnesil-cisteína metilada, un sustrato de ICMT, tal como se describe por ejemplo en el ejemplo 87. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores de ICMT cuando muestran una reducción en porcentaje de acetil-farnesil-cisteína metilada, como sustrato de ICMT, de al menos aproximadamente el 30, 35, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100%, por ejemplo cuando se proporcionan a una concentración de 25 µM.

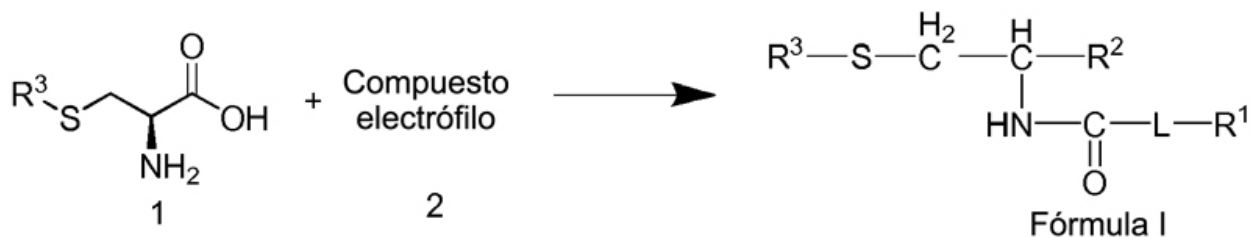
30 Inhibición del estallido oxidativo

Por ejemplo, la capacidad de compuestos proporcionados para inhibir el estallido oxidativo a partir de neutrófilos puede evaluarse, por ejemplo, usando ensayos que miden la reducción de la formación de superóxido, tal como se describe por ejemplo en el ejemplo 88. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se consideran inhibidores del estallido oxidativo a partir de neutrófilos cuando muestran una reducción en porcentaje de la formación de superóxido de al menos aproximadamente el 30, 35, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100%, por ejemplo cuando se proporcionan a una concentración de 25 µM.

2. Métodos de síntesis

La presente invención proporciona métodos de preparación de compuestos proporcionados en el presente documento. Tal como apreciará un experto en la técnica, los métodos de síntesis descritos en el presente documento pueden modificarse sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse diferentes materiales de partida y/o diferente reactivos en los métodos de síntesis de la invención.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un análogo de farnesil-cisteína sustituido en N con un ácido carboxílico terminal. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se preparan tal como se muestra en el siguiente esquema.

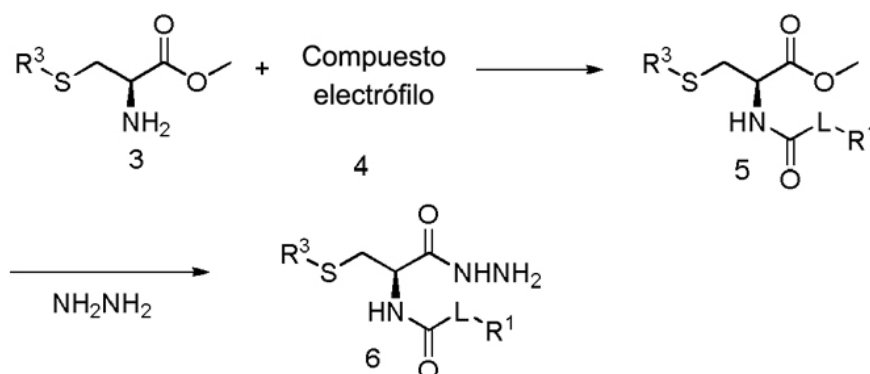


Para empezar, se hace reaccionar un compuesto adecuado 1 con un compuesto electrófilo adecuado 2. En determinadas realizaciones, el compuesto adecuado 1 es S-trans,trans-farnesil-L-cisteína. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un anhídrido. Los anhídridos a modo de ejemplo incluyen anhídrido succínico, anhídrido maleico, 3-metilendihidro-2,4-furandiona, anhídrido glutárico, anhídrido N-ftaloil-glutámico. En

determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un isocianato. En determinadas realizaciones, el isocianato es 3-isocianato-propionato de etilo. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un éster activado de un ácido. Los ésteres activados de un ácido a modo de ejemplo incluyen ácido maleámico, fumarato de mono-etilo y BOC-glutamina. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un cloruro de ácido. Los cloruros de ácido a modo de ejemplo incluyen cloruro de adipóilo, cloruro de maleilo y cloruro de sebacoílo, etc. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un cloruro de sulfonilo. Los cloruros de sulfonilo a modo de ejemplo incluyen cloruro de ciclopropanosulfonilo, 3-(clorosulfonil)propanoato de etilo, y 2-(clorosulfonil)benzoato de etilo, etc. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo 2 es un ácido activado. Los ácidos activados a modo de ejemplo incluyen un ácido que se ha tratado con un agente activante. Un experto en la técnica podrá identificar un agente activante apropiado a partir de agentes activantes a modo de ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, la lista tal como se define en el presente documento. La reacción se realiza normalmente en presencia de una base adecuada para formar un compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, la base es K_2CO_3 . La reacción se realiza normalmente en un disolvente adecuado. En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado es una mezcla de disolventes polares, apróticos. En determinadas realizaciones, tanto si se usan solos como parte de una mezcla, los disolventes polares, apróticos, incluyen DMF, DCM, NMP y THF.

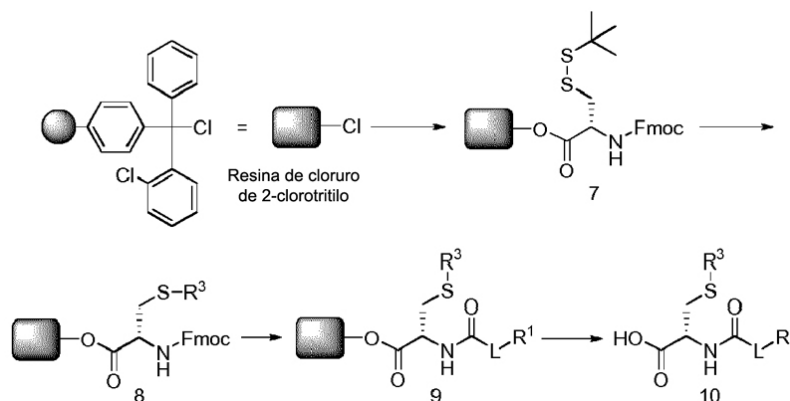
En el esquema y/o las etapas definidos anteriormente, los grupos R^1 , R^2 y R^3 de las diversas fórmulas son tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos a modo de ejemplo de la presente invención (por ejemplo, compuesto N-24, compuesto N-38, y compuesto N-34). En algunas realizaciones, determinados compuestos de la presente invención se preparan según el siguiente esquema.



Para empezar, se hace reaccionar un compuesto adecuado 3 con un compuesto electrófilo adecuado 4 para dar el compuesto 5. En determinadas realizaciones, el compuesto adecuado 3 es éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína. La reacción del compuesto 5 con hidrazina da como resultado el compuesto 6. En determinadas realizaciones, un disolvente adecuado incluye una mezcla de disolventes polares, apróticos. En determinadas realizaciones, tanto si se usan solos como parte de una mezcla, los disolventes polares, apróticos, incluyen, pero no se limitan a, DMF, DCM, NMP y THF.

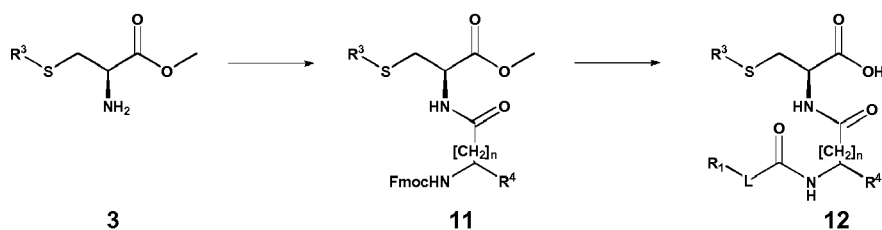
En algunas realizaciones, la presente invención da a conocer procedimientos para preparar compuestos a modo de ejemplo de la presente invención (por ejemplo, compuesto N-67, compuesto N-68, N-69 y compuesto N-70). En algunas realizaciones, determinados compuestos de la presente invención se preparan según el siguiente esquema.



Se acopla la resina de cloruro de 2-clorotritilo disponible comercialmente a Fmoc-Cys(SStBu)-OH. La eliminación reductora del grupo protector ditio-*tert*-butilo de 7 con ditiotreitilo va seguida por acoplamiento de la cadena lateral R^3

deseada al tiol libre, usando haluro de alquilo para proporcionar el producto intermedio 8. El grupo protector Fmoc se elimina normalmente con piperidina al 20%/DMF; seguido por acoplamiento de un ácido protegido con Fmoc apropiado con la amina libre resultante que se logra usando un agente activante. Un experto en la técnica podrá identificar un agente activante apropiado, que incluye, pero no se limita a, la lista tal como se define en el presente documento. El grupo protector Fmoc se elimina con piperidina al 20%/DMF. El acoplamiento de los reactivos protectores de N seleccionados con la amina libre resultante se realiza normalmente en presencia de una base adecuada para formar un compuesto de fórmula 9. En determinadas realizaciones, la base es K_2CO_3 . El análogo de prenilcisteína unido a polímero 10 se libera normalmente de la resina usando condiciones de escisión optimizadas [por ejemplo, agitar 3 x 1 minuto en disolución en CH_2Cl_2 de TFA al 1%].

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos a modo de ejemplo de la presente invención (por ejemplo, compuesto N-54, compuesto N-32, N-78 y compuesto N-77). En algunas realizaciones, determinados compuestos de la presente invención se preparan según el siguiente esquema.



Para empezar, se hace reaccionar un compuesto adecuado 3 con un aminoácido protegido con Fmoc adecuado para dar un producto acoplado 11. En determinadas realizaciones, el compuesto adecuado 3 es éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína. En determinadas realizaciones, el aminoácido adecuado es un α -aminoácido ($n=0$). En determinadas realizaciones, el aminoácido adecuado es un β -aminoácido ($n=1$). En determinadas realizaciones, el aminoácido adecuado es un γ -aminoácido ($n=2$). En determinadas realizaciones, el aminoácido adecuado es un δ -aminoácido ($n=3$). La desprotección del compuesto 11 va seguida por reacción con un electrófilo adecuado para proporcionar el compuesto 12. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo es un anhídrido. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo es un isocianato. En determinadas realizaciones, el isocianato es isocianato de etilo. En determinadas realizaciones, el compuesto electrófilo es un anhídrido, cloruro de ácido o ácido activado. Los anhídridos a modo de ejemplo incluyen anhídrido acético.

3. Composiciones y formulaciones

La presente invención proporciona composiciones que comprenden compuestos de isoprenilo tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas contienen componentes adicionales. En algunas realizaciones, todos de tales componentes adicionales son farmacéuticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, todos de tales componentes adicionales son cosméticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones cosméticas. En algunas realizaciones, todos de tales componentes adicionales son cosmeceúticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones cosmeceúticas.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas, cosméticas o cosmeceúticas de la presente invención comprenden un compuesto de isoprenilo, un componente inerte farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un portador) y opcionalmente un principio activo adicional. En determinadas realizaciones, el compuesto de isoprenilo es un compuesto tal como se define en la reivindicación 1. En general, uno o más compuestos de la presente invención pueden formularse para dar composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto proporcionado de la presente invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, incluyendo excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes, y similares, y aditivos, tales como agentes estabilizantes, conservantes, agentes solubilizantes, y tampones, según se desee. Los excipientes de formulación pueden incluir polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxilcelulosa, goma arábica, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio y citrato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen un portador cosméticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen un portador cosmeceúticamente aceptable.

Los portadores farmacéuticos tienen normalmente una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja como para hacer que sean adecuados para su administración al sujeto que está tratándose. Los portadores farmacéuticos mantienen adicionalmente la estabilidad y biodisponibilidad de un agente activo (por ejemplo, un compuesto de isoprenilo de la presente invención). Los portadores farmacéuticos pueden ser líquidos o sólidos y se seleccionan teniendo en cuenta la manera prevista de administración, para proporcionar el volumen deseado, consistencia, etc., cuando se combinan con un agente activo y otros componentes de una composición dada.

Un portador en determinadas composiciones según la presente invención puede incluir líquido y, en particular puede comprender una disolución acuosa, isotónica, tamponada.

Un portador, incluyendo un portador farmacéuticamente aceptable, puede ser, o incluir, un excipiente, tal como un diluyente, aglutinante (por ejemplo, agente de unión) y similares, y/o un aditivo, tal como un agente estabilizante, conservante, agente solubilizante, y/o tampón tal como se describe a continuación en el presente documento. Los portadores farmacéuticos incluyen, sin limitación, un agente de unión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, o almidón de maíz pregelatinizado, etc.); una carga (por ejemplo, hidrogenofosfato de calcio, sulfato de calcio, etilcelulosa, gelatina, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, poliacrilatos, etc.); un disgregante (por ejemplo, glicolato, almidón de sodio, almidón, etc.); un lubricante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicoles, estearato de magnesio, estearatos metálicos, sílice, benzoato de sodio, acetato de sodio, ácido esteárico, talco, etc.); o un agente humectante (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, etc.). Los portadores farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, vaselina (Vaseline.TM.) y petróleo.

Los portadores adecuados adicionales para las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, amilosas, aceite animal, antiirritantes, agentes quelantes, colorantes, agentes desodorantes, emulsionantes, fragancias, gelatinas, agentes de acondicionamiento del cabello, hidroximetilcelulosas, estearatos de magnesio, agentes hidratantes (por ejemplo, humectantes), componente microcristalino, aceite mineral, polímeros naturales (por ejemplo, colágeno, goma arábiga, polioles, y xantanos, y similares), componente orgánico, cera de ozocerita, y ceras inorgánicas, parafina, potenciadores de la penetración, agentes de ajuste del pH, conservantes, propelentes, disoluciones de sales, ácidos silícicos, surfactantes, talcos, agentes solubilizantes, espesantes, parafinas viscosas, y agua, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención actúan como portador(es) y/o excipiente(es) aceptable(s). En determinadas realizaciones, AFC actúa como portador y/o excipiente aceptable. En algunas realizaciones, puede ser deseable usar los portadores en composiciones cosméticas, tal como se describe en CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 8ª edición, editado por Wenninger and Canterbury, (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C., 2000), que se incorpora en el presente documento como referencia. También se incluyen los portadores descritos anteriormente en el presente documento.

En algunas realizaciones, los portadores farmacéuticamente aceptables de la composición incluyen un portador de liberación sostenida o de liberación retardada. Tales portadores pueden ser cualquier material que puede proporcionar liberación sostenida o retardada de compuestos de isoprenilo para proporcionar una administración más eficaz dando como resultado una dosificación menos frecuente y/o reducida de compuestos de isoprenilo, facilidad de manipulación, y efectos prolongados o retrasados sobre enfermedades, trastornos, estados, síndromes, y similares, que están tratándose, previniéndose o fomentándose. Los ejemplos no limitativos de tales portadores incluyen liposomas, microesponjas, microesferas, o microcápsulas de polímeros naturales y sintéticos y similares. Los liposomas, que pueden potenciar la administración localizada de los compuestos de la composición de la invención dentro de las capas de la piel, pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

Para inyección u otras formulaciones de administración líquida, comúnmente se usa agua que contiene al menos uno o más constituyentes tamponantes, y también pueden emplearse agentes estabilizantes, conservantes y agentes solubilizantes. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada es o comprende una disolución isotónica.

Para formulaciones de administración sólidas, puede emplearse cualquiera de una variedad de aditivos espesantes, de carga, de relleno y portadores, tales como almidones, azúcares, ácidos grasos y similares. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden aplicarse de manera local a la piel o mucosa y pueden estar en cualquier forma incluyendo disoluciones, aceites, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, leches, limpiadores, hidratantes, pulverizaciones, parches cutáneos y similares.

Para la mayoría de las formulaciones farmacéuticas, los componentes no activos constituirán la mayor parte, en peso o volumen, de la preparación. Para las formulaciones farmacéuticas, también se contempla que puede emplearse cualquiera de una variedad de formulaciones y aditivos de liberación medida, liberación lenta o liberación en el tiempo, de modo que la dosificación puede formularse para proporcionar el suministro de un compuesto proporcionado a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, pueden incluirse gelatina, carboximetilcelulosa sódica y/u otros excipientes celulósicos para proporcionar formulaciones de liberación en el tiempo o liberación más lenta, especialmente para su administración mediante inyección subcutánea e intramuscular.

En el uso práctico, los compuestos de la invención pueden combinarse como principio activo en una mezcla con un portador farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Las composiciones farmacéuticas para la presente invención pueden formularse para su administración mediante cualquiera de una variedad de vías incluyendo, por ejemplo, las vías oral, parenteral (incluyendo intravenosa), uretral, vaginal, nasal, tópica (por ejemplo, dérmica, transdérmica), pulmonar, pulmonar profunda, por inhalación, bucal, sublingual, o similares.

En la preparación de composiciones que contienen compuestos de isoprenilo para su administración cutánea, tal como tópica (es decir, local), tales composiciones pueden incluir portadores farmacéuticos (por ejemplo, disoluciones acuosas estériles y no estériles, disoluciones no acuosas en disolventes comunes tales como

alcoholes, o disoluciones de compuestos de isoprenilo en bases de aceite líquidas o sólidas). Tales disoluciones de portador farmacéutico también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados.

5 En la preparación de composiciones que contienen compuestos de isoprenilo para su administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular o subcutánea), tales composiciones pueden incluir portadores farmacéuticos (por ejemplo, disoluciones acuosas estériles y no estériles, disoluciones no acuosas en disolventes comunes tales como alcoholes, o disoluciones de compuestos de isoprenilo en bases de aceite líquidas o sólidas). Tales disoluciones de portador farmacéutico también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados.

10 Las composiciones representativas adecuadas para su uso oral incluyen, por ejemplo, enjuague bucal, aclarado, pulverización oral, suspensión, gel dental, y similares. Los portadores orales típicos conocidos en la técnica pueden usarse en la presente invención. Los portadores farmacéuticos y/o cosméticos preferidos son agua, etanol, y mezclas de agua-etanol. Las mezclas de agua-etanol se emplean generalmente en una razón en peso de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 20:1, preferiblemente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 20:1, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 10:1, respectivamente. El valor del pH del vehículo oral es generalmente de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7, y preferiblemente de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6,5. Un vehículo tópico oral que tiene un valor de pH inferior a aproximadamente 4 es generalmente irritante para la cavidad bucal y un vehículo oral que tiene un valor de pH superior a aproximadamente 7 generalmente da como resultado una sensación en la boca desagradable.

20 Las composiciones de la invención tópicos orales también pueden contener aditivos convencionales normalmente empleados en esos productos. Los aditivos convencionales tal como se describe en el presente documento incluyen agentes colorantes, emulsionantes, compuestos que proporcionan flúor, humectantes, agentes edulcorantes, y agentes de ajuste del pH, con la condición de que tales aditivos no interfieran con las propiedades terapéuticas, cosmética o cosmeceúticamente beneficiosas de las composiciones de la invención. Los componentes adicionales que pueden usarse en composiciones de la presente invención incluyen compuestos que proporcionan flúor, principios activos adicionales, nuevos excipientes, protectores, y demulcentes, tal como se describe en el presente documento.

30 Los compuestos que proporcionan flúor pueden ser completa o ligeramente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua y por su falta de reacción con otros componentes en la composición. Los compuestos que proporcionan flúor típicos incluyen fluoruros de metales alcalinos, sales de fluoruros inorgánicos tales como sales solubles en agua de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales pesados, por ejemplo, mono y di-fluorofosfatos de aluminio, fluoruro de amonio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de bario, fluoruro cuproso, pirofosfato de sodio y calcio fluorado, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estannico, fluoruro estannoso y fluoruro de zinc, monofluorofosfatos, tales como fluoruro de sodio y estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño y combinaciones de los mismos.

40 Las cantidades de compuestos que proporcionan flúor presentes en composiciones de la invención tópicos, orales, proporcionadas en el presente documento dependen del tipo de compuesto que proporciona flúor empleado, la solubilidad del compuesto de flúor, y la naturaleza de la composición de la invención oral final. La cantidad de compuestos que proporcionan flúor usada debe ser una cantidad no tóxica. En general, los compuestos que proporcionan flúor, cuando se usan, estarán presentes en una cantidad de hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 0,1%, y desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 0,05%, en peso de las composiciones de la invención tópicos orales proporcionadas en el presente documento.

45 Pueden emplearse agentes edulcorantes típicos (edulcorantes) que se conocen bien en la técnica y que incluyen aquellos que son edulcorantes tanto naturales como artificiales. El agente edulcorante usado puede seleccionarse de una amplia gama de materiales incluyendo agentes edulcorantes solubles en agua, agentes edulcorantes artificiales solubles en agua, agentes edulcorantes solubles en agua derivados de agentes edulcorantes solubles en agua que se producen de manera natural, agentes edulcorantes basados en dipéptidos, y agentes edulcorantes basados en proteínas, incluyendo mezclas de los mismos.

50 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden incluir además uno o más principios activos adicionales ("compatibles", tal como se define en el presente documento) que tienen el objetivo de proporcionar composiciones con otro efecto farmacéutico, cosmético o cosmeceútico, además del proporcionado por un compuesto de isoprenilo de composiciones de la invención proporcionadas en el presente documento.

55 Los principios activos adicionales según la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más, en cualquier combinación, de un agente protector, un emoliente, un astringente, un irritante, un agente queratolítico, un agente protector solar, un agente de bronceado solar, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiprotozoario, un agente anestésico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiprurítico, un agente antioxidante, un agente quimioterápico, un agente antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente anticropa, un agente antiarrugas, un agente contra la atrofia de la piel, un agente

esclerosante, un agente limpiador, un agente cáustico y un agente de hipopigmentación.

En algunas realizaciones, al menos un compuesto de isoprenilo de composiciones proporcionadas en el presente documento es un principio activo.

5 Por tanto, las composiciones según la presente invención, que incluyen además uno o más principios activos adicionales, pueden usarse eficazmente de manera adicional, además de su uso como tratamiento para un estado relacionado con el epitelio, en el tratamiento de cualquier estado médico, cosmético y/o cosmeceútico en el que la aplicación del principio activo adicional es beneficiosa.

10 Los protectores tal como se describe en el presente documento pueden adoptar la forma de polvos para espolvorear, adsorbentes, agentes protectores mecánicos, y escayolas. Los polvos para espolvorear son materiales relativamente inertes e insolubles que se usan para cubrir y proteger superficies epiteliales, úlceras y heridas. Habitualmente, estas sustancias son polvos finamente subdivididos que absorben la humedad y pueden actuar como desecante. La absorción de la humedad de la piel disminuye la fricción y también dificulta el crecimiento de determinadas bacterias. Algunos de los materiales usados como adsorbentes protectores incluyen bentonita, sales insolubles de bismuto, ácido bórico, carbonato de calcio, (precipitado), celulosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, óxido de zinc, y estearato de zinc.

15 En algunas realizaciones, también pueden administrarse protectores a la piel para formar una película continua adherente que puede ser flexible o semirrígida dependiendo de los materiales y las formulaciones así como de la manera en la que se aplican. Este material puede servir para varios fines incluyendo proporcionar oclusión frente al entorno externo, proporcionar soporte químico y servir como vehículo para otros medicamentos.

20 En algunas realizaciones, los protectores incluidos en composiciones de la presente invención son demulcentes. Los demulcentes se aplican con frecuencia a la superficie en una preparación viscosa, pegajosa, que cubre la zona fácilmente y puede medicarse. Varias sustancias químicas presentan propiedades demulcentes.

25 En el uso práctico, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden combinarse como principio activo en una mezcla con un portador farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral, parenteral (incluyendo intravenosa), uretral, vaginal, nasal, dérmica, transdérmica, pulmonar, pulmonar profunda, por inhalación, bucal, sublingual, o similares.

30 En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos. Los comprimidos, pastillas, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Las cápsulas pueden contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

40 En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo, portador y, opcionalmente, principios activos adicionales se forman para dar una composición en forma de una disolución, emulsión o suspensión en gel, tal como se describirá adicionalmente en el presente documento.

45 En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo, un portador farmacéutico o cosmético y, opcionalmente, uno o más principios activos adicionales, están en forma de una disolución. Una disolución puede prepararse mezclando un soluto o sustancia disuelta (tal como un compuesto de isoprenilo de la invención y, opcionalmente, uno o más principios activos) uniformemente por la totalidad de un disolvente portador tal como agua o disolventes orgánicos, tales como los alcoholes (por ejemplo etanol o isopropanol, acetona).

50 En algunas realizaciones, la disolución es una disolución acuosa en la que un compuesto proporcionado puede tamponarse de manera apropiada por medio de una solución salina, acetato, fosfato, citrato, acetato u otros agentes tamponantes, que pueden estar a cualquier pH fisiológicamente aceptable, generalmente de desde aproximadamente pH 4 hasta aproximadamente pH 7. También pueden emplearse combinaciones de agentes tamponantes, tales como solución salina tamponada con fosfato, una solución salina y tampón acetato, y similares. En el caso de solución salina, puede emplearse una solución salina al 0,9%. En el caso de acetato, fosfato, citrato, acetato y similares, puede emplearse una disolución 50 mM. Además de agentes tamponantes, pueden emplearse conservantes adecuados, para prevenir o limitar el crecimiento de bacterias y otros microbios. Un conservante de este tipo que puede emplearse es cloruro de benzalconio al 0,05%.

55 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de isoprenilo, un portador y otros componentes opcionales se proporcionan en forma de una emulsión. Las emulsiones son un

sistema bifásico preparado combinando dos portadores líquidos inmiscibles, uno de los cuales se distribuye uniformemente por la totalidad del otro y consiste en glóbulos que tienen diámetros iguales o superiores a los de las partículas coloidales más grandes. El tamaño de glóbulo es crítico y debe ser tal que el sistema alcance una estabilidad máxima. Habitualmente, la separación de dos fases no se producirá a menos que se incorpore una tercera sustancia, un agente emulsionante. Por tanto, una emulsión básica en el contexto de la presente invención normalmente contiene dos o más componentes (por ejemplo, dos portadores líquidos inmiscibles, un agente emulsionante, y un compuesto de isoprenilo). En algunas realizaciones un compuesto de prenilo puede ser un agente emulsionante. Normalmente, las emulsiones incorporan una fase acuosa en una fase no acuosa (o viceversa). Sin embargo, es posible preparar emulsiones que son en gran medida no acuosas, por ejemplo, surfactantes aniónicos y catiónicos del sistema inmiscible no acuoso de glicerina y aceite de oliva. En el presente documento se describen agentes emulsionantes a modo de ejemplo.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden una emulsión que incluye AFC. En algunas realizaciones, vehículos no basados en lípidos son útiles en una emulsión que comprende AFC debido a la naturaleza lipófila de AFC.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de isoprenilo, se proporcionan en forma de suspensiones en gel, (un portador semisólido) o portador sólido para formar una pasta, polvo, pomada, crema, loción, hidrogel o similar. Las pomadas a modo de ejemplo que pueden prepararse como suspensión en gel incluyen preparaciones semisólidas previstas para su aplicación externa al epitelio. Generalmente, las bases de pomada se clasifican en bases de hidrocarburos (oleaginosas), que pueden usar vaselina blanca como base; bases de adsorción (anhidras), que pueden usar petróleo hidrófilo o lanolina anhidra; bases de emulsión (de tipo de agua y aceite); bases de emulsión (de tipo de aceite y agua); y bases solubles en agua, que con frecuencia usan polietilenglicol como base de pomada.

Pueden prepararse fácilmente composiciones de isoprenilo adicionales de la presente invención usando tecnología conocida en la técnica tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a o 19^a ediciones, publicado por Mack Publishing Company de Easton, Pa.

También es posible y se contempla que los compuestos proporcionados de la presente invención pueden estar en forma seca y particulada. En determinadas realizaciones, las partículas tienen entre aproximadamente 0,5 y 6,0 μm , de tal manera que las partículas tienen una masa suficiente para sedimentarse sobre la superficie del pulmón, y no exhalarse, pero son lo bastante pequeñas como para que no se depositen sobre superficies de las vías aéreas antes de llegar al pulmón. Puede usarse cualquiera de una variedad de técnicas diferentes para preparar micropartículas de polvo secas, incluyendo, pero sin limitarse a, micromolienda, secado por pulverización y un aerosol de congelación rápida seguido por liofilización. Con micropartículas, los compuestos proporcionados pueden depositarse en el pulmón profundo, proporcionando así una absorción rápida y eficaz en el torrente sanguíneo. Además, con un enfoque de este tipo no se requieren potenciadores de la penetración, como sucede algunas veces con las vías de administración transdérmica, nasal o mucosa oral. Puede emplearse cualquiera de una variedad de inhaladores, incluyendo aerosoles a base de propelentes, nebulizadores, inhaladores de polvo seco de dosis individual e inhaladores de polvo seco de múltiples dosis. Los dispositivos comunes en el uso actual incluyen inhaladores de dosis medida, que se usan para administrar medicamentos para el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares. Los dispositivos preferidos incluyen inhaladores de polvo seco, diseñados para formar una nube o aerosol de polvo fino con un tamaño de partícula que siempre es inferior a aproximadamente 6,0 μm .

El tamaño de micropartícula, incluyendo la distribución de tamaño medio, puede controlarse por medio del método de preparación. Para la micromolienda, el tamaño del cabezal de molienda, la velocidad del rotor, el tiempo de procesamiento y similares controlan el tamaño de micropartícula. Para el secado por pulverización, el tamaño de la boquilla, la velocidad de flujo, el calor del secador y similares controlan el tamaño de micropartícula. Para la preparación por medio de aerosol de congelación rápida seguido por liofilización, el tamaño de la boquilla, la velocidad de flujo, la concentración de disolución en forma de aerosol y similares controlan el tamaño de micropartícula. Estos parámetros y otros pueden emplearse para controlar el tamaño de micropartícula.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados de la presente invención pueden administrarse terapéuticamente por medio de una inyección, normalmente una inyección intramuscular profunda, tal como en el músculo del glúteo o deltoides, de una formulación inyectable de liberación en el tiempo. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados de la presente invención se formulan con un PEG, tal como polietilenglicol 3350, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales y conservantes, incluyendo, pero sin limitarse a, excipientes tales como sales, polisorbato 80, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para ajustar el pH, y similares. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de la presente invención se formula con un poli(orto-éster), que puede ser un poli(orto-éster) autocatalizado con cualquiera de un porcentaje variable de ácido láctico en la estructura principal polimérica, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En una realización se emplea polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (polímero de PLGA), preferiblemente un polímero de PLGA con un grupo terminal hidrófilo, tal como PLGA RG502H de Boehringer Ingelheim, Inc. (Ingelheim, Alemania).

Tales formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, combinando un compuesto proporcionado de la presente

invención en un disolvente adecuado, tal como metanol, con una disolución de PLGA en cloruro de metileno, y añadiendo al mismo una disolución en fase continua de poli(alcohol vinílico) en condiciones de mezclado adecuadas en un reactor. En general, puede emplearse cualquiera de varios polímeros inyectables y biodegradables, que preferiblemente también son polímeros adhesivos, en una formulación inyectable de liberación en el tiempo. Las enseñanzas de las patentes estadounidenses n.ºs 4.938.763, 6.432.438 y 6.673.767, y los polímeros biodegradables y métodos de formulación dados a conocer en las mismas, se incorporan en el presente documento como referencia. La formulación puede ser tal que se requiera una inyección de manera semanal, mensual o con otra periodicidad, dependiendo de la concentración y cantidad de un compuesto proporcionado, la tasa de biodegradación del polímero, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención formuladas como suspensiones acuosas en las que un compuesto proporcionado está en una mezcla con excipientes, aditivos y/o es adecuado para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales aditivos y/o excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención formadas como suspensiones aceitosas suspendiendo un compuesto proporcionado en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o un aceite mineral, tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante (por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico). Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los descritos en el presente documento, y agentes saborizantes para proporcionar una composición oral aceptable. Algunas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención formuladas como polvos y/o gránulos dispersables son adecuadas para composiciones de una suspensión acuosa mediante adición de agua. El compuesto proporcionado en tales polvos y gránulos se proporciona en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se muestran a modo de ejemplo mediante los ya mencionados en el presente documento. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo, goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las composiciones de la invención también pueden formularse como jarabes y elixires. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Los demulcentes son agentes protectores empleados principalmente para aliviar la irritación, particularmente en membranas mucosas o tejidos raspados. Varias sustancias químicas presentan propiedades demulcentes. Estas sustancias incluyen los alginatos, mucilagos, gomas, dextrinas, almidones, determinados azúcares, y glicoles polihidroxiados poliméricos. Otras incluyen goma arábica, agar, benzoína, carbómero, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol, alginato de sodio, goma tragacanto, hidrogeles y similares.

4. Administración y formas de dosificación

Los compuestos proporcionados de la invención de esta invención pueden formularse mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, formulación tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, suspensiones, polvos, preparaciones liofilizadas, supositorios, colirios oculares, parches cutáneos, formulaciones solubles orales, pulverizaciones, aerosoles y similares, y pueden mezclarse o formularse con tampones, aglutinantes, excipientes, estabilizadores, antioxidantes y otros agentes conocidos en la técnica. En general, puede emplearse cualquier vía de administración mediante la cual se introducen compuestos proporcionados de la invención a través de una capa epidérmica de células. Por tanto, los medios de administración pueden incluir administración a través de membranas mucosas, administración bucal, administración oral,

administración dérmica, administración por inhalación, administración pulmonar, administración nasal, administración uretral, administración vaginal, y similares.

En general, las composiciones que comprenden una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un complejo de la invención pueden formularse para su administración en formas de dosificación unitaria.

5 Administración oral

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan una forma de dosificación unitaria oral ventajosa. Si se desea, una composición que incluye un compuesto proporcionado de la invención puede recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. La cantidad de compuesto activo, es decir compuestos de isoprenilo de la presente invención, en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. En otra forma de dosificación unitaria ventajosa, pueden emplearse composiciones farmacéuticas sublinguales, tales como láminas, obleas, comprimidos o similares. Un compuesto activo también puede administrarse por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, pastillas, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, los aglutinantes que pueden ser particularmente útiles para comprimidos, pastillas y cápsulas, incluyen goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite graso.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en formas adicionales adecuadas para su uso oral, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, disoluciones, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires, pastas, geles o similares.

Un comprimido puede contener el/los principio(s) activo(s) en mezcla con aditivos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos aditivos o excipientes pueden ser, por ejemplo, cargas, agentes humectantes, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes granulantes y no efervescentes (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes de unión (por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco).

Un comprimido puede prepararse mediante métodos tradicionales tales como comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos que contienen un compuesto proporcionado. Pueden prepararse comprimidos preparados por compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto proporcionado en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s). Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, un compuesto proporcionado en polvo humedecido con un aglutinante líquido inerte.

Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para una administración controlada. Por ejemplo, una forma de dosificación de "liberación retardada" libera un producto o una sustancia en un momento distinto de inmediatamente tras la administración. Los ejemplos de sistemas de liberación retardada incluyen comprimidos y cápsulas de acción repetida, y comprimidos con recubrimiento entérico en los que la liberación en el tiempo se logra mediante un recubrimiento de barrera.

También pueden formularse composiciones de la presente invención para su uso oral como cápsulas de gelatina dura, en las que se mezcla un compuesto proporcionado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina blanda en las que el/los principio(s) activo(s) se mezcla(n) con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

En algunas realizaciones, también pueden usarse preparaciones líquidas para administración oral. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de disoluciones, jarabes o suspensiones, o un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencional con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes.

Las formas de dosificación orales de base líquida, como sus equivalentes sólidos, habitualmente contienen al menos 0,1 mg de un compuesto proporcionado. Un experto en la técnica podrá formular apropiadamente una formulación líquida que contiene una cantidad apropiada de un compuesto proporcionado por onza líquida, dependiendo del aditivo o portador seleccionado.

Las composiciones previstas para su uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido, y tales

composiciones pueden contener uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes con el fin de proporcionar composiciones farmacéuticamente agradables y aceptables. En general, las formulaciones para su administración oral se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el compuesto activo, es decir, un compuesto proporcionado de la presente invención o mezclas de los mismos, con un excipiente líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, conformando la mezcla resultante.

Administración parenteral

Los compuestos proporcionados de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse disoluciones o suspensiones de estos péptidos activos en agua mezclada de manera adecuada con un surfactante, tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones, tales como dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Estas preparaciones pueden contener opcionalmente un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. También pueden usarse formulaciones unitarias individuales liofilizadas, que se reconstituyen, tal como con solución salina, inmediatamente antes de su administración, y por tanto no requieren un conservante.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen, por ejemplo, disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles, tales como formulaciones liofilizadas, para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en el que pueda administrarse mediante jeringa. La forma debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y puede conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol, por ejemplo glicerol, propilenglicol o polietilenglicol líquido, mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Las composiciones administradas por vía parenteral se formulan para permitir la inyección, o bien como bolo o bien como infusión continua. Para la aplicación parenteral, significando "parenteral" inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal, o técnicas de infusión, los vehículos particularmente adecuados consisten en disoluciones, preferiblemente disoluciones aceitosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes. Las formulaciones para inyección pueden prepararse en formas de dosificación unitaria, tales como ampollas, o en unidades de múltiples dosis, con conservantes añadidos. Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones, que contienen aditivos o bien aceitosos o bien acuosos. También pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, agente estabilizantes y/o agentes dispersantes. Un compuesto de isoprenilo también puede presentarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado antes de su uso.

Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Las composiciones inyectables, tales como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La composición inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención adecuadas para su administración parenteral comprenden convenientemente preparaciones acuosas estériles del compuesto activo, es decir un compuesto de isoprenilo, preparaciones que son preferiblemente isotónicas con respecto a la sangre del receptor previsto. Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclando el compuesto activo con agua o un tampón de glicina y haciendo que la disolución resultante sea estéril e isotónica con respecto a la sangre.

Además, convencionalmente se emplean aceites estériles, fijos, como disolvente o medio de suspensión. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores. Alternativamente, puede añadirse un compuesto de la presente invención a una disolución lipídica parenteral.

Administración bucal

Las formulaciones adecuadas para su administración bucal incluyen comprimidos y pastillas para chupar que comprenden un compuesto de isoprenilo en una base saborizada, tal como sacarosa, goma arábiga o goma tragacanto; y pastillas que comprenden el compuesto de isoprenilo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Administración tópica

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su aplicación tópica a la piel adoptan la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los aditivos que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para su aplicación tópica logran una administración transdérmica. Los dispositivos farmacéuticos transdérmicos incluyen parches, apósitos oclusivos, formulaciones oclusivas, pulverizaciones hipodérmicas, sistemas iontoforéticos, geles y bombas de infusión, todos los cuales se conocen bien en la técnica. Un parche transdérmico que incluye un agente farmacéutico puede incluir generalmente una capa de refuerzo impermeable al agente farmacéutico, un depósito para alojar el agente farmacéutico, y una cubierta adhesiva para retirarse al usar el parche y para la adhesión a la piel de un paciente.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica también pueden presentarse como vendajes con medicamentos o parches diferenciados adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Los ejemplos representativos de parches transdérmicos adecuados incluyen, por ejemplo, los desarrollados por NeuroDerm Ltd (Israel) y/o el usado para administrar estradiol, por ejemplo, los desarrollados por Novogyne Pharmaceuticals. Las formulaciones adecuadas para su administración transdérmica también pueden administrarse mediante iontoforesis (paso de una pequeña corriente eléctrica (~15 mA) para "inyectar" iones eléctricamente cargados en la piel) a través de la piel. Para ello, la forma de dosificación normalmente adopta la forma de una disolución acuosa opcionalmente tamponada del compuesto activo, es decir un compuesto de isoprenilo.

Las formulaciones adecuadas para su administración transdérmica también pueden administrarse usando una bomba de infusión conectada a una aguja que se inserta a través de la piel, por ejemplo, las desarrolladas por Medtronic usadas para administrar insulina. Las cantidades del compuesto usado en un dispositivo transdérmico tal como se describe en el presente documento pueden variar dependiendo de muchos factores, incluyendo el tamaño del dispositivo y sus características de liberación, la cantidad del agente activo farmacéutico y la duración de acción estimada del dispositivo. De manera general, las cantidades del compuesto normalmente oscilan entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% p/v.

Administración por inhalación

Para la administración por inhalación, las composiciones para su uso en la presente invención pueden administrarse en forma de una pulverización de aerosol en un envase a presión o como nebulizador, con el uso de propelentes adecuados. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una dosis medida según la invención.

5. Dosificación: Cantidad terapéuticamente eficaz

La cantidad real de los compuestos administrados a un paciente variará dependiendo de la intensidad y el tipo de indicación, el modo de administración, el compuesto particular usado, la formulación usada y la respuesta deseada.

La dosificación para el tratamiento es la administración, mediante cualquiera de los medios anteriores o cualquier otro medio conocido en la técnica, de una cantidad suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad de un compuesto o una composición farmacéutica que es suficiente para inducir un efecto deseado, incluyendo, pero sin limitarse a, un efecto antiinflamatorio. Los expertos habituales en la técnica apreciarán que una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse por medio de una única dosis o múltiples dosis, y que las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden contener una dosis unitaria de una cantidad terapéuticamente eficaz.

En general, los compuestos proporcionados son altamente activos. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, dependiendo del compuesto específico seleccionado, la respuesta terapéutica deseada, la vía de administración, la formulación y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

5. Dosificación: Cantidad terapéuticamente eficaz

La cantidad real de los compuestos administrados a un paciente variará dependiendo de la intensidad y el tipo de indicación, el modo de administración, el compuesto particular usado, la formulación usada y la respuesta deseada.

La dosificación para el tratamiento es la administración, mediante cualquiera de los medios anteriores o cualquier otro medio conocido en la técnica, de una cantidad suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad de un compuesto o una composición farmacéutica que es suficiente para inducir un efecto deseado, incluyendo, pero sin limitarse a, un efecto antiinflamatorio. Los expertos habituales en la técnica apreciarán que una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse por medio de una única dosis o múltiples dosis, y que las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden contener una dosis unitaria de una cantidad terapéuticamente eficaz.

En general, los compuestos proporcionados son altamente activos. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, o desde

aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg de un agente terapéutico por peso corporal de sujeto al día para obtener un efecto terapéutico deseado. Puede administrarse una dosificación deseada a un sujeto sólo una vez. Puede administrarse una dosificación deseada más de tres veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada dos meses, cada seis meses, cada doce meses, cada dos años, cada tres años, cada cuatro años, cada cinco años, cada 10 años o cada 20 años. En determinadas realizaciones, la dosificación deseada puede administrarse usando administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince o más administraciones). El experto en la técnica apreciará que determinados factores pueden influir en la dosificación y el tiempo requerido para tratar eficazmente a un sujeto, incluyendo, pero sin limitarse, al compuesto específico seleccionado, la respuesta terapéutica deseada, la vía de administración, la formulación, la intensidad de la enfermedad o trastorno, tratamientos anteriores, la salud general y/o edad del sujeto, otras enfermedades presentes, y/u otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

6. Usos

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de isoprenilo novedosos, que pueden añadirse en sí mismos o combinarse con otros agentes farmacéuticamente activos, composiciones que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo o combinación con otros agentes farmacéuticamente activos de los mismos, y/o métodos de su preparación o uso en la mejora, tratamiento o prevención, por ejemplo, de determinados estados, enfermedades o trastornos asociados con la inflamación o la supresión de respuestas inflamatorias.

En determinadas realizaciones particulares, la presente invención proporciona compuestos y composiciones antiinflamatorios descritos en el presente documento que inhiben la inflamación y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, estados o trastornos asociados con la inflamación. En determinadas realizaciones particulares, la presente invención proporciona compuestos y composiciones proinflamatorios descritos en el presente documento que fomentan la inflamación y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, estados o trastornos asociados con la supresión de las respuestas inflamatorias.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y composiciones novedosos que modulan la inflamación. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento modulan los niveles de mediadores inflamatorios, por ejemplo, citocinas. Los ejemplos no limitativos de mediadores inflamatorios modulados por compuestos y composiciones proporcionados incluyen, pero no se limitan a, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF- β , IFN- γ , GM-CSF, Gro α , MCP-1 y TNF- α . Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento modulan los niveles de mediadores inflamatorios que están asociados con una variedad de rutas de transducción de señales. Los ejemplos no limitativos de rutas de transducción de señales que dan como resultado la liberación de mediadores inflamatorios tales como citocinas, incluyen, pero no se limitan a, mediadas por proteína G, mediadas por PPAR, mediadas por receptor de tipo Toll y mediadas por receptor de TNF- α . Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos y las composiciones proporcionados modulan la infiltración y acumulación de células T cooperadoras. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos y las composiciones proporcionados inhiben el estallido oxidativo a partir de neutrófilos y por tanto son antioxidantes.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y composiciones novedosos que están relacionados con el tratamiento o la reducción de la intensidad de una o más enfermedades en las que se sabe que inhibidores de proteínas que modulan la cascada de señalización de proteína G desempeñan un papel. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento inhiben reacciones de metilesterificación mediante una isoprenil-S-isoprenil metiltransferasa ("ICMT") dependiente de S-adenosilmetionina asociada a membrana específica dando como resultado modificaciones de cisteína poliisoprenoide carboxilo-terminal de varios factores clave en la ruta de señalización de proteína G. En determinadas realizaciones, los compuestos y las composiciones proporcionados alteran las interacciones entre proteínas de transducción de señales poliisopreniladas, tales como proteínas G y las dianas reguladoras de proteínas con las que interactúan, u otras proteínas de señalización intracelular.

En determinadas realizaciones, tales compuestos se administran *in vitro*. En determinadas realizaciones tales compuestos se administran *in vivo*.

Se describen métodos de tratamiento, prevención o mejora de la inflamación mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado.

En algunas realizaciones, se usan uno o más compuestos de la invención, solos o junto con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, para blanqueamiento de la piel. En algunas de tales realizaciones, un compuesto de isoprenilo se aplica de manera tópica.

En general, la cantidad real del compuestos proporcionados de la invención administrada a un paciente variará dependiendo de la intensidad y el tipo de indicación, el modo de administración, el compuesto particular usado, la formulación usada y la respuesta deseada.

La dosificación para el tratamiento es la administración, mediante cualquiera de los medios anteriores o cualquier otro medio conocido en la técnica, de una cantidad suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Por tanto, una cantidad eficaz incluye una cantidad de un compuesto proporcionado (o mezcla de los compuestos proporcionados) o composición farmacéutica de esta invención que es suficiente para inducir un efecto deseado, incluyendo específicamente un efecto antiinflamatorio o un efecto proinflamatorio dependiendo de las enfermedades, trastornos, estados, síndromes, y similares, que están tratándose, previniéndose o fomentándose.

En general, los compuestos proporcionados de la presente invención son altamente activos. Por ejemplo, un compuesto proporcionado puede administrarse a de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, dependiendo del compuesto proporcionado específico seleccionado, la respuesta terapéutica deseada, la vía de administración, la formulación y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Métodos

(A) Antiinflamatorio

Se describe un método de tratamiento o reducción de la intensidad de enfermedades o trastornos inflamatorios seleccionados de inflamación (aguda o crónica), enfermedades o trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunitarias y EPOC incluyendo enfisema, bronquitis crónica y enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, etc.), respuestas inflamatorias del sistema inmunitario, enfermedades de la piel (por ejemplo, reducción de irritación aguda de la piel para pacientes que padecen rosácea, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis), síndrome del intestino irritable (por ejemplo, enfermedad de Chron y colitis ulcerosa, etc.), trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia pugilística, enfermedad de Pick, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia frontotemporal, degeneración cortico-basal, degeneración palido-ponto-nigrica, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y atrofia multisistémica (MSA)), así como inflamación asociada con lesión de la médula espinal para fomentar la regeneración de nervios y la inhibición de rechazo de células modificadas por ingeniería genética por el sistema inmunitario durante terapia génica *in vivo*, en el que el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición de la presente invención.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados de la presente invención pueden inhibir eficazmente respuestas inflamatorias. Por tanto, los compuestos proporcionados son inhibidores de edema, eritema y mieloperoxidasa y por tanto son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con enfermedades o trastornos inflamatorios tal como se describe en el presente documento. En particular, la presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos tienen actividad *in vivo* superior a otros compuestos en la misma clase. Por ejemplo, con respecto a AFC, el compuesto A tiene inhibición de edema mejorada, inhibición de eritema mejorada e inhibición de MPO (mieloperoxidasa) mejorada. Por tanto, tales compuestos se administran a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una o más enfermedades o trastornos inflamatorios.

En algunas realizaciones, los compuestos antiinflamatorios proporcionados de la presente invención pueden inhibir eficazmente respuestas inflamatorias reduciendo los niveles o la producción de mediadores inflamatorios tales como citocinas inflamatorias, por ejemplo TNF IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF- β , IFN- γ , GM-CSF, Gro α , MCP-1 y TNF- α . Por tanto, los compuestos antiinflamatorios proporcionados son inhibidores de citocinas proinflamatorias y por tanto son útiles en el tratamiento de uno o más trastornos asociados con enfermedades, estados o trastornos inflamatorios descritos en el presente documento. En particular, la presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos tienen actividad superior, medida mediante inhibición en porcentaje de los niveles o la producción de citocinas proinflamatorias en modelos inflamatorios basados en células y animales, a otros compuestos en la misma clase. Por tanto, tales compuestos se administran a un sujeto que padece o susceptible de padecer una o más enfermedades, estados o enfermedades inflamatorios.

En algunas realizaciones, se logra el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios usando compuestos sin tener los efectos secundarios de corticosteroides o AINE.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados de la presente invención pueden inhibir eficazmente la respuesta de estallido oxidativo a partir de neutrófilos. Por tanto, los compuestos proporcionados son inhibidores de la respuesta de estallido oxidativo y por tanto son útiles en el tratamiento o la mejora de síntomas relacionados con el daño oxidativo provocado por un factor químico o del entorno (por ejemplo, daño por UV en la piel). En particular, la presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos tienen actividad superior, medida mediante la reducción en porcentaje de la formación de superóxido, a otros compuestos en la misma clase. Por tanto, tales compuestos se administran a un sujeto que padece estados asociados con daño oxidativo. En algunas realizaciones, combinaciones de tales agentes protectores solares con compuestos de isoprenilo proporcionados en el presente documento muestran efectos antioxidantes (por ejemplo, inhibición de la formación de superóxido).

(B) Estimulante inmunitario

En algunas realizaciones, determinados compuestos de la presente invención pueden fomentar respuestas

inflamatorias, y por tanto son proinflamatorias. Por tanto, los compuestos proinflamatorios proporcionados son promotores de edema, eritema y mieloperoxidasa (un marcador de la infiltración de neutrófilos) y por tanto son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la supresión de respuestas inflamatorias tal como se describe en el presente documento. Por tanto, tales compuestos se administran a un sujeto que padece o susceptible de padecer una o más enfermedades, estados o trastornos asociados con la supresión de respuestas inflamatorias.

Se describe un método de tratamiento o reducción de la intensidad de enfermedades, estados o trastornos asociados con la supresión de respuestas inflamatorias seleccionado, por ejemplo, de tratamiento de infecciones bacterianas o víricas secundarias que afectan a sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), supresión de síndromes de respuesta inflamatoria sistémica tras lesiones por quemaduras intensas y cirugías cardíacas y también el efecto secundario de varios fármacos, por ejemplo talidomida.

(C) Estados de la piel

Se describe un método para tratar o prevenir un estado de la piel, comprendiendo el método la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional. Se describe un método para tratar o prevenir un estado de la piel, comprendiendo el método la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, al menos 0,1 mg de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1. Se describe un método de fomento de una piel saludable en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional. Se describe un método de fomento de una piel saludable en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de aplicar de manera tópica sobre una superficie de un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, al menos 0,1 mg de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1. Se describe un método para tratar o prevenir la inflamación en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional. Se describe un método para tratar o prevenir la inflamación en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al menos 0,1 mg de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona usos de compuestos y/o composiciones proporcionados en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados asociados con la supresión de respuestas inflamatorias. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición para tratar o prevenir estados asociados con la supresión de las respuestas inflamatorias, en un sujeto, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento de los mismos, que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente, un principio activo adicional. Se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o estado asociado con la supresión de respuestas inflamatorias, en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto de isoprenilo, un portador y opcionalmente un principio activo adicional. Se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o estado asociado con la supresión de respuestas inflamatorias, en un sujeto, incluyendo un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de administrar al menos 0,1 mg de un compuesto tal como se define en la reivindicación 1. A continuación se tratan individualmente enfermedades, trastornos o estados a modo de ejemplo (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que pueden tratarse con compuestos tal como se define en la reivindicación 1, según la presente invención.

Rosácea

La rosácea es un trastorno de la piel inflamatorio, crónico, que afecta aproximadamente a 14 millones de personas en los EE.UU. (FoxAnalytics, The Dermatology Market Outlook to 2011, B.I. LTD, Editor: Londres, R.U., pág. 201; Crandall, M.A. Market Intelligence Report, K. Information, Editor, 2008: Nueva York. pág. 359). Con una aparición máxima entre 51 y 60 años de edad, su incidencia crecerá sustancialmente en los próximos años. El estado se caracteriza por una constelación de síntomas que incluyen eritema facial central, telangiectasias, pápulas, nódulos granulomatosos, formación de fimas y cambios oculares. Se producen brotes y remisiones sin justificación. No hay ninguna cura conocida para la rosácea. Las citocinas a modo de ejemplo asociadas con rosácea pueden incluir TNF α , IL β , IL-6, IL-8, MCP-1 y Gro α .

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad de la piel inflamatoria, crónica, que afecta a ~125 millones de personas en todo el mundo y aproximadamente al 2-3% de la población general en los EE.UU. y en Europa (Crandall, M.A. Market Intelligence Report, K. Information, Editor, 2008: Nueva York. pág. 359; Naldi, L., Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, 2004, 3: 121-128). Aunque no se ha esclarecido completamente la patogénesis de la psoriasis, recientes avances demuestran la selección como diana de mediadores clave de la inflamación como un enfoque terapéutico prometedor (Numerof *et al.*, BioDrugs, 2006, 20: 93-103; Menter *et al.*, J. Am. Acad. Dermatol, 2009, 60: 643-659).

Los enfoques terapéuticos directos incluyen usar anticuerpos o receptores solubles (es decir, productos biológicos) para neutralizar directamente la citocina específica de interés. Sin embargo, las terapias derivadas de citocinas biológicas son caras de producir, requieren altos niveles en sangre sostenidos con el fin de desarrollar niveles significativos en la piel, pueden inducir la producción de anticuerpos neutralizantes (conduciendo a una reducción de la respuesta a la terapia) y deben administrarse mediante inyección. Los tratamientos tópicos han sido en gran medida ineficaces, por lo que el crecimiento del mercado se ha visto impulsado por agentes sistémicos que tienen posibles efectos secundarios graves. Los corticosteroides siguen siendo la piedra angular del tratamiento tópico actual, pero están lejos de ser ideales. El uso de esteroides a largo plazo trae consigo preocupaciones de seguridad que van de cuestiones de absorción sistémica a atrofia cutánea y sus diversas presentaciones clínicas. El mercado estadounidense actual para los tratamientos para la psoriasis está enormemente desatendido, ya que sólo está tratándose al 60% de las personas que la padecen (Horn *et al.*, J. Am. Acad. Dermatol. 2007, 57: 957-962).

La psoriasis puede concebirse en términos sencillos, como un bucle de autorrefuerzo, en el que la actividad inflamatoria desregulada estimula la ruta de señalización de Stat3c epidérmica en la epidermis dando como resultado hiperplasia epidérmica. Los queratinocitos afectados secretan citocinas que simulan el sistema inmunitario, incluyendo la infiltración y acumulación de células T cooperadoras (THc). Las citocinas de las células inmunitarias activadas se realimentan de manera positiva a la ruta de Stat3c epidérmica manteniendo y amplificando la fisiopatología. La inhibición de la infiltración y acumulación de THc reducirá la expresión de Stat3c y la aparición de psoriasis. Las citocinas a modo de ejemplo asociadas con la psoriasis pueden incluir TNF α , IL1 α , IL β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, MCP-1, Gro α e IFN γ .

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una sorprendente inhibición de la infiltración y acumulación de células T cooperadoras.

Citocinas inflamatorias y psoriasis

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de TNF- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL- β) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-2) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-6) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-8) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).

- 5 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-12) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).
- 10 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IFC- γ) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).
- 15 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de MCP-1) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).
- 20 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de Gro- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c).
- 25 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como psoriasis que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, que tiene una actividad en la inhibición de (más de aproximadamente el 20% de) los niveles de células T cooperadoras CD3+, determinada usando un modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c.
- 30

Dermatitis atópica

- 35 La dermatitis atópica, o eccema, se caracteriza por la inflamación e irritación crónica de la piel. Sus causas son diversas, pero de naturaleza inmunológica. En los EE.UU., la prevalencia es del 10% al 20% en niños y del 1% al 3% en adultos. La dermatitis tópica está provocada por la exposición a sustancias tales como hiedra venenosa, detergentes y productos cosméticos que desencadenan reacciones alérgicas de la piel. Según teorías actuales, se piensa que la dermatitis atópica está provocada por defectos en la barrera de la piel que conducen a un aumento de la exposición a sustancias tales como alérgenos expuestos por inhalación o ingestión. Cuando se produce dermatitis, los corticosteroides son el tratamiento primario. Sin embargo, la dermatitis atópica afecta de manera desproporcionada a niños, y el uso de esteroides a largo plazo en esta población plantea preocupaciones de seguridad. Las citocinas a modo de ejemplo asociadas con la dermatitis atópica incluyen, pero no se limitan a, TNF α , IL1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, Gro α , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 e IFN γ .
- 40

Citocinas inflamatorias y dermatitis atópica

- 45 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de TNF- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).
- 50 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).
- 55 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en

clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL- β) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

5 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-2) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

10 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-6) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

15 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-8) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

20 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-12) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

25 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IFC- γ) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

30 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de MCP-1) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

35 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de Gro- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo de ratón de dermatitis atópica ft/ft expuesto a ovoalbúmina).

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica, comúnmente denominada caspa, es una enfermedad que provoca enrojecimiento, picor y descamación de la piel. Afecta al cuero cabelludo, la cara, el tronco, y particularmente las zonas de la piel ricas en glándulas sebáceas, provocando habitualmente que la piel parezca inflamada y escamosa.

50 La dermatitis seborreica se produce con la mayor frecuencia en adultos de desde 30 hasta 60 años de edad y es más común en hombres que en mujeres. Aunque se desconoce la causa exacta, los aquejados de dermatitis seborreica con frecuencia tienen una respuesta epidérmica desfavorable provocada por infecciones. La dermatitis seborreica también se ha asociado con trastornos neurológicos tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia. El tratamiento de la dermatitis seborreica depende de su ubicación en el cuerpo. El tratamiento también depende de la edad de la persona. La caspa se trata con frecuencia con un champú que contiene ácido salicílico, el medicamento con receta sulfuro de selenio, piritona de zinc, ketoconazol o alquitrán de hulla. Pueden usarse lociones de esteroides en adolescentes y adultos. Las citocinas a modo de ejemplo asociadas con la dermatitis seborreica

incluyen, pero no se limitan a, $TNF\alpha$, $IL\beta$, $IL-6$, $IL-8$, MCP-1 y Gro α .

Citocinas inflamatorias y rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica

Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica).

5 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) mediante administración de un compuesto y/o una composición tal como se define en la reivindicación 1, con la condición de que se administren al menos 0,1 mg del compuesto. Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) mediante administración de un compuesto y/o una composición tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, con la condición de que se administren al menos 2 mg del compuesto.

10 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que la actividad inflamatoria (por ejemplo, actividad de MPO) se reduce en más de aproximadamente el 30% (por ejemplo, tal como se determina usando un ensayo de actividad de MPO).

15 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que la actividad inflamatoria (por ejemplo, actividad de MPO) se reduce en más de aproximadamente el 60% (por ejemplo, tal como se determina usando un ensayo de actividad de MPO).

20 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que la actividad inflamatoria (por ejemplo, actividad de eritema) se reduce en más de aproximadamente el 30% (por ejemplo, tal como se determina usando un ensayo de actividad de eritema).

25 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que la actividad inflamatoria (por ejemplo, actividad de edema) se reduce en más de aproximadamente el 30% (por ejemplo, tal como se determina usando un ensayo de actividad de edema).

30 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de $TNF-\alpha$) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA).

35 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de $IL-1\beta$) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA).

40 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de $IL-8$) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de oreja de ratón inducido por TPA).

45 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo,

aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TLR4 de LPS en línea celular HMEC-1).

5 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de TNF- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

10 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-1 β) se reducen en más de
15 aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

20 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-8/KC) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

25 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-6) se reducen en más de
30 aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

35 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de MCP-1) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

40 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de Gro- α) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por receptor purinérgico de ATP γ S en línea celular HMEC-1).

45 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de TNF- α) se reducen en más de
50 aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TPA en línea celular NHEK).

55 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de IL-1 β) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por TPA en línea celular NHEK).

niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de MCP-1) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por $TNF\alpha$ en línea celular HUVEC).

5 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención de estados inflamatorios de la piel (por ejemplo, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, en los que los niveles y/o la actividad de citocina (por ejemplo, niveles y/o actividad de $Gro-\alpha$) se reducen en más de aproximadamente el 20% (por ejemplo, tal como se determina usando un modelo inflamatorio de liberación de citocina inducida por $TNF\alpha$ en línea celular HUVEC).

10

Protección solar (protección frente a daño por UV)

15 El estrés oxidativo provocado por ataques del entorno tales como rayos ultravioletas ("UV") del sol, exposición a humo de cigarrillos, consumo de alimentos con alto contenido en grasas saturadas y contaminantes medioambientales así como el proceso natural de envejecimiento, que contribuyen a la generación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno ("ROS"), estimula respuestas inflamatorias, especialmente en la piel (Pilla *et al.* Intl J. Cosm. Sci. 2005 v. 27 págs. 17-34). Los altos niveles de ROS contribuyen a efectos adversos sobre la piel incluyendo eritema, edema, fotoenvejecimiento y cáncer de piel (Trouba *et al.* Antioxid. Redox Signal 2002 v. 4 págs. 665-673). La infiltración de neutrófilos durante respuestas inflamatorias está asociada con un consumo de oxígeno aumentado y generación de ROS. Los agonistas inflamatorios extracelulares tales como fMLP se unen a GPCR tales como receptores de formil-péptido ("FPR"), para desencadenar la respuesta de estallido oxidativo (es decir, la rápida liberación de ROS).

20

25 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención del daño por UV especialmente a la piel de un sujeto que lo necesita, mediante administración de un compuesto y/o una composición tal como se define en la reivindicación 1, con la condición de que al menos 0,1 mg del compuesto. Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención del daño por UV especialmente a la piel de un sujeto que lo necesita, mediante administración de un compuesto y/o una composición tal como se define en la reivindicación 1, con la condición de que se administren al menos 2 mg del compuesto.

25

30 Se describen métodos de tratamiento, mejora, control o prevención del daño por UV especialmente a la piel de un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación que comprende al menos aproximadamente 0,1 mg de un compuesto de isoprenilo tal como se define en la reivindicación 1 y/o en clases y subclases descritas del mismo, que tiene una actividad en la inhibición de más de aproximadamente el 20% de la formación de superóxido.

30

7. Terapia de combinación

35 Se contempla que un compuesto proporcionado puede usarse en combinación con otros fármacos o agentes terapéuticos.

35

40 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo tal como se describe en el presente documento se administran en combinación con uno o más de otros agentes previstos para tratar el mismo estado o enfermedad. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o estado particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o estado que está tratándose".

40

Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con otros agentes antiinflamatorios para tratar enfermedades y/o trastornos inflamatorios. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios conocidos incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, indometacina y clobetasol.

45

45 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención se administran en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos previstos para tratar una enfermedad, trastorno o estado diferente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede ser deseable administrar un compuesto de la invención con el fin de reducir la inflamación mientras que al mismo tiempo se administra un agente farmacéuticamente activo diferente con el fin de lograr un resultado biológico diferente.

50

50 Para dar tan sólo un ejemplo, se conoce que la administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos con frecuencia provoca irritación de la piel en el sitio de administración. De hecho, no es extraño que se administre un agente irritante para la piel (por ejemplo, SDS) antes de, o a la vez que, la aplicación de un dispositivo transdérmico tal como, por ejemplo, un parche transdérmico, con el fin de facilitar la administración. Los solicitantes han encontrado que la adición o administración conjunta de un compuesto de isoprenilo tal como se describe en el presente documento en combinación con la administración transdérmica de otro agente farmacéuticamente activo puede reducir la inflamación y/o irritación asociada con la administración transdérmica del otro agente farmacéuticamente activo.

55

5 También se conoce que inyecciones individuales o crónicas de un agente farmacéuticamente activo algunas veces puede dar como resultado inflamación, ya sea debido a la identidad del agente farmacéuticamente activo (es decir, como irritante) o al modo de administración. La presente invención contempla la administración conjunta de uno o más compuestos de la presente invención, con el fin de reducir la inflamación asociada con la inyección individual o crónica de un agente farmacéuticamente activo.

Los agentes farmacéuticamente activos a modo de ejemplo cuya administración, ya sea por vía transdérmica o mediante inyección, puede provocar irritación de la piel incluyen levadopa, formas de profármaco de levadopa, insulina, estradiol, estrógeno, progesterona, progestinas, progestágeno, testosterona, nicotina, nitroglicerina, inhibidores de colinesterasa, estimulantes, antidepresivos y analgésicos.

10 Para dar otro ejemplo, la aplicación de determinados agentes tales como, por ejemplo, relajantes del cabello, que normalmente son o contienen agentes básicos (por ejemplo, NaOH), puede provocar irritación de la piel (por ejemplo, irritación y/o inflamación del cuero cabelludo). Según la presente invención, pueden administrarse uno o más compuestos de isoprenilo junto con un relajante del cabello de este tipo (u otro agente) para reducir la irritación y/o inflamación de la piel.

15 Aunque la invención se ha descrito en detalle con referencia particular a estas realizaciones preferidas, otras realizaciones pueden alcanzar los mismos resultados. Variaciones y modificaciones de la presente invención resultarán obvias para los expertos en la técnica.

Ejemplos

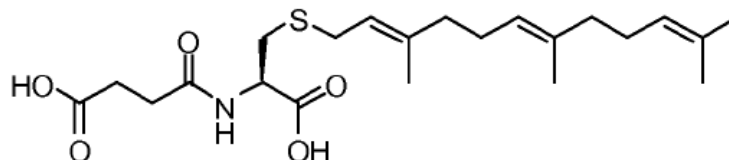
(Debe entenderse que los ejemplos 1-72 y los ejemplos 74-78 son ejemplos de referencia sólo).

20 Tal como se representa en los ejemplos a continuación, en determinadas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto habitual en la técnica, pueden aplicarse a todas las clases, subclases y especies de cada uno de estos compuestos, dados a conocer en el presente documento.

25 Los compuestos de AFC, incluyendo S-trans,trans-farnesil-L-cisteína, utilizados como materiales de partida pueden sintetizarse según métodos conocidos en la técnica o sintetizarse mediante los métodos dados a conocer en Brown *et al.*, J Am Chem Soc, 1991, 113: 3176-3177, cuya divulgación se incorpora como referencia en el presente documento. Otros materiales de partida tales como éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína pueden sintetizarse según métodos conocidos en la técnica o sintetizarse mediante los métodos dados a conocer en Troutman *et al.*, Bioconjugate Chem, 2005, 16: 1209-1217.

30 Se usaron los siguientes procedimientos experimentales generales para los ejemplos 1-78 tal como se describe a continuación. Debe entenderse que los ejemplos 1-72 y 74-78 son ejemplos de referencia. Se registró la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN) en un espectrómetro Bruker 500 MHz, se usó dimetilsulfóxido (DMSO-d₆), metanol (CD₃OD) o cloroformo (CDCl₃) como disolvente de ¹H-RMN. Se usó la absorción de protón residual del disolvente deuterado como patrón interno. Se notifican todos los desplazamientos químicos de ¹H-RMN como valores de δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas del patrón de desdoblamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; a, ancho; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes. Se realizó el análisis de HPLC usando una columna Phenomenex luna C₁₈(2) 50 x 4,6 mm. La fase móvil es el 60% de agua, el 40% de acetonitrilo que contiene el 0,05% de ácido trifluoroacético a una velocidad de flujo de 2 ml por minuto durante los primeros 2,5 minutos, seguido por un gradiente hasta el 100% de acetonitrilo que contiene el 0,05% de TFA a lo largo de 10 minutos. Se observa el eluyente a 214 nm.

Ejemplo 1

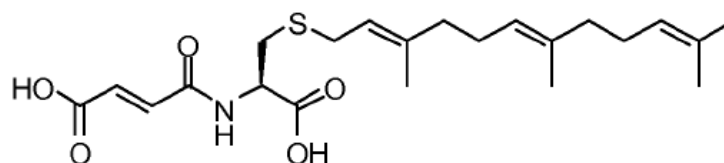


Compuesto B

45 Síntesis de (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico) (compuesto B): A una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en THF, se le añadió una primera porción de K₂CO₃ (2 mmol) y se enfrió la disolución resultante hasta 5°C con agitación vigorosa. A esta disolución con agitación se le añadió anhídrido succínico (308 mg, 3,1 mmol) gota a gota mientras se mantenía el pH

a 9,0-10,0 con otra porción de K_2CO_3 (4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, el análisis de HPLC mostró que se completó la reacción. Entonces se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de disolución de HCl 2 N. Se extrajo la disolución ácida tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente en evaporador rotatorio para proporcionar el compuesto B en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (535 mg, 82%) para producir el compuesto B. 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,59 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 2,05 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 5,06 (m, 2H), 5,20 (t, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 16,0, 16,1, 17,7, 25,7, 26,5, 26,7, 29,4, 29,8, 30,5, 32,6, 39,6, 39,7, 52,2, 119,3, 123,8, 124,3, 131,3, 135,4, 140,3, 173,4, 174,2, 176,8; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{22}H_{35}NO_5S$ 425,6. Hallada (M+Na) m/z 448.

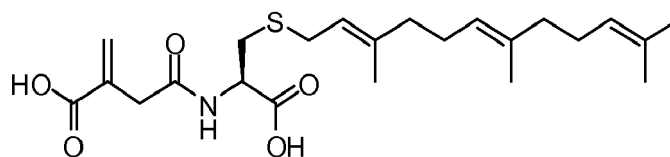
Ejemplo 2



Compuesto A

Síntesis de (ácido (E)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobut-2-enoico) (compuesto A): Se enfrió una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en THF y una primera porción de K_2CO_3 (3 mmol) hasta $5^\circ C$ con agitación vigorosa. A esta disolución con agitación se le añadió anhídrido maleico (302 mg, 3,07 mmol) en porciones mientras se mantenía el pH a 9,0-10,0 con otra porción de K_2CO_3 (3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, el análisis de HPLC mostró que se completó la reacción. Entonces se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de disolución de HCl 2 N. Se extrajo la disolución ácida tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró para proporcionar el compuesto A en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (552 mg, 85%) para producir el compuesto A. 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (sa, 6H), 1,57(s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 8H), 2,68 (dd, J = 6,5, 14,5, 1H), 2,95 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 4,5, 8,5), 4,97 - 5,02 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5, 1H), 6,21 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 13,0 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 16,2, 16,3, 17,8, 25,3, 26,0, 27,4, 27,8, 30,3, 33,3, 40,8, 40,9, 54,0, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 133,3, 134,4, 136,3, 140,7, 167,7, 168,0, 172,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{22}H_{33}NO_5S$ 423,6. Hallada (M+Na) m/z 446.

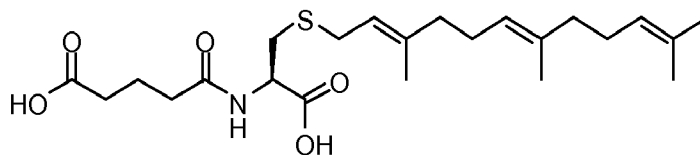
Ejemplo 3



Compuesto F

Síntesis de (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-metilen-4-oxobutanoico) (compuesto F): Se disolvió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en una mezcla de THF y una primera porción de K_2CO_3 (3 mmol) y se enfrió la disolución resultante hasta $5^\circ C$ con agitación vigorosa. A esta disolución con agitación se le añadió 3-metilendihidro-2,5-furanodiona (302 mg, 3,07 mmol) en porciones mientras se mantenía el pH a 9,0-10,0 con otra porción de K_2CO_3 (3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de HPLC mostró que se completó la reacción. Entonces se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de disolución de HCl 2 N. Se extrajo la disolución ácida tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto F en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (552 mg, 82%) para producir el compuesto F. 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,59 (s,6H), 1,67 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,05 (m, 8H), 2,88 (dd, J = 6,5, 14,0, 1H), 2,95 (dd, J = 6,5, 14,0, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,36 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,77(dd, J = 6, 12,5 Hz, 1H), 5,09 (ta, 2H), 5,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,93(s, 1H), 6,46 (s, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 16,0, 16,2, 17,7, 25,7, 26,7, 29,9, 32,8, 39,6, 39,7, 40,2, 52,0, 119,4, 123,7, 131,3, 132,0, 135,4, 140,3, 170,3, 171,5, 176,0; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{23}H_{35}NO_5S$ 437,6. Hallada (M+Na) m/z 446.

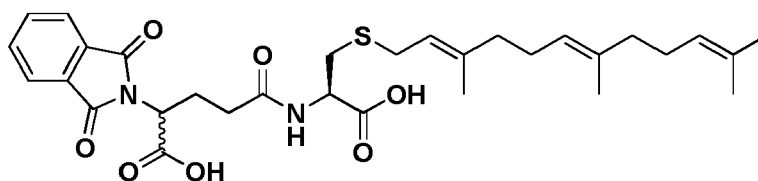
Ejemplo 4



Compuesto E

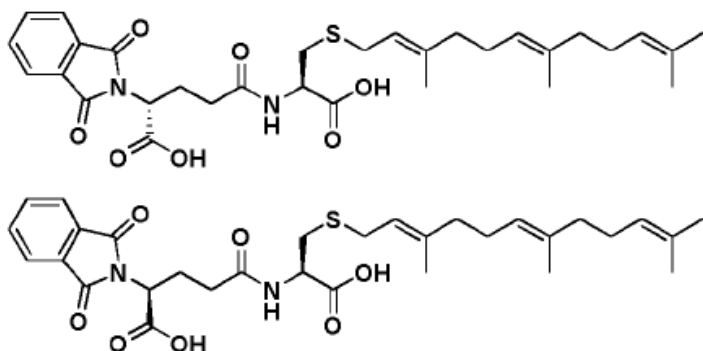
5 Síntesis de (ácido 5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-5-oxopentanoico (compuesto E): Se disolvió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y una primera porción de K₂CO₃ (3 mmol) y se enfrió la disolución resultante hasta 5°C con agitación vigorosa. A esta disolución con agitación se le añadió lentamente anhídrido glutárico (263 mg, 2,30 mmol) mientras se mantenía el pH a 9,0-9,5 con otra porción de K₂CO₃ (3 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 3 h, la CCF mostró que se completó la reacción. Entonces se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la disolución ácida con acetato de etilo (10 ml x 3). Se lavó el extracto orgánico combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente en evaporador rotatorio para proporcionar el compuesto E en bruto, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (459 mg, 68%) para producir el compuesto E. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 4H), 2,15-2,05(m, 4H), 2,32 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,60 (dd, 1H), 5,14 (t, 2H), 5,25 (t, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,1, 17,7, 18,4, 22,2, 26,3, 27,4, 27,7, 35,7, 40,6, 53,3, 121,5, 125,2, 125,4, 131,8, 136,1, 140,1, 173,7, 175,3, 177,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,6. Hallada (M+Na) m/z 462,3.

Ejemplo 5



Compuesto C

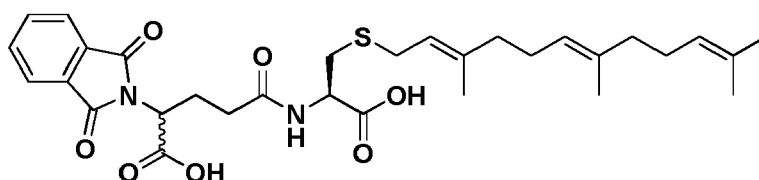
20 Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (compuesto C-1) y (ácido (S)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (compuesto C-2): Se disolvió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y una primera porción de K₂CO₃ (3 mmol) y se enfrió la disolución resultante hasta 5°C con agitación vigorosa. A esta disolución con agitación se le añadió anhídrido N-ftaloil-DL-glutámico (599 mg, 2,31 mmol) como en porciones mientras se mantenía el pH a 9,0-10,0 con otra porción de K₂CO₃ (2 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 3 h, la CCF/HPLC mostró que se completó la reacción. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 añadiendo disolución de HCl 2 N. Se extrajo la disolución ácida tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó adicionalmente la mezcla resultante mediante HPLC preparativa (734 mg, 82%) para producir una mezcla del compuesto C-1 (el isómero R-R) y el compuesto C-2 (el isómero S-R), en la que la razón de C-1 con respecto a C-2 es de 1:1. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55 (s, 1,5H), 1,56 (s, 1,5H), 1,60 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 8H), 2,33-2,56 (m, 4H), 2,75 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,03-3,13 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 6,99 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 9,30 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,06, 16,17, 16,19, 17,76, 25,20, 25,41, 25,78, 26,48, 26,73, 29,74, 29,76, 32,48, 32,63, 32,79, 32,93, 39,66, 39,72, 51,13, 51,19, 51,90, 52,11, 119,38, 123,76, 123,81, 124,36, 131,38, 131,60, 131,61, 134,39, 134,45, 135,31, 135,34, 140,18, 140,21, 167,78, 167,91, 172,55, 172,72, 173,17, 173,35, 174,46, 174,62; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₁H₄₀N₂O₇S 584,72. Hallada (M+) m/z 585,3, (M+Na) m/z 607,3.



C-1 [isómero (R)-(R)]

C-2 [isómero (S)-(R)]

Ejemplo 5a



Compuesto C

5

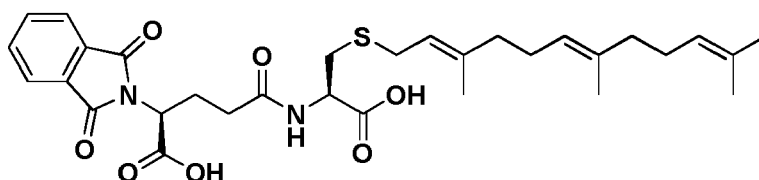
10

15

20

Síntesis alterna de una mezcla de (ácido (R)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico) (compuesto C-1) y (ácido (S)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico) (compuesto C-2): A una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y mezcla racémica de anhídrido N-ftaloil-glutámico, es decir anhídrido N-ftaloil-DL-glutámico (259 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a 2,0-3,0. Se extrajeron las mezclas con acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (311 mg, 53%) para producir una mezcla del compuesto C-1 y el compuesto C-2, idéntica a la mezcla isomérica obtenida en el ejemplo 5, en la que la razón de C-1 con respecto a C-2 es de 1:1. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55 (s, 1,5H), 1,56 (s, 1,5H), 1,60 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 8H), 2,33-2,56 (m, 4H), 2,75 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,03-3,13 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 6,99 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 9,30 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,06, 16,17, 16,19, 17,76, 25,20, 25,41, 25,78, 26,48, 26,73, 29,74, 29,76, 32,48, 32,63, 32,79, 32,93, 39,66, 39,72, 51,13, 51,19, 51,90, 52,11, 119,38, 123,76, 123,81, 124,36, 131,38, 131,60, 131,61, 134,39, 134,45, 135,31, 135,34, 140,18, 140,21, 167,78, 167,91, 172,55, 172,72, 173,17, 173,35, 174,46, 174,62; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₁H₄₀N₂O₇S 584,72. Hallada (M+) m/z 585,3, (M+Na) m/z 607,3.

Ejemplo 5b



Compuesto C-2

25

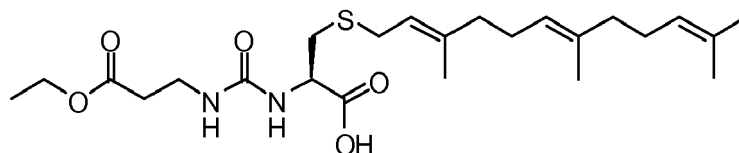
30

35

Síntesis de (ácido (S)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico) (compuesto C-2): A una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido N-ftaloil-L-glutámico (259 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a 2,0-3,0. Se extrajeron las mezclas con acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (350 mg, 60%) para producir el compuesto C-2, que es idéntico al estereoisómero S-R del racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 8H), 2,33-2,43 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J

= 5,0, 10,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,11 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,00 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,06, 16,18, 17,76, 25,19, 25,78, 26,47, 26,73, 29,77, 32,59, 32,79, 39,65, 39,72, 51,10, 51,85, 119,37, 123,76, 123,80, 124,36, 131,39, 131,62, 134,40, 135,36, 140,24, 167,75, 172,78, 173,05, 174,51; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₁H₄₀N₂O₇S 584,72. Hallada (M+) m/z 585,3, (M+Na) m/z 607,3.

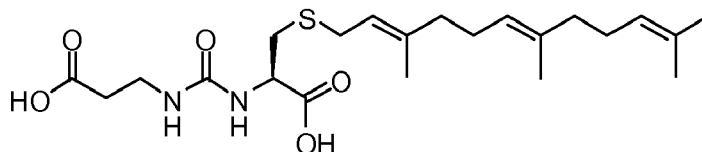
Ejemplo 6



Compuesto D

Síntesis de (ácido (R,14E,18E)-15,19,23-trimetil-4,8-dioxo-3-oxa-12-tia-7,9-diazatetracos-14,18,22-trieno-10-carboxílico) (compuesto D): Se mezclaron S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió 3-isocianato-propionato de etilo (143, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución de HCl 1 N (50 ml x 2). Se secó sobre Na₂SO₄ la disolución en acetato de etilo y se concentró para dar una mezcla de reacción en bruto. Se purificó la mezcla resultante mediante HPLC (200 mg, 43%) para producir el compuesto D. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 2,52 (t, J = 6,5, 2H), 2,79 (dd, J = 7,0, 14,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,5, 13,5 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 4,16 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,50 (dd, J = 4,5, 6,5 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 14,6, 16,1, 16,2, 17,8, 26,0, 27,4, 27,8, 30,5, 34,4, 35,9, 36,7, 40,8, 40,9, 54,0, 61,7, 121,7, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 160,2, 173,8, 175,0; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₄₀N₂O₅S 468,7. Hallada (M+Na) m/z 491,3.

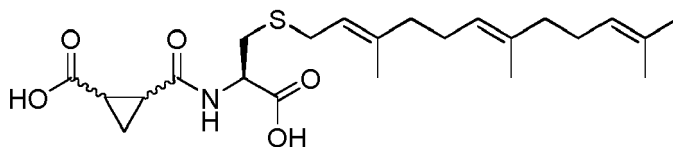
Ejemplo 7



Compuesto G

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(2-carboxietil)ureido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto G): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió el compuesto D del ejemplo 6 (100 mg, 0,21 mmol) en THF (10 ml). Se añadió LiOH (500 mg, 20 mmol) en agua (5 ml) a la disolución de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción. Se acidificó la mezcla de reacción mediante disolución de HCl 1 N (pH = 4,0). Se separó la parte orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante HPLC (40 mg, 41%) para producir el compuesto G. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 2,08 (m, 6H), 2,51 (t, J = 6,5, 2H), 2,79 (dd, J = 7,0, 14,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 9,0, 15,0 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 4,50 (dd, J = 5,0, 6,5 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,1, 16,2, 17,8, 26,0, 27,4, 27,8, 30,5, 34,4, 35,7, 36,8, 40,8, 40,9, 54,1, 121,7, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 160,3, 175,1, 175,7; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₆N₂O₅S 440,6. Hallada (M+Na) m/z 463,3.

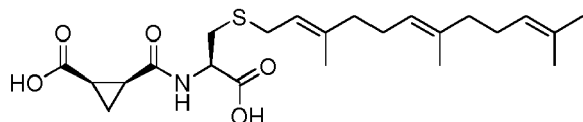
Ejemplo 8



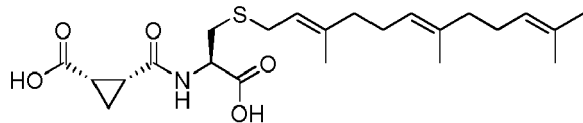
Compuesto I

Síntesis del compuesto I como una mezcla de (ácido (1R,2S)-2-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico) (compuesto I-1) y (ácido (1S,2R)-2-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico) (compuesto I-2): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina

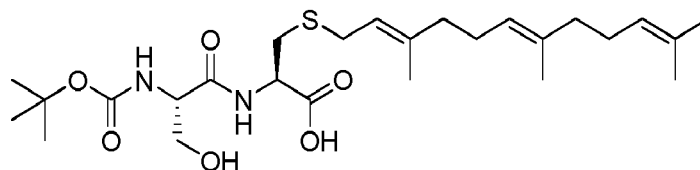
(650 mg, 5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (112 mg, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución de HCl 1 N (10 ml). Se secó sobre Na_2SO_4 la disolución en acetato de etilo para proporcionar una mezcla en bruto concentrada. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (250 mg, 57%) para producir una mezcla del compuesto I-1 y el compuesto I-2, en la que la razón de I-1 con respecto a I-2 es de 1:1. ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,32 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,04 - 2,22 (m, 8H), 2,73 - 2,78 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 1H), 3,13 - 3,18 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 5,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 12,5, 12,6, 16,2, 16,3, 17,8, 22,6, 22,8, 24,1, 24,2, 26,0, 27,4, 27,8, 30,2, 33,4, 33,5, 40,8, 40,9, 53,6, 121,6, 125,1, 125,5, 132,1, 136,2, 140,5, 172,3, 173,7, 173,9, 174,5; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ 437,6. Hallada (M+Na) m/z 460,3.



I-1

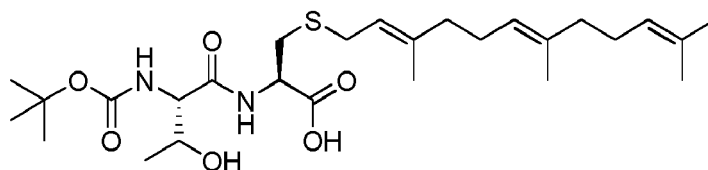


I-2

Ejemplo 9

Compuesto N-55

Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-(hidroximetil)-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-55): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-serina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se eliminó el CH_2Cl_2 mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica resultante con una disolución saturada de NH_4Cl (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (51 mg, 10%) para producir el compuesto N-55. ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,99 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,05 - 2,22 (m, 6H), 2,81 (dd, $J = 7,5, 14$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 4, 14,5$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 7, 13$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 8, 12,5$ Hz, 1H), 3,33 (sa, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 5, 7,5$ Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16,2, 16,3, 17,8, 26,0, 27,4, 27,8, 28,7, 30,4, 33,6, 40,8, 40,9, 53,3, 58,0, 59,6, 63,4, 80,9, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,6, 157,8, 173,0, 173,8; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 512,7. Hallada (M+Na) m/z 535,4.

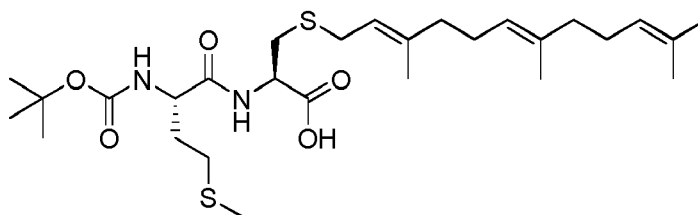
Ejemplo 10

Compuesto N-56

Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-((S)-1-hidroxi-etil)-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-56): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-treonina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (145 mg, 28%) para producir el compuesto N-56. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,21 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 2,22 (m, 6H), 2,82 (dd, J = 7,5, 14 Hz), 3,01 (dd, J = 5, 13,5 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 7, 13,5 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 3,33 (sa, 2H), 4,09 - 4,16 (m, 2H), 4,65 (dd, J = 5, 7 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,2, 16,3, 17,8, 19,9, 26,0, 27,4, 27,8, 28,6, 30,4, 33,5, 40,8, 40,9, 53,4, 61,3, 63,0, 68,7, 80,8, 121,6, 125,15, 125,5, 132,12, 136,26, 140,6, 157,9, 173,2, 173,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₇H₄₆N₂O₆S 526,7. Hallada (M+Na) m/z 549,4.

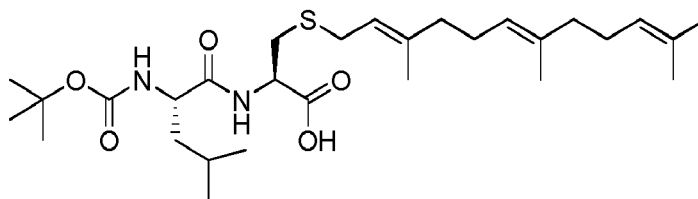
Ejemplo 11



Compuesto N-57

Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-2,2,14,18,22-pentametil-6-(2-(metiltio)etil)-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricosa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-57): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-metionina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (290 mg, 52%) para producir el compuesto N-57. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,90 - 1,93 (m, 1H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,03 - 2,16 (m, 8H), 2,50 - 2,68 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 4,5, 14 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 7, 13 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8, 13 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 4,5, 8, 1H), 5,10 - 5,15 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,5, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 15,3, 16,2, 16,3, 17,8, 26,0, 27,4, 27,8, 28,8, 30,3, 31,0, 33,0, 33,4, 40,8, 40,9, 53,3, 55,1, 80,8, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,6, 157,8, 173,6, 174,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₄₈N₂O₅S₂ 556,3. Hallada (M+Na) m/z 279,2.

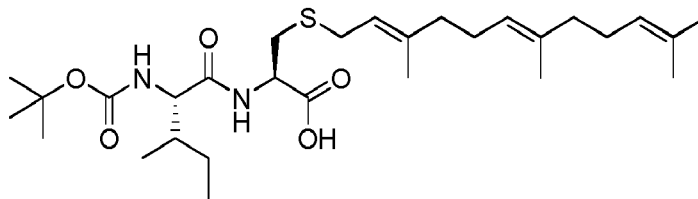
Ejemplo 12



Compuesto N-58

Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-isobutil-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricosa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-58): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-leucina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (200 mg, 37%) para producir el compuesto N-58. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,51 - 1,59 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 8H), 2,79 (dd, J = 7,5, 14,2, 1H), 3,00 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 7,6, 13,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 8,2, 12,9 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 5,4, 9,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 4,9, 8,0 Hz, 1H), 5,09 - 5,25 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,2, 16,3, 17,8, 22,0, 23,5, 25,9, 27,4, 27,8, 28,8, 30,4, 33,6, 40,8, 40,9, 42,3, 53,3, 54,6, 80,6, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,2, 140,6, 157,8, 173,6, 175,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₉H₅₀N₂O₅S 538,3. Hallada (M+Na) m/z 561,4.

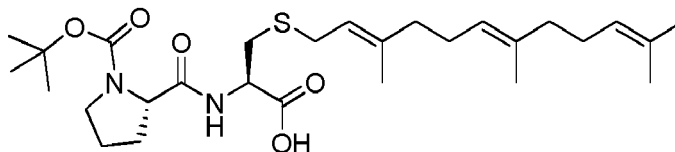
Ejemplo 13



Compuesto N-59

5 Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-(R)-sec-butil-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxa-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-
 13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-59): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-
 isoleucina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-
 etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30
 10 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a
 temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo
 resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml),
 se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto
 15 mediante HPLC preparativa (210 mg, 39%) para producir el compuesto N-59. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, J
 = 7,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,61 (m, 1H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s,
 3H), 1,82 (m, 1H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 8H), 2,78 (dd, J = 8,0, 14,0, 1H), 3,01 (dd, J = 4,9, 14,0 Hz,
 1H), 3,18 (dd, J = 7,4, 13,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,4, 13,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 4,9, 8,0
 Hz, 1H), 5,10 - 5,17 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 11,6, 16,0, 16,2, 16,3, 17,9, 25,8,
 26,0, 27,5, 27,8, 28,8, 30,4, 33,6, 38,5, 40,8, 40,9, 53,4, 60,7, 80,6, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 157,9,
 173,6, 174,4; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₉H₅₀N₂O₅S 538,3. Hallada (M+Na) m/z 561,4.

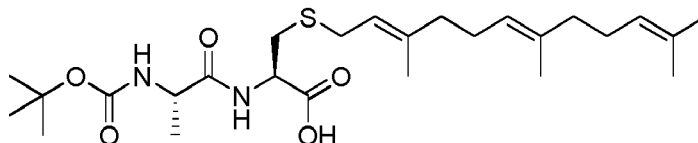
Ejemplo 14



Compuesto N-8

20 Síntesis de (ácido (R)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-
 trienil)propanoico) (compuesto N-8): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-prolina
 (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina
 (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 25 añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a
 temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo
 resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml),
 se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto
 30 mediante HPLC preparativa (232 mg, 44%) para producir el compuesto N-8. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s,
 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,89 (sa, 1H), 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 2,14 (m, 6H), 2,24 - 2,26
 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 8,0, 14,0, 1H), 3,03 (da, J = 13,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,0,
 13,0 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,66 (sa, 1H), 4,28 (sa, 1H), 4,60 (dd, J = 4,9, 8,0 Hz, 1H), 5,11 - 5,14 (m, 2H), 5,24 (t, J
 = 7,4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,2, 16,3, 17,8, 24,2, 24,5, 25,3, 25,9, 27,4, 27,8, 28,7, 30,1, 30,4,
 30,7, 31,1, 32,5, 33,5, 40,8, 40,9, 47,9, 48,3, 53,1, 53,4, 61,4, 61,9, 81,4, 81,7, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3,
 140,5, 156,2, 173,6, 175,8; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₄₆N₂O₅S 522,3. Hallada (M+Na)
 35 m/z 545,3.

Ejemplo 15

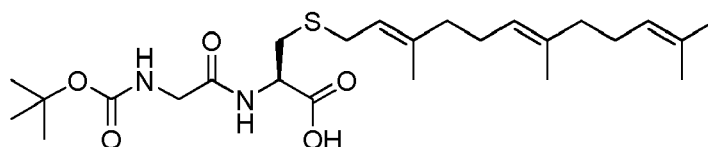


Compuesto N-3

40 Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-2,2,6,14,18,22-hexametil-4,7-dioxa-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-13,17,21-
 trieno-9-carboxílico) (compuesto N-3): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-alanina

(1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (170 mg, 35%) para producir el compuesto N-3. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (ta, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,60 (sa, 6H), 1,68 (sa, 6H), 1,99 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,04 - 2,10 (m, 6H), 2,89 (dd, J = 6,3, 13,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 7,5, 14,1 Hz, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 4,31 - 4,39 (m, 1H), 4,74 - 4,77 (m, 1H), 5,08 - 5,10 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,1, 16,2, 17,8, 18,6, 19,1, 25,7, 26,5, 26,7, 28,5, 30,0, 33,0, 33,1, 39,7, 49,7, 49,8, 51,7, 51,8, 51,9, 76,8, 77,0, 77,3, 80,5, 80,7, 119,6, 123,8, 124,3, 131,3, 135,3, 140,1, 155,7, 155,9, 173,0, 173,1; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₄N₂O₅S 496,7. Hallada (M+Na) m/z 519,4.

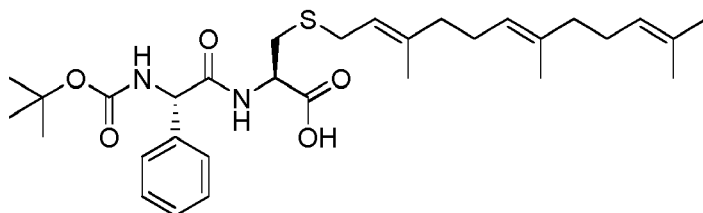
Ejemplo 16



Compuesto N-4

Síntesis de (ácido (R,13E,17E)-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricos-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-4): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-glicina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (78 mg, 18%) para producir el compuesto N-4. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 1,60 (sa, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,01 - 2,15 (m, 6H), 2,85 (da, J = 13 Hz, 1H), 3,01 (da, J = 13 Hz, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 3,81 (d, J = 16,5 Hz), 4,01 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 5,30 (1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,0, 16,1, 17,7, 25,7, 26,5, 26,7, 28,4, 30,0, 32,9, 39,7, 39,7, 43,8, 51,7, 80,7, 119,5, 123,8, 124,3, 131,4, 135,4, 140,1, 156,3, 169,8, 172,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₄₂N₂O₅S 482,3. Hallada (M+Na) m/z 505,1.

Ejemplo 17



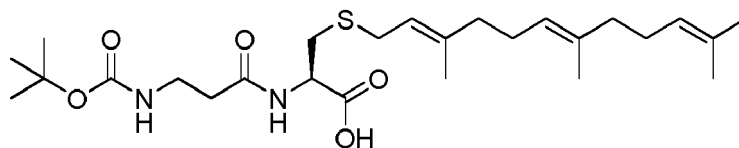
Ácido (6S,9R,13E,17E)-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-6-fenil-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricos-13,17,21-trieno-9-carboxílico

Compuesto N-5

Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-6-fenil-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricos-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-5): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-fenilglicina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (118 mg, 21%) para producir el compuesto N-5. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,69 (s, 6H), 1,99 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 6H), 2,81 (dd, J = 8,1, 13,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 6,8, 12,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 7,6, 13,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 8,5, 13,4 Hz), 4,62 (ta, J = 5,5), 5,09 - 5,12 (m, 2H), 5,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 16,3, 25,9, 27,3, 27,8, 28,7, 30,3, 33,4, 33,5, 40,8, 40,9, 53,6, 59,9, 81,1, 121,6, 125,2, 125,5, 128,6, 129,1, 129,7, 132,1, 136,3, 139,1, 140,5, 158,3,

173,0, 173,4; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₁H₄₆N₂O₅S 558,8. Hallada (M+Na) m/z 581,4.

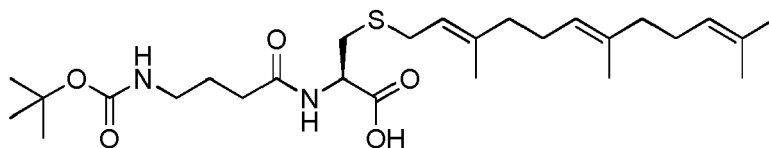
Ejemplo 18



Compuesto N-6

5 Síntesis de (ácido (R,14E,18E)-2,2,15,19,23-pentametil-4,8-dioxo-3-oxa-12-tia-5,9-diazatetracos-14,18,22-trieno-10-carboxílico) (compuesto N-6): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-beta-alanina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (171 mg, 35%) para producir el compuesto N-6. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (s, 9H), 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 - 2,15 (m, 6H), 2,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 8,8, 13,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 4,6, 14,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 7,3, 13,2 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 8,4, 13,4 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 4,61 (dd, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 16,3, 17,8, 25,9, 27,4, 27,8, 28,8, 30,2, 33,5, 37,0, 38,0, 40,8, 40,9, 53,3, 80,2, 121,6, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,6, 158,3, 174,0; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₄N₂O₅S 496,7. Hallada (M+Na) m/z 519,3.

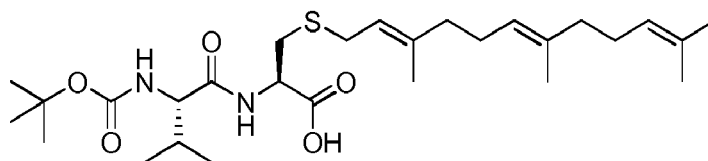
Ejemplo 19



Compuesto N-7

25 Síntesis de (ácido (R,15E,19E)-2,2,16,20,24-pentametil-4,9-dioxo-3-oxa-13-tia-5,10-diazapentacos-15,19,23-trieno-11-carboxílico) (compuesto N-7): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido N-Boc-L-aminobutanoico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y se agito a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (142 mg, 32%) para producir el compuesto N-7. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,46 (s, 9H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,77 - 1,80 (m, 2H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,01 - 2,15 (m, 6H), 2,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 9,0, 13,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 7,3, 13,2 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 8,4, 13,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 16,3, 17,8, 25,9, 27,3, 27,4, 27,8, 28,8, 30,2, 33,5, 34,1, 40,7, 40,8, 40,9, 53,3, 80,0, 121,6, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 158,6, 174,0, 175,7; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₇H₄₆N₂O₅S 410,3. Hallada (M+Na) m/z 533,3.

Ejemplo 20

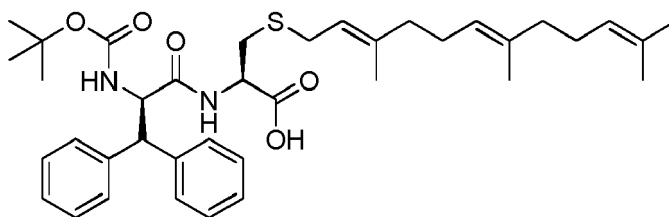


Compuesto N-9

40 Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-isopropil-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricosa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-9): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-valina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30

minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (276 mg, 53%) para producir el compuesto N-9. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 8H), 2,78 (dd, J = 8,5, 14,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 7,5, 13,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,4, 13,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,14 (m, 2H), 5,51 (t, J = 7,4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,2, 16,3, 17,8, 18,4, 19,8, 25,9, 27,4, 27,8, 28,8, 30,3, 32,2, 33,5, 40,8, 40,9, 53,3, 61,5, 80,6, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 157,9, 173,6, 174,4; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₄₈N₂O₅S 524,7. Hallada (M+Na) m/z 547,4.

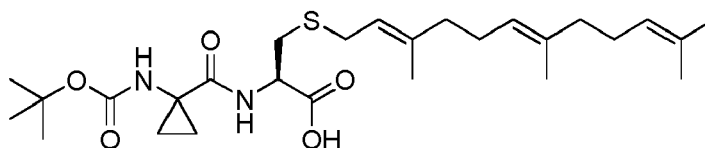
Ejemplo 21



Compuesto N-12

Síntesis de (ácido (6R,9R,13E,17E)-6-benzhidril-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-12): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-D-difenilalanina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (306 mg, 68%) para producir el compuesto N-12. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,33 (s, 9H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 - 2,16 (m, 8H), 2,39 (dd, J = 6,5, 14,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 6,5, 14,0 Hz, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 4,28 - 4,36 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,20 (m, 2H), 7,15 - 7,38 (m, 10H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,2, 16,3, 26,0, 27,4, 27,8, 28,6, 30,3, 33,2, 40,7, 40,9, 53,3, 53,4, 55,1, 58,6, 80,6, 121,5, 125,2, 125,5, 127,7, 127,9, 129,4, 129,6, 129,7, 132,1, 136,3, 140,3, 142,4, 142,5, 157,4, 173,1, 173,5; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₈H₅₂N₂O₅S 648,4. Hallada (M+Na) m/z 671,2.

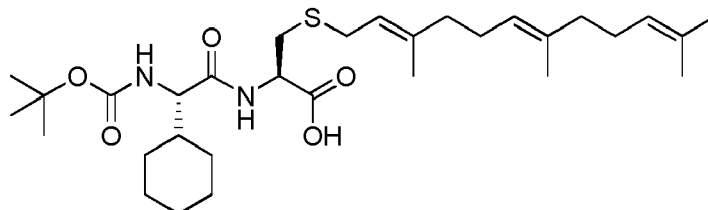
Ejemplo 22



Compuesto N-49

Síntesis de (ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-49): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido N-Boc-amino-ciclopropiónico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (158 mg, 31%) para producir el compuesto N-49. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,05 - 1,08 (m, 2H), 1,41 - 1,46 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,99 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 6H), 2,92 (dd, J = 5,5, 13,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 7,5, 14,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 4,61 (sa, 1H), 5,12 (dd, J = 7,5, 15,5 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,1, 16,3, 17,8, 25,9, 27,4, 27,8, 30,7, 33,7, 40,8, 40,9, 53,7, 53,8, 121,6, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,6, 158,1, 173,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₇H₄₄N₂O₅S 508,7. Hallada (M+Na) m/z 531,4.

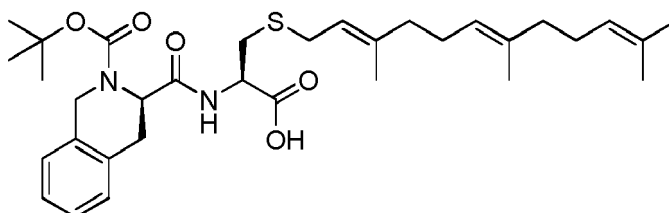
Ejemplo 23



Compuesto N-60

5 Síntesis de (ácido (6S,9R,13E,17E)-6-ciclohexil-2,2,14,18,22-pentametil-4,7-dioxo-3-oxa-11-tia-5,8-diazatricososa-13,17,21-trieno-9-carboxílico) (compuesto N-60): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-Boc-L-ciclohexil-glicina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (260 mg, 58%) para producir el compuesto N-60. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,05 - 1,30 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,61 - 1,77 (m, 5H), 1,62 (sa, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 8H), 2,78 (dd, J = 8,0, 14,0, 1H), 3,01 (dd, J = 5,0, 14,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 8,0, 17,0 Hz, 2H), 5,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 16,3, 17,8, 26,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,5, 27,8, 28,8, 33,5, 40,8, 40,9, 41,8, 53,3, 61,0, 62,5, 80,6, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 157,9, 173,6, 174,3; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₁H₅₂N₂O₅S 564,8. Hallada (M+Na) m/z 587,4.

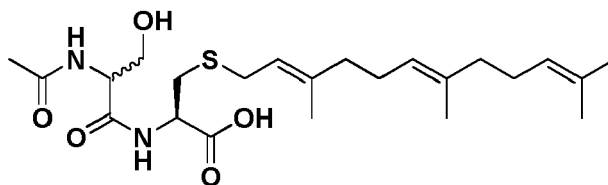
Ejemplo 24



Compuesto N-50

20 Síntesis de (ácido (R)-2-((R)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-50): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido N-Boc-(R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (250 mg, 48%) para producir el compuesto N-50. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,33 (s, 9H), 1,61 (sa, 6H), 1,68 (sa, 6H), 1,69 - 1,73 (m, 2H), 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 8H), 2,73 (dd, J = 7,5, 14,0, 1H), 2,87 (dd, J = 5,0, 14,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 5,5, 14,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,61 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 8,0, 17,0 Hz, 2H), 5,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,88 (m, 3H), 8,20 - 8,24 (m, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 16,3, 17,9, 26,0, 27,4, 27,8, 28,1, 28,7, 30,4, 30,5, 30,9, 33,4, 36,6, 37,9, 40,8, 40,9, 53,3, 56,9, 57,7, 121,5, 124,8, 125,1, 125,5, 126,5, 126,6, 127,3, 128,6, 128,7, 128,8, 129,3, 129,9, 132,1, 133,5, 134,7, 135,5, 136,3, 140,6, 157,5, 173,7, 174,2; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₃H₄₈N₂O₅S 584,8. Hallada (M+Na) m/z 607,4.

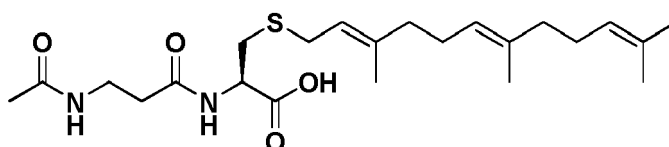
Ejemplo 25



Compuesto N-23

Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) y (ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-23): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-L-serina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (160 mg, 35%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-23, de manera similar al compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-2,03 (m, 11H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,98-5,02 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,12, 16,28, 17,79, 22,61, 22,71, 25,95, 27,52, 27,80, 30,74, 30,78, 35,19, 35,25, 40,79, 40,90, 55,57, 55,94, 56,87, 57,17, 63,18, 63,37, 121,78, 121,80, 125,24, 125,48, 132,09, 136,15, 140,03, 140,11, 171,84, 171,91, 173,35, 173,54, 177,14, 177,15; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₈N₂O₅S 454,62. Hallada (M+) m/z 455,3, (M+Na) m/z 477,3.

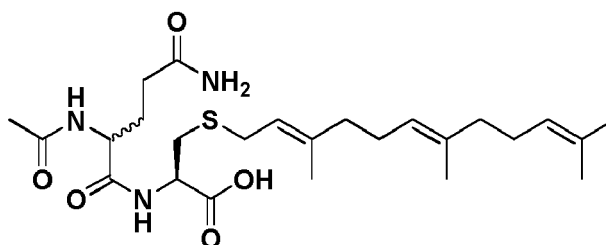
Ejemplo 26



Compuesto N-43

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-acetamidopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-43): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-DL-beta-alanina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (250 mg, 57%) para producir el compuesto N-43. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 6H), 2,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,63 (dd, J = 9,0, 14,0 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 4,50 (dd, J = 4,0, 9,0 Hz, 1H), 4,98-5,03 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,16, 16,25, 17,81, 22,66, 25,96, 27,40, 27,79, 30,11, 33,37, 36,41, 37,07, 40,80, 40,89, 53,31, 121,56, 125,13, 125,46, 132,12, 136,28, 140,58, 173,41, 173,83, 174,01; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₈N₂O₄S 438,62. Hallada (M+) m/z 439,3, (M+Na) m/z 461,2.

Ejemplo 27

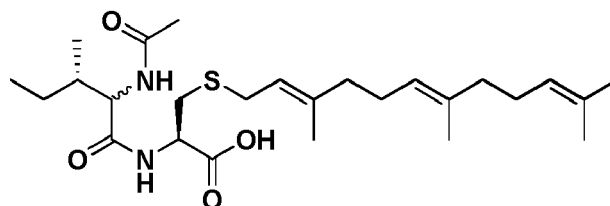


Compuesto N-61

Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-5-amino-5-oxopentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) y (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-5-amino-5-oxopentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-61): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-L-glutamina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante

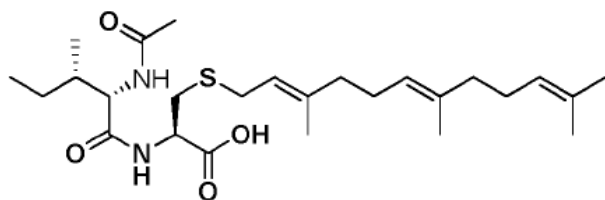
5 evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (155 mg, 31%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-61, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (s, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 13H), 2,35 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 2H), 4,43-4,46 (m, 2H), 5,12-5,13 (m, 2H), 5,26 (m, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,12, 16,29, 16,30, 22,54, 22,65, 25,95, 27,54, 27,80, 29,22, 29,25, 30,70, 30,78, 32,71, 32,77, 35,35, 35,46, 40,80, 40,90, 54,37, 54,44, 55,38, 55,70, 121,77, 121,82, 125,25, 125,48, 132,09, 136,15, 140,01, 140,09, 172,78, 172,88, 173,21, 173,34, 177,10, 177,12, 177,99, 178,03; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₄₁N₃O₅S 495,68. Hallada (M⁺) m/z 496,4, (M+Na) m/z 518,4.

Ejemplo 28

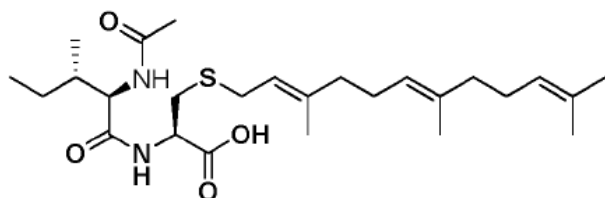


Compuesto N-62

15 Síntesis de una mezcla de ácido (R)-2-((2S,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico y ácido (R)-2-((2R,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico (compuesto N-62): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-L-isoleucina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (220 mg, 46%) para producir una mezcla del compuesto N-62a (el enantiómero S-S-R) y el compuesto N-62b (el enantiómero S-R-R), en la que la razón de N-62a con respecto a N-62b es de 1:1. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,80-0,86 (m, 6H), 1,06-1,33 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,79-2,01 (m, 11H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,09-3,11 (m, 2H), 4,17-4,43 (m, 2H), 4,99-5,00 (m, 2H), 5,26 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,68, 12,14, 15,00, 16,13, 16,28, 17,80, 22,52, 22,58, 25,86, 25,96, 27,48, 27,52, 27,53, 27,80, 30,80, 30,88, 35,51, 35,56, 38,02, 38,31, 40,80, 40,90, 55,37, 55,62, 57,97, 59,80, 121,83, 121,88, 125,23, 125,48, 132,08, 136,14, 139,92, 140,02, 172,89, 173,01, 173,39, 173,46, 176,84, 177,09; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₄N₂O₄S 480,70. Hallada (M⁺) m/z 481,4, (M+Na) m/z 503,4.

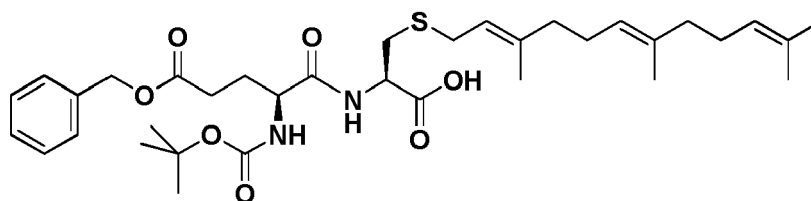


N-62a [isómero (S)-(S)-(R)]



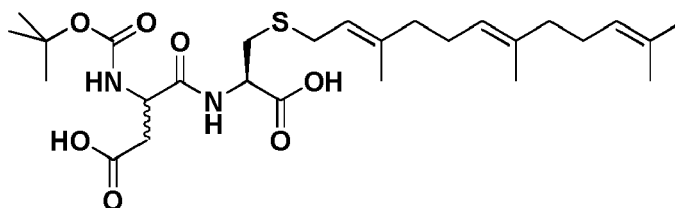
N-62b [isómero (S)-(R)-(R)]

Ejemplo 29



Compuesto N-63

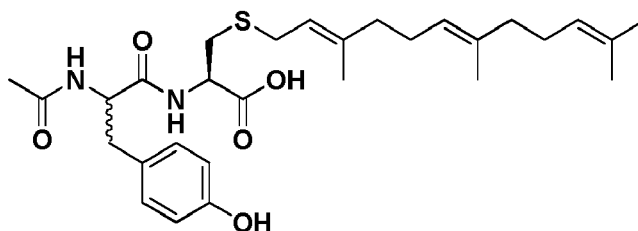
5 Síntesis de (ácido (R)-2-((S)-5-(benziloxy)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-63): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron éster benzílico del ácido N-Boc-L-glutámico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (182 mg, 28%) para producir el compuesto N-63. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 10H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,18-3,25 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 10,0, 15,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,11-5,12 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,23 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 5H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 15,99, 16,18, 17,74, 25,72, 26,50, 26,73, 27,85, 28,32, 29,90, 32,84, 39,73, 52,02, 53,61, 66,70, 80,44, 119,49, 123,68, 124,31, 128,34, 128,61, 131,38, 135,25, 135,62, 140,01, 155,76, 171,70, 173,27, 173,51, 207,33; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₅H₅₂N₂O₇S 644,86. Hallada (M⁺) m/z 645,4, (M+Na) m/z 667,5.

Ejemplo 30

Compuesto N-64

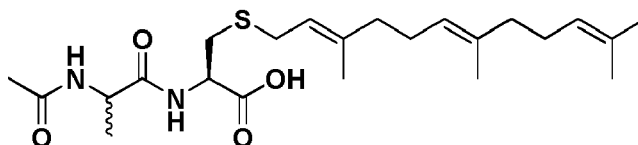
25 Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico) (compuesto N-64): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido N-Boc-L-glutámico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (136 mg, 17%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-64, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 10H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,01-5,03 (m, 2H), 5,12-5,15 (m, 1H), 5,89-5,90 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 8,70 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 15,00, 15,13, 16,68, 24,71, 25,43, 25,67, 27,29, 28,70, 28,79, 28,85, 31,43, 36,68, 38,62, 38,67, 49,38, 51,36, 79,65, 79,85, 118,23, 118,33, 122,69, 123,27, 130,33, 134,31, 134,34, 134,37, 139,32, 154,89, 170,77, 172,68, 172,79; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₇H₄₄N₂O₇S 540,71. Hallada (M+Na) m/z 563,4.

Ejemplo 31



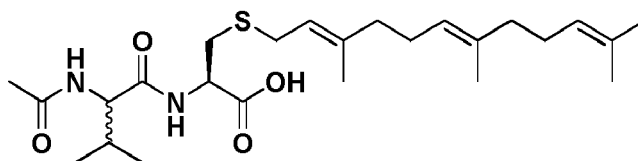
Compuesto N-65

5 Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-3-(4-hidroxifenil)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico y ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-3-(4-hidroxifenil)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) (compuesto N-65): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-DL-tirosina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (230 mg, 43%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-65, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,79-1,80 (m, 3H), 1,87-88 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 8H), 2,57-2,80 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,96-3,13 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,52-4,55 (m, 1H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,26, 16,29, 17,82, 22,43, 25,97, 27,42, 27,79, 30,18, 30,29, 33,38, 33,43, 38,21, 38,46, 40,80, 40,89, 53,21, 53,49, 56,12, 56,17, 116,13, 116,16, 121,55, 121,59, 125,15, 125,47, 129,06, 129,12, 131,33, 131,36, 132,11, 136,26, 140,54, 157,24, 157,30, 173,08, 173,65, 173,70, 173,82; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₉H₄₂N₂O₅S 530,72. Hallada (M⁺) m/z 531,3, (M+Na) m/z 553,3.

Ejemplo 32

Compuesto N-40

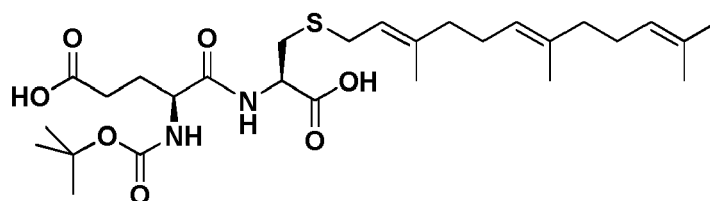
25 Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamidopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico y ácido (R)-2-((R)-2-acetamidopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) (compuesto N-40): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-DL-alanina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (220 mg, 50%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-40, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,27 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-2,03 (m, 11H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,04-3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 4,32-4,34 (m, 1H), 4,46-4,47 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,11 (m, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,14, 16,23, 17,79, 18,10, 18,37, 22,42, 25,94, 27,41, 27,78, 30,13, 30,28, 33,35, 33,57, 40,79, 40,88, 50,30, 53,08, 53,43, 121,57, 121,60, 125,15, 125,45, 132,11, 140,54, 173,75; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₈N₂O₄S 438,62. Hallada (M⁺) m/z 439,2.

40 Ejemplo 33

Compuesto N-41

Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-3-metilbutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico y ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-3-metilbutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-41): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron N-acetil-DL-valina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (250 mg, 54%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-41, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,27 (m, 6H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,87-2,03 (m, 12H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 6,5, 16,0 Hz, 1H), 4,47-4,48 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 2H), 5,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,16, 17,82, 18,45, 18,62, 19,75, 19,93, 22,47, 25,97, 27,42, 27,79, 30,09, 30,24, 32,09, 33,28, 33,42, 40,80, 40,89, 53,20, 53,43, 60,00, 60,03, 121,56, 121,60, 125,13, 125,15, 125,46, 132,11, 136,26, 140,52, 173,25, 173,32, 173,67, 173,71, 173,74; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₄₂N₂O₄S 466,68. Hallada (M⁺) m/z 467,3.

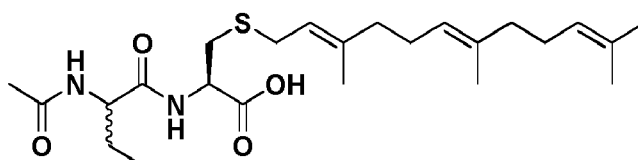
Ejemplo 34



Compuesto N-66

Síntesis de (ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-5-oxopentanoico) (compuesto N-66): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de ácido (S)-5-(benciloxi)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (674 mg, 2 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBop, 1040 mg, 2 mmol) y en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (1,04 ml, 6 mmol) gota a gota. Tras 10 min, se añadió lentamente S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (650 mg, 2 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h. Se extinguió la reacción mediante HCl 1 N y se ajustó el pH de la disolución a 3,0. Se extrajo la mezcla mediante acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se usó la mitad del residuo directamente para la siguiente etapa para proporcionar el compuesto N-66 en bruto. A este compuesto N-66 en bruto obtenido anteriormente disuelto en MeOH (1 ml), se le añadió NaOH 5 N (2 ml, 10 mmol). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se extinguió la reacción mediante HCl 1 N y se ajustó el pH de la disolución a 2,0. Se extrajo la mezcla mediante acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (164 mg, 30%) para producir el compuesto N-66. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,95-2,09 (m, 10H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,17-3,25 (m, 2H), 4,56 (dd, J = 10,0, 15,0 Hz, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,23 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,40 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,06, 16,15, 17,75, 25,77, 26,52, 26,74, 28,01, 28,33, 29,73, 29,89, 32,60, 39,70, 39,74, 52,22, 52,95, 80,91, 119,57, 123,83, 124,35, 131,38, 135,34, 140,04, 156,06, 172,18, 174,00, 177,16; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₄₆N₂O₇S 554,74. Hallada (M+Na) m/z 577,4.

Ejemplo 35



Compuesto N-46

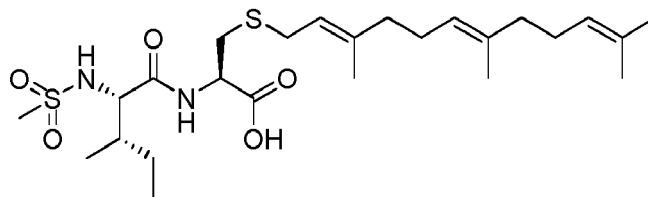
Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamidobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico y ácido (R)-2-((R)-2-acetamidobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-46): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de ácido N-acetil-DL-2-amino-n-butírico (174 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) gota a gota. Tras 10 min, se añadió lentamente S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). Se agitó la disolución a

temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (15 ml x 1), H₂O (15 ml x 2) y salmuera (15 ml x 2). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (290 mg, 64%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-46, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,86 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,72-2,03 (m, 13H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 10,62, 10,70, 16,16, 16,25, 17,81, 22,46, 25,96, 26,56, 26,68, 27,42, 27,79, 30,11, 30,27, 33,31, 33,52, 40,80, 40,89, 53,11, 53,42, 56,02, 56,07, 121,56, 121,60, 125,13, 125,46, 132,11, 136,26, 136,27, 140,54, 173,28, 173,32, 173,69, 174,26, 174,31; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₄₀N₂O₄S 452,65. Hallada (M⁺) m/z 453,3, (M+Na) m/z 475,2.

Se usaron los siguientes procedimientos experimentales generales para cargar Fmoc-cisteína-(S-farnesilo) sobre resina para los ejemplos 36-39 tal como se describe a continuación. Se colocó resina de cloruro de 2-clorotritilo (eficacia de carga = 1,01 mmol/g, 1,0 g, 1,0 mmol) en un recipiente de síntesis de péptidos de 50 ml (jeringa de polipropileno de Torviq, Niles, MI) bajo nitrógeno. A esto se le añadió CH₂Cl₂ anhidro (20 ml). Se sacudió la resina durante 5 min y se eliminó el disolvente. En un vial separado, se disolvieron Fmoc-Cys(StBu)-OH (1,1 g, 2,6 mmol) y 2,4,6-colidina (290 mg, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml). Se transfirió esta disolución a la resina. Se agitó suavemente la mezcla durante 3 h. Entonces, se añadió luego una disolución al 1% de 2,4,6-colidina en MeOH (20 ml), y se agitó la mezcla durante 10 min adicionales. Se drenó la mezcla, y se lavó la resina con MeOH, CH₂Cl₂ y DMF. Se disolvió ditiotreitol (1,1 g, 6,7 mmol) en una disolución de diisopropil-etilamina/DMF (4 ml/20 ml) y se añadió a la resina, y se agitó suavemente el recipiente de reacción durante la noche. Se drenó el disolvente, y se lavó la resina con CH₂Cl₂ y DMF. Se añadió 2,4,6-colidina (300 mg, 2,5 mmol) a una disolución de bromuro de farnesilo (900 mg, 3,2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió esta disolución de reactivo a la resina, y se agitó suavemente el recipiente de reacción durante 10 h a temperatura ambiente. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂.

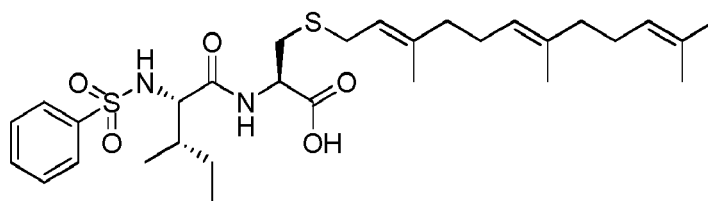
Ejemplo 36



Compuesto N-67

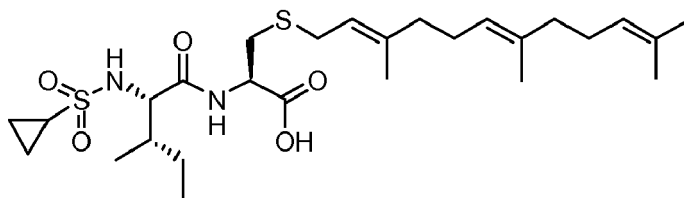
Síntesis de (ácido (R)-2-((2S,3S)-3-metil-2-(metilsulfonamido)pentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieniltio)propanoico) (compuesto N-67): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron Fmoc-L-isoleucina (354 mg, 1 mmol), PBOP (502 mg, 1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron cloruro de metilsulfonilo (1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se trató la resina dos veces con una disolución al 0,5% de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ durante 5 min. Se recogió esta disolución en un matraz de fondo redondo, y se lavó la resina dos veces con CH₂Cl₂ anhidro. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa (45 mg, 25%) para producir el compuesto N-67. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,94 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,77 - 1,82 (m, 1H), 1,99 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 6H), 2,74 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 5,0, 12,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 5,0, 12,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,16 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,3, 16,0, 16,3, 25,7, 26,0, 27,4, 27,8, 39,2, 40,8, 40,9, 41,3, 52,2, 62,8, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,6, 173,6, 174,0; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₄₄N₂O₅S₂ 516,8. Hallada (M⁺) m/z 517.

Ejemplo 37



Compuesto N-68

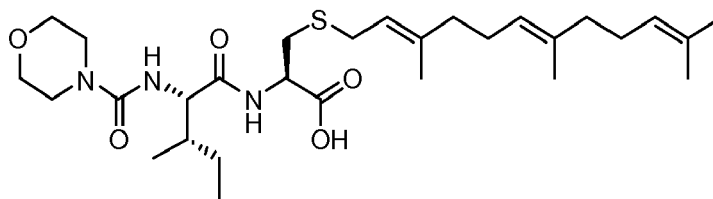
Síntesis de (ácido (R)-2-((2S,3S)-3-metil-2-(fenilsulfonamido)pentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-68): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron Fmoc-L-isoleucina (354 mg, 1 mmol), PBOP (502 mg, 1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron cloruro de fenilsulfonilo (1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se trató la resina dos veces con una disolución al 0,5% de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ durante 5 min. Se recogió esta disolución en un matraz de fondo redondo, y se lavó la resina dos veces con CH₂Cl₂ anhidro. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa (40 mg, 30%) para producir el compuesto N-68. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 - 1,06 (m, 2H), 1,43 - 1,48 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,87 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 6H), 2,45 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 7,5, 14,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 5,5, 7,5 Hz, 1H), 4,99 - 5,02 (m, 2H), 5,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,4, 15,8, 16,2, 16,3, 17,8, 17,8, 25,5, 26,0, 27,4, 27,8, 30,4, 33,3, 39,4, 40,8, 40,9, 53,4, 62,4, 121,6, 125,2, 125,5, 128,3, 130,1, 132,1, 133,6, 136,3, 140,5, 142,2, 173,0, 173,5; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₃₀H₄₆N₂O₅S₂ 578,8. Hallada (M⁺) m/z 579,3.

Ejemplo 38

Compuesto N-69

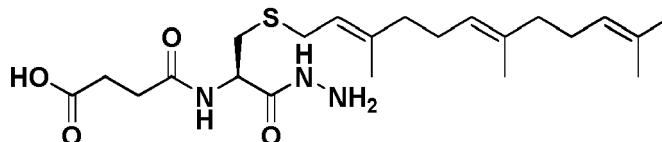
Síntesis de (ácido (R)-2-((2S,3S)-2-(ciclopropanosulfonamido)-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-69): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron Fmoc-L-isoleucina (354 mg, 1 mmol), PBOP (502 mg, 1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron cloruro de ciclopropilsulfonilo (1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se trató la resina dos veces con una disolución al 0,5% de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ durante 5 min. Se recogió esta disolución en un matraz de fondo redondo, y se lavó la resina dos veces con CH₂Cl₂ anhidro. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa (40 mg, 26%) para producir el compuesto N-69. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 - 1,11 (m, 2H), 1,50 (sa, 6H), 1,42 - 1,52 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,72 - 1,78 (m, 1H), 1,89 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 6H), 2,64 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 5,0, 13,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,5, 13,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 4,98 - 5,03 (m, 2H), 5,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,5, 15,9, 16,2, 16,3, 17,8, 22,5, 25,8, 26,0, 27,4, 27,8, 30,3, 33,3, 38,3, 40,8, 40,9, 53,5, 59,2, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 173,2, 173,7, 173,8; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₇H₄₆N₂O₅S₂ 542,8. Hallada (M⁺) m/z 543,3.

Ejemplo 39



Compuesto N-70

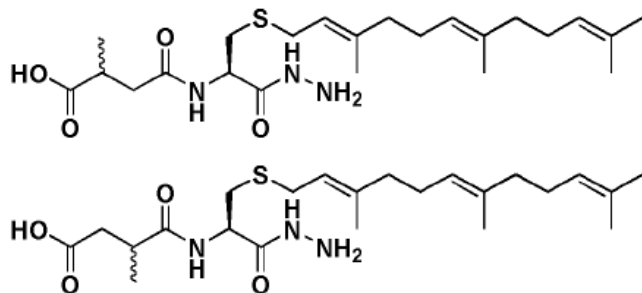
5 Síntesis de (ácido (R)-2-((2S,3S)-3-metil-2-(morfolin-4-carboxamido)pentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-70): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron Fmoc-L-isoileucina (354 mg, 1 mmol), PBOP (502 mg, 1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se añadió una disolución al 20% de piperidina en DMF (10 ml) a la farnesilcisteína sobre la resina (0,5 mmol) y se agitó el recipiente durante 15 min. Se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se disolvieron cloruro de 4-morfolinocarbonilo (1 mmol) y 2,4,6-colidina (242 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió esta disolución a la resina y se agitó durante 3 h. Entonces se drenó el disolvente, y se lavó la resina con DMF y CH₂Cl₂. Se trató la resina dos veces con una disolución al 0,5% de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ durante 5 min. Se recogió esta disolución en un matraz de fondo redondo, y se lavó la resina dos veces con CH₂Cl₂ anhidro. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa (40 mg, 30%) para producir el compuesto N-70. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05 - 1,13 (m, 2H), 1,50 (sa, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,72 - 1,78 (m, 1H), 1,87 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 6H), 2,66 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 5,0, 14,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 7,0, 13,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 4,98 - 5,03 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,4, 16,0, 16,2, 16,3, 17,8, 26,0, 26,1, 27,4, 27,8, 30,4, 33,6, 38,2, 40,8, 40,9, 45,5, 53,5, 67,6, 121,6, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 159,6, 173,8, 174,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₉H₄₉N₃O₅S 551,8. Hallada (M⁺) m/z 552,4.

Ejemplo 40

Compuesto N-24

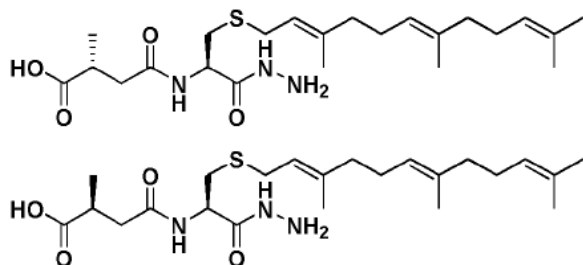
25 Síntesis de (ácido 4-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoico) (compuesto N-24): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (430 mg, 1,27 mmol) en THF (10 ml) se le añadió anhídrido succínico (635 mg, 6,34 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo con acetato de etilo (60 ml). Se lavó la disolución mediante H₂O (15 ml x 2) y salmuera (15 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Al residuo obtenido anteriormente se le añadió hidrazina en THF (hidrazina 1 M en THF, 25 ml). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h y se eliminó el disolvente a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (122 mg, 22%) para producir el compuesto N-24. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,55 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,91-2,06 (m, 8H), 2,36-2,41 (m, 4H), 2,71 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 3,13-3,17 (m, 3H), 4,39 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 5,16 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆): δ 15,75, 15,79, 17,55, 25,50, 25,85, 26,14, 28,63, 29,17, 29,89, 32,68, 39,90, 39,99, 50,93, 120,15, 123,64, 124,10, 130,65, 134,54, 138,40, 169,30, 170,86, 173,96; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₇N₃O₄S 439,61. Hallada (M⁺) m/z 440,3, (M+Na) m/z 462,2.

40 Ejemplo 41

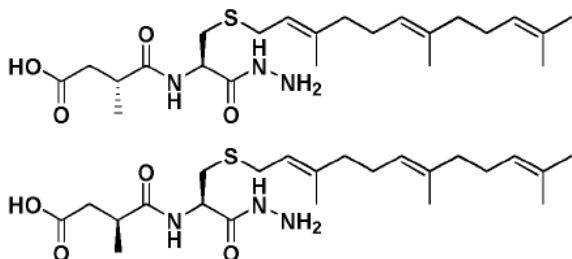


N-34 [*racemato de regioisómero de 3-me*] N-33 [*racemato de regioisómero de 2-me*]

5 Síntesis de una mezcla de (ácido N-[1-hidrazinocarbonil-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etil]-3-metil-succinámico) (compuesto N-34) y (ácido N-[1-hidrazinocarbonil-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etil]-2-
 10 metil-succinámico) (compuesto N-33): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol) y anhídrido metilsuccínico (171 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se
 15 añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó
 20 mediante Na₂SO₄ la disolución en acetato de etilo y se concentró a vacío para producir una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC para producir dos fracciones. Se purificó la primera fracción tal como se explica en el ejemplo 41a. La segunda fracción recogida proporcionó una mezcla 6:4 de los regioisómeros de 3-
 metilo (compuesto N-34) y 2-metilo (compuesto N-33), en la que cada regioisómero es una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R (150 mg, 33%). ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,04-1,13 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,93-2,03(m, 6H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,14, 16,25, 16,27, 17,41, 17,47, 17,80, 17,99, 18,33, 20,05, 23,10, 23,66, 26,30, 26,56, 26,85, 27,43, 27,79, 29,09, 30,12, 30,17, 30,20, 30,82, 33,37, 33,39, 33,50, 33,53, 33,61, 37,40, 37,59, 37,96, 38,03, 38,29, 38,58, 38,84, 39,76, 39,95, 40,08, 40,76, 40,89, 121,23, 121,41, 121,44, 125,14, 132,13, 136,25, 140,54, 140,62, 172,06, 173,93, 174,29, 176,47, 178,93, 179,30; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₉N₃O₄S 453,3. Hallada (M⁺) m/z 454,3.

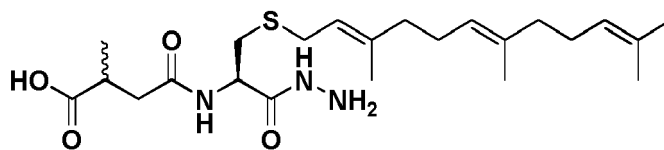


N-34a [*enantiómero R-R del regioisómero de 3-me*] N-34b [*enantiómero S-R del regioisómero de 3-me*]



25 N-33a [*enantiómero R-R del regioisómero de 2-me*] N-33b [*enantiómero S-R del regioisómero de 2-me*]

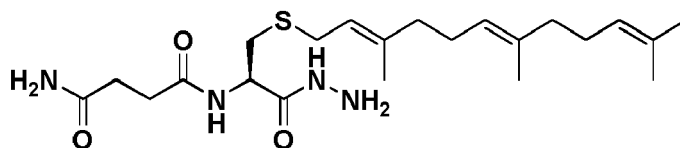
Ejemplo 41a



Compuesto N-34

Síntesis de una mezcla de (ácido N-[1-hidrazinocarbonil-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etil]-3-(S)-metil-succinámico) y (ácido N-[1-hidrazinocarbonil-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etil]-3-(R)-metil-succinámico) (compuesto N-34): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol) y anhídrido metilsuccínico (171 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó mediante Na₂SO₄ la disolución en acetato de etilo y se concentró a vacío para producir una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC para producir dos fracciones. Se purificó la segunda fracción para proporcionar la mezcla de regioisómeros tal como se explica en el ejemplo 41. Se aisló la primera fracción para producir el compuesto N-34 (50 mg, 11%): ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 6H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,13, 16,24, 17,42, 17,79, 17,98, 25,94, 27,43, 27,45, 27,96, 27,79, 30,19, 30,39, 33,36, 33,49, 37,45, 37,99, 38,91, 39,97, 40,76, 40,89, 53,04, 53,34, 121,41, 121,93, 125,14, 125,15, 125,45, 132,12, 136,24, 140,62, 172,06, 173,95, 178,17; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₉N₃O₄S 453,3. Hallada (M⁺) m/z 454,3.

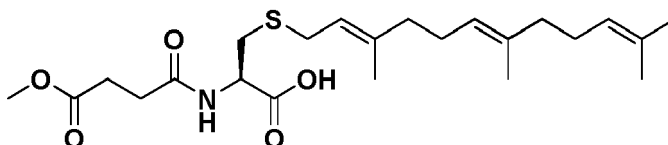
Ejemplo 42



Compuesto N-38

Síntesis de (N1-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieniltio)propan-2-il)succinamida) (compuesto N-38): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido succinámico (140 mg, 1,2 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante diez minutos. Se añadió éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó mediante Na₂SO₄ la disolución en acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se añadió la mezcla en bruto obtenida a NH₂NH₂ 1 M en THF (10 ml, 10 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución en THF a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (153 mg, 35%) para producir el compuesto N-38. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 4H), 2,71 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 5,5, 13,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,13, 16,24, 17,79, 25,94, 27,42, 27,79, 30,22, 31,34, 31,87, 33,59, 40,76, 40,88, 53,19, 121,44, 125,14, 125,46, 132,12, 136,25, 140,58, 171,96, 174,95, 177,38; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₈N₄O₃S 438,3. Hallada (M⁺) m/z 439,3.

Ejemplo 43

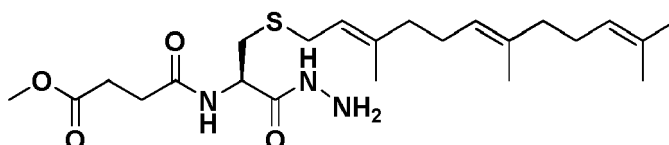


Compuesto N-17

Síntesis de (ácido (R)-2-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieniltio)propanoico) (compuesto N-17): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron succinato de mono-metilo (132 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-

diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante diez minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó mediante Na₂SO₄ la disolución en acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto N-17 en bruto. Se purificó el compuesto N-17 en bruto mediante HPLC (110 mg, 25%) para producir el compuesto N-17. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,68 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 4,5, 13,5 Hz, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,35 (dd, J = 4,5, 7,0 Hz, 1H), 4,98-5,02 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,12, 16,25, 17,79, 25,94, 27,48, 27,79, 30,40, 30,69, 31,73, 35,49, 40,77, 40,89, 52,24, 55,45, 121,82, 125,22, 125,47, 132,08, 136,15, 139,97, 173,57, 174,80, 177,17; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,2. Hallada (M+Na) m/z 462,2.

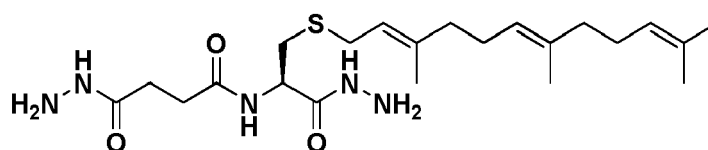
Ejemplo 44



Compuesto N-44

Síntesis de (4-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de metilo (compuesto N-44): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron el compuesto N-39 en bruto (1 mmol) del ejemplo 43, hexafluorofosfato de -(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante diez minutos. Se añadió hidrazina 1 N en THF (2 ml, 2 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (30 mg, 26%) para producir el compuesto N-44. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,52-2,54 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 6,5, 13,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98-5,01 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,14, 16,25, 17,80, 25,95, 27,43, 27,79, 30,07, 30,20, 31,24, 33,60, 40,76, 40,89, 52,34, 53,08, 121,43, 125,14, 125,46, 132,13, 136,25, 140,60, 172,00, 174,35, 174,98; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₉N₃O₄S 453,3. Hallada (M+Na) m/z 476,2.

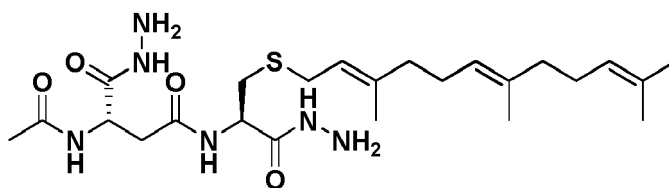
Ejemplo 45



Compuesto N-25

Síntesis de (4-hidrazinil-N-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-il)-4-oxobutanamida (compuesto N-25): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBop, 624 mg, 1,2 mmol) y ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (1,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (15 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3/1) como eluyente. Al producto obtenido anteriormente se le añadió hidrazina en THF (hidrazina 1 M en THF, 48 ml). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 64 h y se eliminó el disolvente a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (300 mg, 68%) para producir el compuesto N-25. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85-2,03 (m, 8H), 2,35-2,46 (m, 4H), 2,60 (dd, J = 10,0, 15,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,08-3,10 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,16 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,14, 16,26, 17,80, 25,95, 27,44, 27,80, 30,06, 30,24, 31,96, 33,58, 40,77, 40,89, 53,28, 121,44, 125,15, 125,47, 132,13, 136,27, 140,59, 171,98, 173,96, 174,88; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₉N₅O₃S 453,64. Hallada (M+) m/z 454,3.

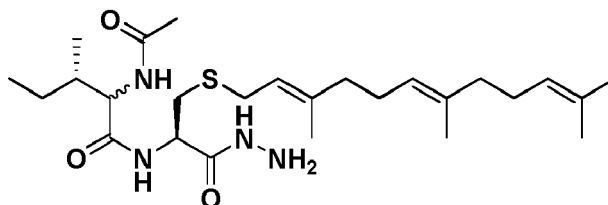
Ejemplo 46



Compuesto N-71

Síntesis de ((S)-3-acetamido-4-hidrazinil-N-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-il)-4-oxobutanamida) (compuesto N-71): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBop, 624 mg, 1,2 mmol) y éster metílico del ácido N-acetil-aspartico (1,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (15 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3/1) como eluyente. Al producto obtenido anteriormente se le añadió hidrazina en THF (hidrazina 1 M en THF, 48 ml). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 64 h y se eliminó el disolvente a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (330 mg, 65%) para producir el compuesto N-71. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,56 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,91-2,04 (m, 10H), 2,38 (dd, J = 10,0, 15,0 Hz, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 3,12-3,14 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,35-4,37 (m, 1H), 4,51-4,52 (m, 1H), 5,06-5,07 (m, 2H), 5,15 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,28 (s, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆): δ 15,78, 17,56, 22,67, 25,50, 25,88, 26,14, 28,63, 32,53, 37,80, 48,72, 50,99, 120,07, 123,66, 124,09, 130,65, 134,53, 138,45, 168,94, 168,98, 169,08, 170,10; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₄₂N₆O₄S 510,69. Hallada (M⁺) m/z 511,3.

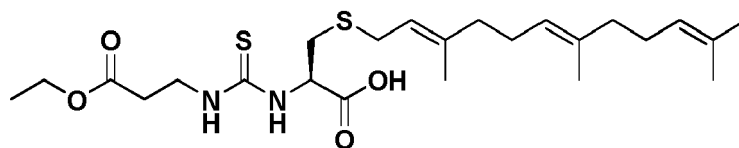
Ejemplo 47



Compuesto N-72

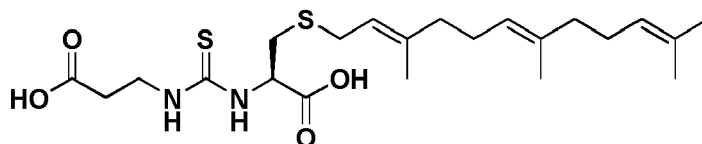
Síntesis de una mezcla de ((2R, 3S)-2-acetamido-N-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-il)-3-metilpentanamida) y ((2R, 3R)-2-acetamido-N-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-il)-3-metilpentanamida) (compuesto N-72): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBop, 624 mg, 1,2 mmol) y N-acetil-L-isoleucina (1,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (15 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3/1) como eluyente. Al producto obtenido anteriormente se le añadió hidrazina en THF (hidrazina 1 M en THF, 48 ml). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 64 h y se eliminó el disolvente a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (245 mg, 50%) para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros RSR y RRR del compuesto N-72, de manera similar al racemato del compuesto N-62 en el ejemplo 28, en el que uno de los tres centros quirales es racémico y los otros dos son enantiopuros. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,79-0,87 (m, 6H), 1,05-1,15 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 13H), 1,85-2,01 (m, 11H), 2,57 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,36-4,37 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,12 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,54, 11,95, 15,27, 15,95, 16,15, 16,25, 16,30, 17,80, 22,32, 22,46, 25,95, 26,01, 27,27, 27,44, 27,46, 27,80, 30,12, 30,19, 30,90, 33,38, 33,66, 37,97, 40,78, 40,89, 52,91, 53,03, 59,29, 59,67, 121,39, 121,41, 125,13, 125,14, 125,46, 126,15, 132,12, 136,27, 140,56, 140,64, 171,70, 171,73, 173,64, 173,72, 173,88, 174,39; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₆N₄O₃S 494,73. Hallada (M⁺) m/z 495,3.

Ejemplo 48



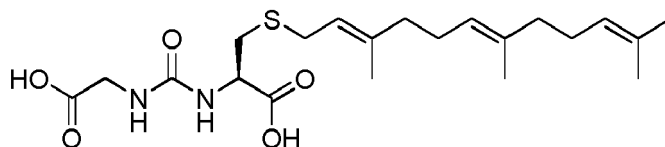
Compuesto N-73

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(3-etoxi-3-oxopropil)tioureido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) (compuesto N-73): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una suspensión de 3-isotiocianato-propionato de etilo (159 mg, 1 mmol) y S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (220 mg, 45%) para producir el compuesto N-73. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,54 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,95-2,96 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,68 (ancho, 2H), 4,06 (q, J = 5,0 Hz, 2 H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,09-5,14 (m, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 14,65, 16,19, 16,31, 17,83, 25,97, 27,39, 27,80, 30,70, 33,22, 33,91, 34,80, 40,80, 40,90, 57,89, 61,03, 61,71, 61,93, 121,35, 121,70, 125,16, 132,11, 136,24, 140,52, 173,76, 174,47, 210,16; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₄₀N₂O₄S₂ 484,72. Hallada (M⁺) m/z 485,3, (M+Na) m/z 507,3.

Ejemplo 49

Compuesto N-74

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(2-carboxietil)tioureido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) (compuesto N-74): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una suspensión de 3-isotiocianato-propionato de etilo (1 mmol) y S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto N-74 en bruto. Se disolvió el compuesto N-74 en bruto obtenido anteriormente en THF (3 ml) y se añadió lentamente una disolución de LiOH·H₂O (126 mg, 3 mmol) en H₂O (2 ml) a 0°C. Se dejó la reacción durante 4 h. Entonces se diluyó la disolución con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo resultante mediante HPLC preparativa (230 mg, 50%) para producir el compuesto N-74. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-2,04 (m, 8H), 2,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 6,5, 14,0 Hz, 1H), 2,94-2,95 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,15-3,17 (m, 1H), 3,67 (ancho, 2H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,09-5,14 (m, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,17, 16,30, 17,81, 25,96, 27,39, 27,79, 30,68, 31,57, 32,81, 33,20, 33,90, 34,56, 37,55, 40,80, 40,89, 57,93, 61,05, 121,34, 121,70, 125,48, 132,11, 136,24, 140,52, 173,76, 174,55, 175,68; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₆N₂O₄S₂ 456,66. Hallada (M⁺) m/z 457,2, (M+Na) m/z 479,2.

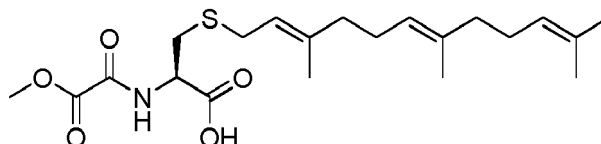
Ejemplo 50

Compuesto N-15

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(carboximetil)ureido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) (compuesto N-15): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una suspensión de isotiocianato-acetato de etilo (1 mmol) y S-trans,trans-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto N-15 en bruto. Se disolvió el compuesto N-15 en bruto obtenido anteriormente en THF (3 ml) y se añadió lentamente una disolución de LiOH·H₂O

(126 mg, 3 mmol) en H₂O (2 ml) a 0°C. Se dejó la reacción durante 4 h. Entonces se diluyó la disolución con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo resultante mediante HPLC preparativa (40 mg, 50%) para producir el compuesto N-15. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (sa, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 6H), 2,82 (dd, J = 7,0, 14,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 5,0, 13,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 5,0, 12,0 Hz, 1H), 3,89 (sa, 2H), 4,50 - 4,54 (m, 1H), 5,10 - 5,15 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,1, 17,8, 25,9, 27,4, 27,8, 30,6, 34,5, 40,8, 40,9, 42,5, 54,2, 121,7, 125,2, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 160,1, 174,1, 174,8; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₁H₃₄N₂O₅S 426,6. Hallada (M+Na) m/z 449,3.

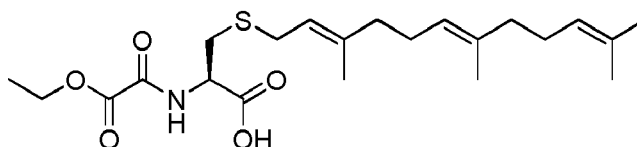
10 Ejemplo 51



Compuesto N-10

Síntesis de (ácido (R)-2-(2-metoxi-2-oxoacetamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-10): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió cloroacetato de metilo (122 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo que quedaba en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (66 mg, 15%) para producir el compuesto N-10. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (sa, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 6H), 2,95 (dd, J = 6,3, 14,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 4,7, 14,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 3,93 (sa, 3H), 4,82 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 5,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,0, 16,2, 17,7, 25,7, 26,4, 26,7, 30,0, 32,5, 39,6, 39,7, 52,0, 53,9, 119,2, 123,7, 124,3, 131,4, 135,5, 140,6, 156,1, 160,2, 173,2; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₁H₃₃NO₅S 411,6. Hallada (M+Na) m/z 434,2.

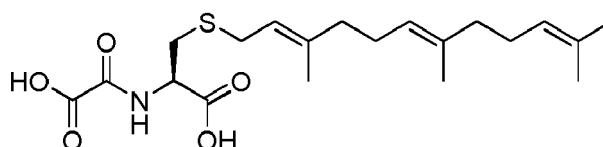
25 Ejemplo 52



Compuesto N-13

Síntesis de (ácido (R)-2-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-13): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió cloroacetato de etilo (122 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo que quedaba en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (66 mg, 15%) para producir el compuesto N-13. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 (sa, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 6H), 2,95 (dd, J = 6,5, 14,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,0, 16,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,27 (m, 2H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,81 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 5,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 14,0, 16,0, 16,2, 17,7, 25,7, 26,4, 26,7, 30,0, 32,5, 39,6, 39,7, 52,2, 63,6, 119,3, 123,7, 124,3, 131,3, 135,5, 140,5, 156,5, 160,0, 174,1; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₂H₃₅NO₅S 425,2. Hallada (M+Na) m/z 448,2.

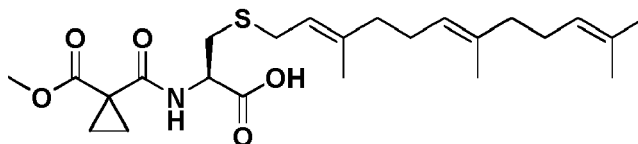
Ejemplo 53



Compuesto N-19

Síntesis de (ácido (R)-2-(carboxiformamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tio)propanoico (compuesto N-19): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió cloroacetato de etilo (122 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo que quedaba en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se mezclaron la mezcla de reacción en bruto y LiOH (126 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con HCl 1 N (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (60 mg, 16%) para producir el compuesto N-19. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60 (sa, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 6H), 2,88 (dd, J = 8,5, 14,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 5,5, 13,5 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 5,5, 13,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 4,0, 7,5 Hz, 1H), 5,09 - 5,13 (m, 2H), 5,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,1, 16,2, 26,0, 27,4, 27,8, 30,2, 33,0, 40,8, 40,9, 53,7, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,7, 160,3, 162,4, 173,0; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₀H₃₁NO₅S 397,5. Hallada (M+Na) m/z 420,2.

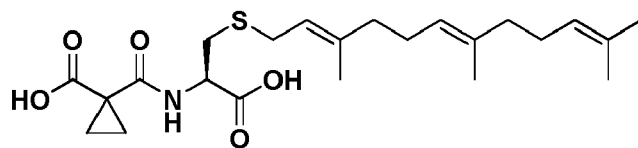
Ejemplo 54



Compuesto N-52

Síntesis de (éster metílico del ácido 1-[1-carboxi-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico) (compuesto N-52): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron éster monometílico del ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (158 mg, 1,1 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante diez minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto N-52 en bruto. Se purificó el compuesto N-52 en bruto mediante HPLC (120 mg, 27%) para producir el compuesto N-52. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,45-1,48 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 4H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,78-2,91 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,97-5,02 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 9,2, 16,14, 16,20, 17,80, 20,05, 25,95, 27,31, 27,37, 27,78, 30,61, 33,62, 40,74, 40,88, 52,96, 53,97, 121,61, 125,11, 125,45, 132,11, 136,28, 140,59, 170,81, 173,75, 174,39; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₃₇NO₅S 451,2. Hallada (M+Na) m/z 474,2.

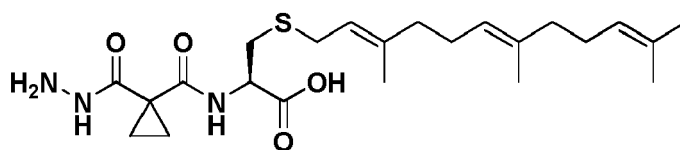
Ejemplo 55



Compuesto N-45

Síntesis de (ácido 1-[1-carboxi-2-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-etilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico) (compuesto N-45): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron el compuesto N-52 en bruto (1 mmol) del ejemplo 54 y LiOH (126 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con HCl 1 N (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (200 mg, 46%) para producir el compuesto N-45. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,47 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,91-2,06 (m, 6H), 2,78-2,90 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 4,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,97-5,02 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 9,2, 16,16, 16,21, 17,81, 20,40, 25,96, 26,59, 27,38, 27,78, 30,66, 33,58, 40,75, 40,88, 53,94, 121,63, 125,12, 125,46, 132,11, 136,28, 140,60, 171,59, 173,70, 175,97; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₅NO₅S 437,2. Hallada (M+Na) m/z 460,2.

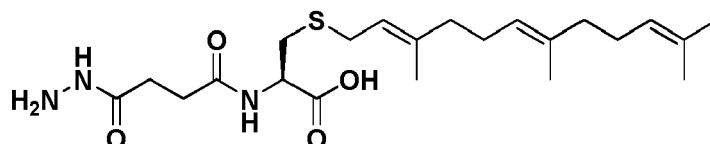
Ejemplo 56



Compuesto N-75

5 Síntesis de (ácido 2-[(1-hidrazinocarbonil-ciclopropanocarbonil)-amino]-3-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-propiónico) (compuesto N-75): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió el compuesto N-52 en bruto (1 mmol) del ejemplo 54 a NH_2NH_2 1 M en THF (10 ml, 10 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución en THF a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (65 mg, 52%) para producir el compuesto N-75. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOH-d_4): δ 1,17-1,27 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 6H), 2,70 (dd, $J = 9,0, 13,5$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 3,5, 13,5$ Hz, 1H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 4,32 (dd, $J = 3,5, 8,5$ Hz, 1H), 4,97-5,02 (m, 2H), 5,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, MeOH-d_4): δ 9,2, 14,87, 15,72, 16,15, 16,28, 17,82, 25,97, 27,49, 27,80, 30,16, 30,53, 34,90, 40,77, 40,89, 56,22, 121,67, 125,21, 125,47, 132,09, 136,17, 140,11, 171,68, 172,35, 177,58; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 451,2. Hallada (M+Na) m/z 474,2.

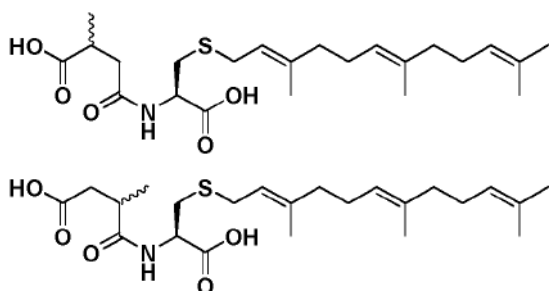
Ejemplo 57



Compuesto N-76

15 Síntesis de (ácido 2-(3-hidrazinocarbonil-propionilamino)-3-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilsulfanil)-propiónico) (compuesto N-76): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió el compuesto N-39 en bruto (1 mmol) del ejemplo 43 a NH_2NH_2 1 M en THF (10 ml, 10 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución en THF a vacío para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC (60 mg, 56%) para producir el compuesto N-76. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOH-d_4): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (dd, $J = 7,5, 13,5$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 4,0, 13,5$ Hz, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 4,33 (dd, $J = 4,5, 7,5$ Hz, 1H), 4,97-5,00 (m, 2H), 5,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, MeOH-d_4): δ 16,11, 16,26, 17,79, 25,94, 27,50, 27,79, 30,69, 30,74, 32,60, 35,63, 40,78, 40,89, 55,60, 121,80, 125,22, 125,47, 132,08, 136,14, 139,98, 173,73, 174,17, 177,47; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 439,3. Hallada (M+Na) m/z 462,2.

Ejemplo 58



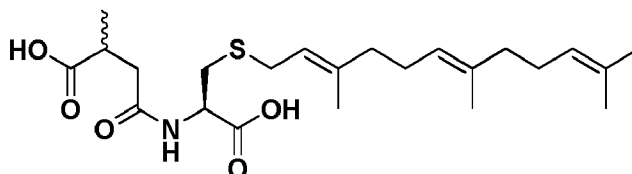
30 N-22 [racemato de regioisómero de 3-me]

N-21 [racemato de regioisómero de 2-me]

35 Síntesis de una mezcla de (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieniltio)etilamino)-3-metil-4-oxobutanoico) (compuesto N-22) y (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieniltio)etilamino)-2-metil-4-oxobutanoico) (compuesto N-21): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido N-metil-succínico (1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a ~2,0-3,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa produciendo una mezcla 6:4 de los compuestos

regioisoméricos, N-22 (el isómero de 3-metilo) y N-21 (el isómero de 2-metilo), en la que cada regioisómero es una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R, de manera similar a la mezcla regioisomérica de los compuestos N-34 y N-33 en el ejemplo 41 (296 mg, rendimiento del 67%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,14-1,24 (m, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 8H), 2,29-2,66 (m, 2H), 2,72-3,01 (m, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 0,5H), 4,69 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 0,5H), 5,01 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 6,52 (m, 0,5H), 6,70 (m, 0,5H), 8,80 (ancho, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 15,00, 15,12, 15,56, 15,82, 15,98, 16,51, 16,69, 16,84, 24,71, 25,36, 25,39, 25,50, 25,67, 28,74, 28,79, 31,42, 31,47, 31,53, 31,72, 35,04, 35,48, 35,61, 36,59, 36,98, 37,64, 38,40, 38,60, 38,67, 50,50, 50,65, 50,95, 51,02, 117,90, 118,26, 118,29, 122,64, 122,67, 122,71, 123,27, 130,30, 130,35, 134,34, 134,38, 139,26, 139,27, 139,29, 139,33, 170,86, 171,02, 174,01, 174,84, 174,96, 175,23, 175,40, 175,76, 177,16, 179,36, 180,65; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,61. Hallada (M⁺) m/z 440,3, (M+Na) m/z 462,3.

Ejemplo 58a

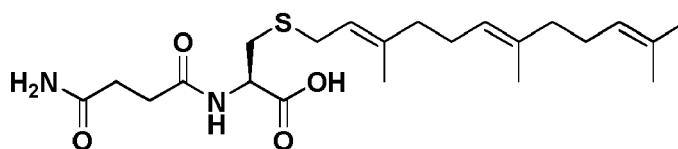


Compuesto N-22

N-22 [racemato de regioisómero de 3-me]

Síntesis de una mezcla de (ácido (S)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-3-metil-4-oxobutanoico) y (ácido (R)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-3-metil-4-oxobutanoico) (compuesto N-22): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido N-metil-succínico (1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a ~2,0-3,0. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa produciendo la mezcla regioisomérica 6:4 del compuesto N-22 y el compuesto N-21 en el ejemplo 58. Se purificó adicionalmente esta mezcla mediante HPLC preparativa para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-22, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a (135 mg, 31%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,10-1,12 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,15, 16,24, 17,22, 17,80, 18,41, 25,96, 27,40, 27,79, 30,10, 33,56, 33,65, 37,33, 37,93, 38,57, 40,02, 40,79, 40,89, 53,11, 53,28, 121,60, 125,14, 125,46, 132,12, 136,27, 140,48, 140,50, 173,98, 174,59, 178,25, 179,26; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,61. Hallada (M⁺) m/z 440,3, (M+Na) m/z 462,2.

Ejemplo 59

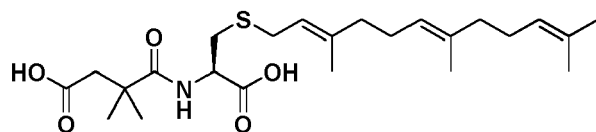


Compuesto N-26

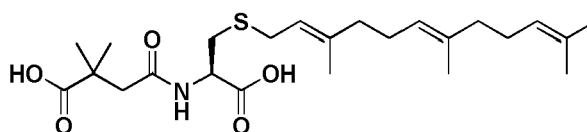
Síntesis de (ácido (R)-2-(4-amino-4-oxobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-26): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) y ácido 4-amino-4-oxobutanoico (140 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NH₄Cl (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Al residuo resultante disuelto en MeOH (3 ml) se le añadió NaOH 5 N (3 ml) a temperatura ambiente. Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 10 min y se ajustó el pH de la disolución a 3,0. Se extrajo la mezcla mediante acetato de etilo (50 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (237 mg, 56%) para producir el compuesto N-26. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-2,04 (m, 8H), 2,40-2,48 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,98-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,15, 16,24, 17,81, 25,96, 27,41, 27,80, 30,19, 31,67, 31,97, 33,48, 40,80, 40,89, 53,43, 121,61, 125,15, 125,47, 132,12, 136,28, 140,52, 174,10, 174,70, 177,43;

ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{22}H_{36}N_2O_4S$ 424,60. Hallada (M+) m/z 425,3.

Ejemplo 60



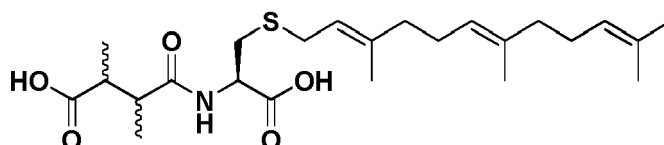
Compuesto N-28



Compuesto N-27

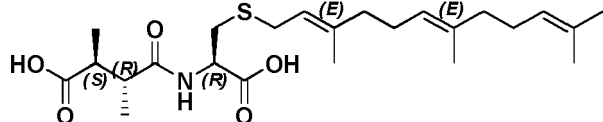
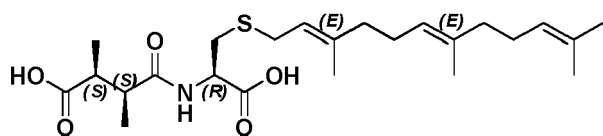
5 Síntesis de una mezcla de (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-27) y (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-28): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido 2,2-dimetilsuccínico (1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, se extinguió la reacción mediante HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a 2,0-3,0. Se extrajeron las mezclas mediante acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa para producir una mezcla de los compuestos regioisoméricos compuesto N-27 y el compuesto N-28, en la que la razón de N-28 con respecto a N-27 es de 7:3 (386 mg, rendimiento del 85%). 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,16-1,23 (m, 6H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD): δ 16,16, 16,26, 17,81, 25,80, 25,83, 25,89, 25,96, 27,41, 27,80, 30,15, 30,72, 33,29, 33,45, 40,80, 40,90, 41,67, 41,89, 44,91, 46,19, 53,19, 53,34, 121,59, 121,61, 125,15, 125,47, 132,12, 136,27, 140,48, 140,53, 173,41, 174,92, 179,71, 181,16; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{24}H_{39}NO_5S$ 453,64. Hallada (M+) m/z 454,3, (M+Na) m/z 476,2.

20 Ejemplo 61



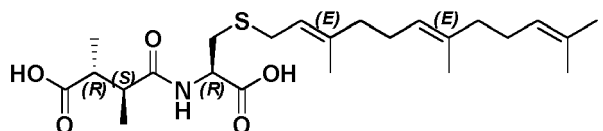
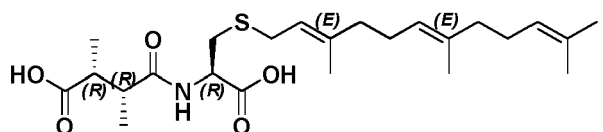
Compuesto N-30

25 Síntesis de una mezcla de (ácido (2S,3S)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2,3-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-30a), (ácido (2S,3R)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2,3-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-30b), (ácido (2R,3R)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2,3-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-30c) y (ácido (2R,3S)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2,3-dimetil-4-oxobutanoico) (compuesto N-30d): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido 2,3-dimetilsuccínico (1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, se extinguió la reacción mediante HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a 2,0-3,0. Se extrajeron las mezclas mediante acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa para producir una mezcla del compuesto N-30a, compuesto N-30b, compuesto N-30c y el compuesto N-30d, en la que la razón de N-30a:N-30b:N-30c:N-30d es de 1:1:1:1 (259 mg, 57%). 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,05-1,10 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,49-2,65 (m, 3H), 2,84-2,88 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,99-5,02 (m, 2H), 5,11-5,14 (m, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD): δ 14,26, 14,36, 14,66, 14,92, 16,15, 16,25, 16,27, 16,76, 17,02, 17,21, 17,81, 25,96, 27,41, 27,44, 27,80, 30,02, 30,09, 30,16, 30,72, 33,34, 33,65, 40,80, 40,89, 43,22, 43,33, 43,58, 43,65, 44,52, 44,72, 45,07, 53,06, 53,10, 53,30, 121,58, 121,61, 121,63, 125,14, 125,18, 125,47, 132,12, 136,25, 140,48, 173,88, 174,10, 177,61, 178,13, 178,21, 179,02, 179,07, 179,12; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{24}H_{39}NO_5S$ 453,64. Hallada (M+) m/z 454,2, (M+Na) m/z 476,2.



N-30a (SSR)

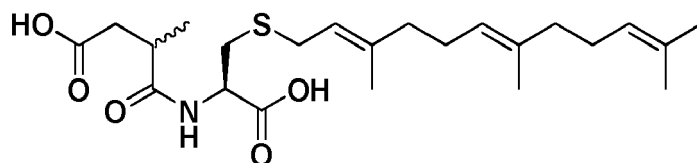
N-30b (SRR)



N-30c (RRR)

N-30d (RSR)

Ejemplo 62



Compuesto N-21

5

10

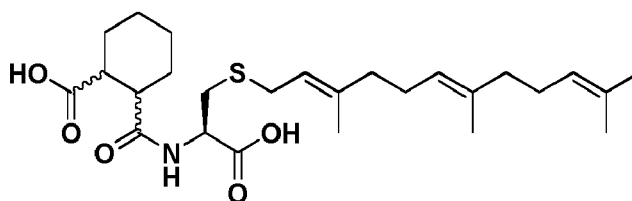
15

20

25

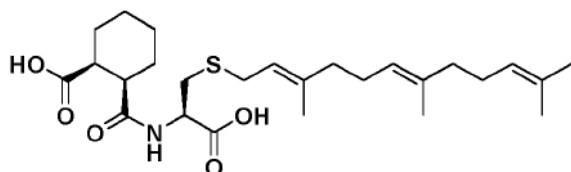
Síntesis de una mezcla de ácido ((S)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-3-metil-4-oxobutanoico y ácido (R)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-3-metil-4-oxobutanoico) (compuesto N-21): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) y ácido (R)-4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico (175 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó secuencialmente con una disolución saturada de NH₄Cl (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3/1) como eluyente. Se disolvió el producto obtenido anteriormente en THF (4 ml) y se añadió lentamente una disolución de LiOH·H₂O (203 mg, 4,83 mmol) en H₂O (2 ml) a 0°C. Se dejó la reacción desde 0°C hasta temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó la disolución con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (15 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa para producir una mezcla de razón 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-21, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a (150 mg, 34%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,08-1,12 (m, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,86-2,05 (m, 8H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 1H), 2,85-2,86 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,14, 16,24, 17,22, 17,80, 18,09, 25,95, 27,40, 27,42, 27,79, 30,14, 33,34, 37,40, 37,83, 38,72, 39,95, 40,79, 40,89, 53,35, 53,43, 121,60, 122,62, 125,15, 125,16, 125,46, 132,11, 136,25, 140,48, 140,51, 174,04, 174,08, 175,52, 178,29, 179,26; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,61. Hallada (M⁺) m/z 440,3, (M⁺Na) m/z 462,2.

Ejemplo 63

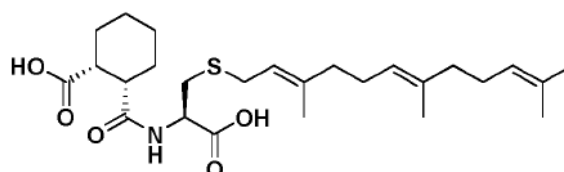


Compuesto N-51

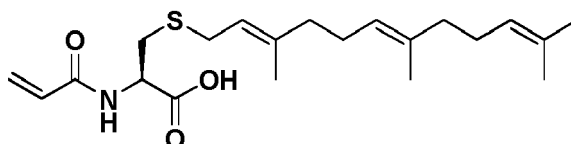
5 Síntesis de una mezcla de estereoisómeros (ácido (1S,2R)-2-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico) (compuesto N-51a) y (ácido (1R,2S)-2-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilcarbamoil)ciclohexanocarboxílico) (compuesto N-51b): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y anhídrido hexa-
 10 hidro-ftálico (1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,87 ml, 5 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, se extinguió la reacción mediante HCl 1 N (10 ml) y se ajustó el pH a 2,0-3,0. Se extrajeron las mezclas mediante acetato de etilo (15 ml x 3). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa para producir una
 15 mezcla 7:3 del compuesto N-51a y el compuesto N-51b (352 mg, 73%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,18-1,48 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,71-1,88 (m, 4H), 1,88-2,00 (m, 8H), 2,79-2,89 (m, 3H), 3,01-3,18 (m, 3H), 4,51-4,77 (m, 1H), 5,01-5,03 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,39 (m, 0,5H), 6,52 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 15,00, 15,11, 15,18, 16,68, 20,77, 20,78, 21,32, 22,53, 22,94, 23,90, 24,71, 25,38, 25,52, 25,67, 25,69, 27,06, 27,72, 27,94, 28,20, 28,58, 28,65, 28,68, 28,72, 31,45, 31,64, 38,60, 38,65, 38,67, 38,70, 38,80, 40,83, 41,09, 41,27, 42,11, 43,21, 49,61, 50,42, 50,63, 52,79, 118,05, 118,24, 118,29, 122,67, 122,70, 122,77, 123,26, 123,30, 130,28, 130,33, 134,27, 134,34, 134,37, 139,11, 139,27,139,44, 171,39, 173,68, 173,85, 178,08, 178,12, 178,69; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₁NO₅S 479,67. Hallada (M⁺) m/z 480,4, (M⁺Na) m/z 502,3.



N-51a (enantiómero S-R-R)



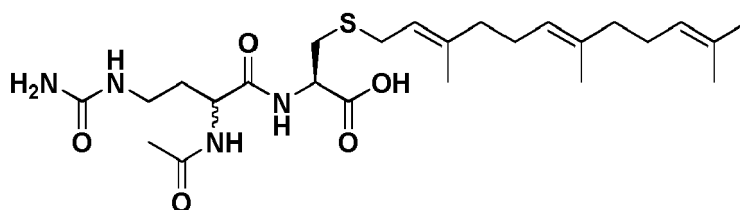
N-51b (enantiómero R-S-R)

Ejemplo 64

Compuesto N-42

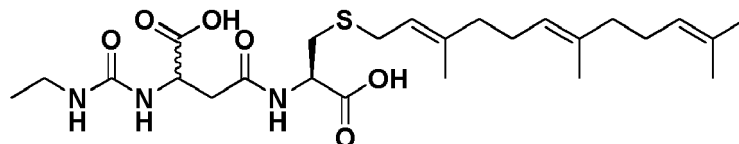
25 Síntesis de (ácido (R)-2-acrilamido-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-42): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron ácido 3-cloro-propiónico (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente
 30 durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (120 mg, 32%) para producir el compuesto N-42. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 6H), 2,67 (dd, J = 9,0, 14,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,0, 14,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 4,5, 8,5 Hz, 1H), 4,98-5,03 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 10,0, 17,0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,16, 16,25, 17,81, 25,96, 27,39, 27,79, 30,16, 33,36, 40,79, 40,89, 53,50, 121,60, 125,14, 125,47, 127,47, 131,65, 132,10, 136,27, 140,55, 168,00, 173,81; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₁H₃₃NO₃S 379,56. Hallada (M⁺Na) m/z 402,2.

Ejemplo 65



Compuesto N-77

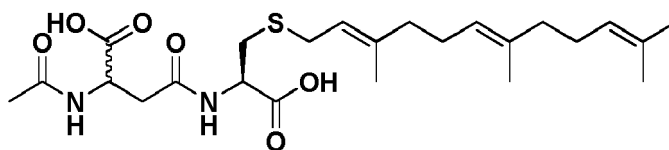
5 Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-4-ureidobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico y ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-4-ureidobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-77): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezcló Fmoc-(D,L)-citrulina-OH (1 mmol) con HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en DMF (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiental durante 30 min, se añadió éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (340 mg, 1 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 16 h. Se extinguió la reacción mediante adición de piperidina (10 ml) y agitación durante 2 h. Entonces se añadió agua (10 ml) para triturar el producto deseado de la mezcla seguido por filtración. Se disolvió el producto separado, ácido (2S)-2-[4-(carbamoilamino)-2-aminobutanamido]-3-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]propanoico (468 mg, 1 mmol), en anhídrido acético (3 ml, exceso) y se agitó la reacción a TA durante 2 h. Entonces se eliminó el exceso de anhídrido acético en un evaporador rotatorio, se resuspendió el producto resultante en THF (5 ml) y se añadió LiOH (disolución ac. saturada, 0,25 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC para producir una mezcla racémica 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-77, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a (209 mg, rendimiento del 41%). ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,24-1,61 (m, 9H), 1,63 (s a, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,81-2,83 (m, 1H), 2,98-3,19 (m, 8H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,11 (s a, 2H), 5,23 (s a, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,1, 16,2, 23,2, 26,0, 27,4, 27,8, 30,2, 30,3, 33,8, 40,2, 40,3, 48,5, 54,4, 54,5, 121,7, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 162,4, 173,3, 174,5; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₄N₄O₅S 524,7. Hallada (M⁺) m/z 525,3.

Ejemplo 66

Compuesto N-78

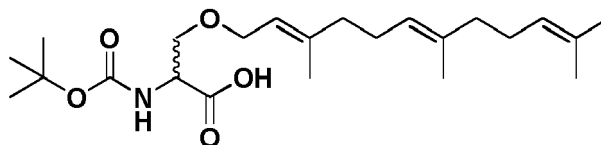
25 Síntesis de una mezcla de (ácido (S)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(3-etilureido)-4-oxobutanoico y ácido (R)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-2-(3-etilureido)-4-oxobutanoico) (compuesto N-78): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezcló éster alfa-metílico del ácido Fmoc-(D,L)-aspártico (1 mmol) con HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en DMF (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiental durante 30 min, se añadió éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (340 mg, 1 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 16 h. Se extinguió la reacción mediante adición de piperidina (10 ml) y agitación durante 2 h. Entonces se añadió agua (10 ml) para triturar el producto deseado de la mezcla seguido por filtración. Se disolvió el producto separado, ácido 3-[[[(1R)-1-carboxi-2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]etil]carbamoil]-2-aminopropanoico (440 mg, 1 mmol), en isocianato de etilo (3 ml, exceso) y se agitó la reacción a TA durante 2 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, se resuspendió el producto resultante en THF (5 ml) y se añadió LiOH (disolución ac. saturada, 0,25 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC (167 mg, rendimiento del 32%) para producir una mezcla racémica 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-78, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,55-2,81 (m, 4H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,04 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 4,46-4,49 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,1, 16,2, 18,3, 26,2, 27,4, 27,8, 30,5, 34,4, 34,5, 35,8, 38,9, 40,8, 40,9, 54,0, 55,3, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 160,4, 172,4, 174,3, 175,6; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₄₁N₃O₆S 511,7. Hallada (M⁺) m/z 512,3.

Ejemplo 67



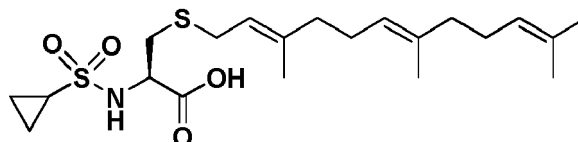
Compuesto N-32

5 Síntesis de (ácido (R)-2-acetamido-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico y ácido (S)-2-acetamido-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico) (compuesto N-32): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezcló éster alfa-metílico del ácido Fmoc-(D,L)-aspártico (1 mmol) con HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en DMF (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiental durante 30 min, se añadió éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (340 mg, 1 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 16 h. Se extinguió la reacción mediante adición de piperidina (10 ml) y agitación durante 2 h. Entonces se añadió agua (10 ml) para triturar el producto deseado de la mezcla seguido por filtración. Se disolvió el producto separado, ácido 3-(((1R)-1-carboxi-2-(((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)sulfanil)etil)carbamoil)-2-aminopropanoico (440 mg, 1 mmol), en anhídrido acético (3 ml, exceso) y se agitó la reacción a TA durante 2 h. Entonces se eliminó el exceso de anhídrido acético en un evaporador rotatorio, se resuspendió el producto resultante en THF (5 ml) y se añadió LiOH (disolución ac. saturada, 0,25 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC (322 mg, rendimiento del 67%) para producir una mezcla racémica 1:1 de los isómeros R-R y S-R del compuesto N-32, de manera similar al racemato del compuesto C en los ejemplos 5 y 5a. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,29-1,68 (m, 12H), 1,73 (s, 3H), 1,89-1,93 (m, 4H), 2,52-2,55 (m, 4H), 2,81-2,83 (m, 1H), 2,98-3,19 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,11 (s a, 2H), 5,23 (s a, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,1, 16,3, 17,8, 22,6, 23,2, 26,0, 27,4, 27,8, 30,2, 30,3, 33,8, 40,2, 40,3, 48,5, 52,4, 121,7, 125,1, 125,5, 132,1, 136,3, 140,5, 162,4, 172,0, 173,2; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₄H₃₈N₂O₆S 482,6. Hallada (M⁺) m/z 483,3.

Ejemplo 68

Compuesto N-54

25 Síntesis de mezcla racémica de (ácido 2-(((terc-butoxi)carbonil)amino)-3-(((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)oxi)propanoico) (compuesto N-54): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezcló N-Boc-(D,L)-serina (410 mg, 2 mmol) con DMF (anhidro, 10 ml) y NaH (al 60% en aceite mineral, 100 mg, exceso) con agitación vigorosa bajo corriente de nitrógeno y a temperatura ambiente. Tras 30 min se hundió la espuma excesiva y se añadió gota a gota bromuro de trans,trans-farnesilo (284 mg, 1 mmol) a lo largo de 10 min. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se extinguió con cloruro de amonio (ac. sat., 20 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (2x10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró y se resuspendió en etanol (1 ml) para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (76 mg, 19%) para producir una mezcla racémica 1:1 de los enantiómeros R y S del compuesto N-54. ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,47 (s, 9H), 1,69 (s, 6H), 1,83 (s, 6H), 2,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07-2,16 (m, 6H), 3,67 (dd, J = 7,0, 12,0 Hz, 1H), 5,11-5,14 (m, 2H), 5,23 (t, J = 7,5, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,3, 16,7, 17,9, 26,1, 27,4, 27,8, 28,8, 40,8, 40,9, 55,3, 68,5, 70,4, 80,7, 121,8, 125,5, 132,1, 136,3, 141,8, 157,9, 173,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₃H₃₉NO₅ 409,6. Hallada (M+Na) m/z 432,3.

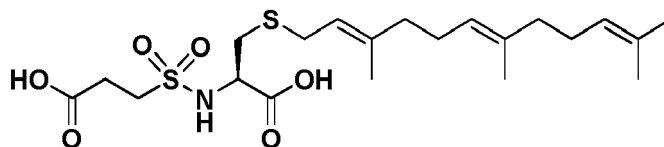
Ejemplo 69

Compuesto N-79

40 Síntesis de (ácido (R)-2-(ciclopropanosulfonamido)-3-(((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-79): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una suspensión de cloruro de ciclopropanosulfonilo (169 mg, 1,2 mmol) y S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo

mediante HPLC preparativa (50 mg, 12%) para producir el compuesto N-79. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 0,86-0,89 (m, 2H), 0,93-0,96 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 1H), 2,66-2,68 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 4,02 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,15 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3OD): δ 5,58, 6,28, 16,16, 16,30, 17,81, 25,96, 27,39, 27,80, 30,41, 31,73, 34,88, 40,79, 40,90, 57,75, 121,67, 125,17, 125,47, 132,12, 136,28, 140,55, 174,39; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2$ 429,64. Hallada (M+) m/z 430,2, (M+Na) m/z 452,2.

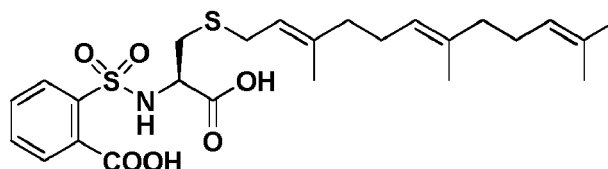
Ejemplo 70



Compuesto N-80

Síntesis de (ácido (R)-2-(2-carboxietilsulfonamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-80): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de 3-(clorosulfonyl)propanoato de metilo (187 mg, 1 mmol) y éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H_2O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en THF (3 ml) y se añadió lentamente una disolución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (420 mg, 10 mmol) en H_2O (2 ml) a 0°C . Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó la disolución con acetato de etilo y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H_2O (10 ml x 2) y salmuera (15 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (100 mg, 22%) para producir el compuesto N-80. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 4H), 2,01-2,06 (m, 4H), 2,65 (dd, $J = 8,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,84 (dd, $J = 5,0, 14,0$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 7,5, 13,5$ Hz, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 5,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,98-5,03 (m, 2H), 5,09-5,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3OD): δ 16,15, 16,30, 17,80, 25,95, 27,38, 27,79, 29,56, 30,44, 34,80, 40,78, 40,89, 49,82, 57,51, 121,64, 125,16, 125,46, 132,12, 136,27, 140,62, 174,04, 174,15; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S}_2$ 461,64. Hallada (M+) m/z 462,2, (M+Na) m/z 484,2.

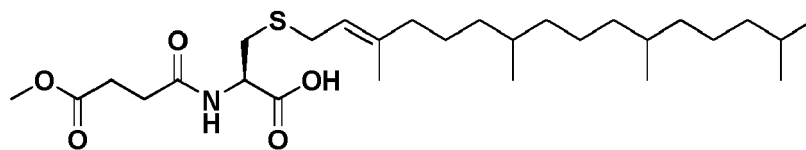
Ejemplo 71



Compuesto N-81

Síntesis de (ácido 2-(N-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etil)sulfamoyl)benzoico) (compuesto N-81): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una disolución de 2-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (281 mg, 1,2 mmol) y S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml) y se lavó sucesionalmente con una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml x 2), H_2O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en THF (3 ml) y se añadió lentamente una disolución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (210 mg, 5 mmol) en H_2O (2 ml) a 0°C . Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con HCl 1 N y se ajustó el pH a 2,0. Entonces se extrajo la disolución mediante acetato de etilo (30 ml x 3). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (290 mg, 57%) para producir el compuesto N-81. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 6H), 2,71 (dd, $J = 6,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 5,5, 14,0$ Hz, 1H), 3,01-3,08 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,00-5,06 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3OD): δ 16,17, 16,28, 17,81, 24,24, 25,96, 27,36, 27,78, 30,52, 34,79, 40,75, 40,89, 57,80, 121,53, 125,14, 125,46, 130,07, 132,13, 132,56, 133,78, 136,28, 140,63, 140,72, 170,16, 173,07; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S}_2$ 509,68. Hallada (M+Na) m/z 532,1.

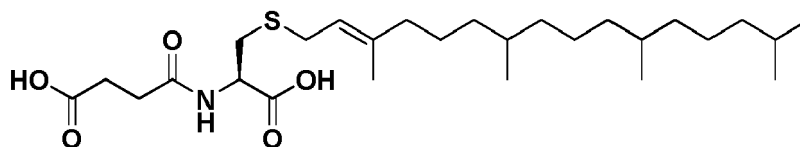
Ejemplo 72



Compuesto N-53

Síntesis de (éster metílico del ácido N-[1-carboxi-2-(3,7,11,15-tetrametil-hexadec-2-enilsulfanil)-etil]-succinámico) (compuesto N-53): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron fitol (mezcla isomérica trans:cis (2:1) de 34,9 ml, 100 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) a tolueno (100 ml), se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (4,7 ml, 50 mmol). Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió gota a gota agua (100 ml) para extinguir la reacción. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y entonces se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se usó directamente el residuo resultante para la siguiente reacción. Se añadieron clorhidrato de L-cisteína monohidratado (1,90 g, 10,73 mmol) y carbonato de potasio (2,96 mg, 21,45 mmol) a etanol (40 ml) y agua (40 ml), se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió bromuro de fitilo (2,56 g, 7,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo argón durante 4 horas. Se lavó el precipitado obtenido mediante agua, etanol y se secó a vacío durante 72 horas. El sólido blando obtenido era el producto que se usó directamente para la siguiente reacción. Se mezclaron succinato de monometilo (132 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante diez minutos. Se añadió ácido 2-amino-3-(3,7,11,15-tetrametil-hexadec-2-enilsulfanil)-propiónico (399 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto de isómeros trans 1:1 e isómeros cis 1:1 del compuesto N-53, en la que la razón de isómeros trans con respecto a isómeros cis es de 7:3 (200 mg, 40%). ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 0,76-0,79 (m, 12H), 1,00-1,46 (m, 19H), 1,58 y 1,63 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,07(m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,46-4,49 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 20,12, 20,17, 20,23, 23,05, 23,14, 23,59, 25,52, 25,94, 25,96, 26,30, 26,31, 26,64, 29,19, 30,20, 30,40, 31,26, 32,87, 33,54, 33,79, 33,82, 33,88, 33,94, 33,97, 37,62, 37,71, 38,41, 38,50, 40,56, 40,95, 52,27, 53,40, 53,53, 121,43, 121,89, 140,87, 141,01; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₅₁NO₅S 513,3. Hallada (M+Na) m/z 536,3.

30 Ejemplo 73



Compuesto N-48

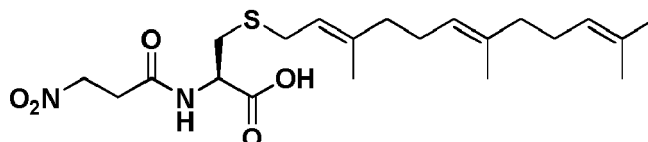
Síntesis de (ácido N-[1-carboxi-2-(3,7,11,15-tetrametil-hexadec-2-enilsulfanil)-etil]-succinámico) (compuesto N-48): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron fitol (mezcla isomérica trans:cis (2:1) de 34,9 ml, 100 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) a tolueno (100 ml), se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (4,7 ml, 50 mmol). Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió gota a gota agua (100 ml) para extinguir la reacción. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y entonces se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla en bruto de isómeros trans 1:1 e isómeros cis 1:1 del compuesto N-48, en la que la razón de isómeros trans con respecto a isómeros cis es de 7:3. Se mezclaron la mezcla en bruto (1 mmol) y LiOH (126 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con HCl 1 N (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2) secuencialmente. Se secó la disolución en acetato de etilo mediante Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla parcialmente purificada que se purificó mediante HPLC para producir dos fracciones.

La primera fracción produjo una mezcla de isómeros trans 1:1 e isómeros cis 1:1 del compuesto N-48, en la que la razón de isómeros trans con respecto a isómeros cis es de 1:1 (50 mg, 20%). ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 0,76-0,79 (m, 12H), 1,00-1,46 (m, 19H), 1,58 y 1,63 (s, 3H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 4H), 2,62-2,66 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,07(m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,11, 20,13, 20,17, 20,23, 23,06, 23,15, 23,59, 25,53, 25,95, 26,31, 26,65, 29,19, 30,25, 30,29, 30,41, 31,41, 31,44, 32,88, 33,56, 33,79, 33,83, 33,94, 33,98, 37,62, 37,72, 37,92, 38,01, 38,41, 38,47, 38,51,

40,57, 40,96, 53,43, 53,44, 53,56, 121,44, 121,90, 140,86, 141,00, 174,02, 174,05, 174,47, 174,52, 176,17, 176,19; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{27}H_{49}NO_5S$ 499,3. Hallada (M+Na) m/z 522,3.

La segunda fracción produjo una mezcla 1:1 de isómeros trans del compuesto N-48 (45 mg, 23%). 1H -RMN (500 MHz, MeOH- d_4): δ 0,76-0,79 (m, 12H), 1,00-1,46 (m, 19H), 1,58 (s, 3H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 5,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, MeOH- d_4): δ 16,10, 16,11, 20,11, 20,16, 20,22, 23,05, 23,14, 25,52, 25,94, 25,95, 26,30, 26,32, 29,19, 30,23, 30,23, 30,28, 31,40, 33,54, 33,55, 33,79, 33,82, 33,94, 33,97, 37,61, 37,71, 38,40, 38,47, 38,50, 38,53, 40,56, 40,95, 53,43, 121,44, 140,87, 174,03, 174,53, 176,19; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{27}H_{49}NO_5S$ 499,3. Hallada (M+Na) m/z 522,3.

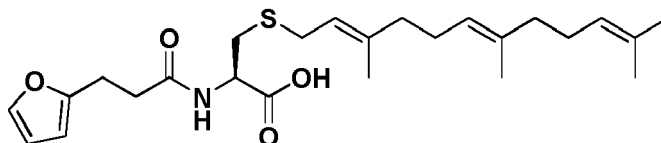
10 Ejemplo 74



Compuesto N-97

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-nitropropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-97): A una disolución de ácido 3-nitropropiónico (143 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Tras agitar durante 10 min, se añadió lentamente éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (339 mg, 1,0 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se lavó la disolución secuencialmente con una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml x 1), H_2O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3/1) como eluyente. Se disolvió el producto (408 mg, 0,93 mmol) obtenido anteriormente en THF (4 ml) y se añadió lentamente una disolución de $LiOH \cdot H_2O$ (117 mg, 2,79 mmol) en H_2O (3 ml) a $0^\circ C$. Se dejó la reacción a $0^\circ C$ durante 30 min. Entonces se diluyó la disolución con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (10 ml x 1), H_2O (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Entonces se purificó adicionalmente el residuo mediante HPLC preparativa (288 mg, 68%) para producir el compuesto N-97. 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 6 H), 2,64 (dd, J = 8,5, 14,0 Hz, 1H), 2,85-2,87 (m, 3H), 3,06-3,07 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 2H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD): δ 16,14, 16,22, 17,80, 25,95, 27,40, 27,80, 30,19, 32,80, 33,47, 40,79, 40,87, 53,50, 71,03, 121,56, 125,14, 125,46, 132,12, 136,26, 140,57, 171,55, 173,86; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{27}H_{49}NO_5S$ 499,3. Hallada (M+1) m/z 427,3, (M+23) m/z 449,3.

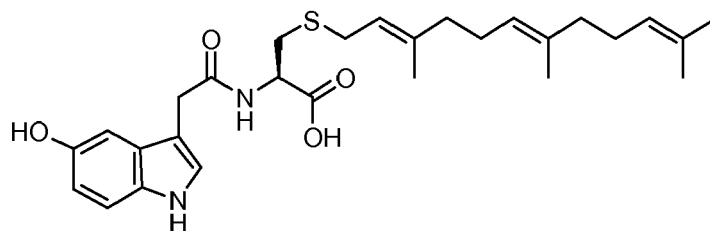
Ejemplo 75



Compuesto N-96

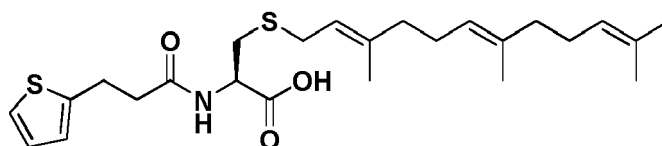
Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(furan-2-il)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-96): A una disolución de ácido 3-(2-furil)propiónico (168 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Tras agitar durante 10 min, se añadió lentamente S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche y entonces se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se lavó la disolución mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H_2O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). Se secó sobre Na_2SO_4 la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (333 mg, 74%) para producir el compuesto N-96. 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 6 H), 2,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,83-2,869 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD): δ 16,15, 16,24, 17,80, 24,96, 25,95, 27,39, 27,79, 30,11, 33,41, 35,08, 40,79, 40,89, 53,30, 106,28, 111,19, 121,61, 125,14, 125,46, 132,12, 136,27, 140,49, 142,36, 155,72, 174,00, 174,78; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: $C_{25}H_{47}NO_4S$ 447,63. Hallada (M+1) m/z 448,3, (M+23) m/z 470,2.

Ejemplo 76



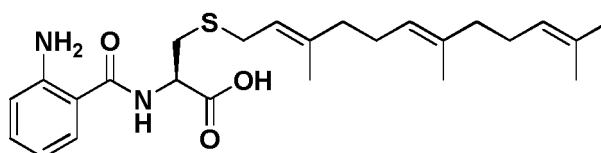
Compuesto N-39

5 Síntesis de (ácido (R)-2-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-39): En un vial de 24 ml, se mezclaron ácido 5-hidroxi-indol-3-acético (191 mg, 1,0 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó THF mediante evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC preparativa (210 mg, 42%) para producir el compuesto N-39. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,49 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,85 - 1,98 (m, 6H), 2,62 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 8,5, 13,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 6,5, 22,5 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 4,98 (sa, 2H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,2, 17,8, 26,0, 27,3, 27,4, 27,8, 28,8, 30,2, 33,3, 33,8, 40,7, 40,9, 53,4, 103,7, 108,2, 112,7, 112,8, 121,5, 125,2, 125,5, 125,8, 129,3, 132,1, 133,0, 136,2, 140,5, 151,5, 173,9, 174,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₈H₃₈N₂O₄S 498,3 (M⁺). Hallada (M+1) m/z 499,2.

Ejemplo 77

Compuesto N-31

20 Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(tiofen-2-il)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (compuesto N-31): A una disolución de ácido 3-(2-tienil)propanoico (187 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etilamina (0,52 ml, 3 mmol). Tras agitar durante 5 min, se añadió lentamente S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se lavó la disolución secuencialmente con una disolución saturada de NH₄Cl (15 ml x 2), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (15 ml x 1). Se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (310 mg, 67%) para producir el compuesto N-31. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 6H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,00-3,06 (m, 3H), 3,11-3,15 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,16, 16,25, 17,81, 25,96, 26,74, 27,40, 27,79, 30,13, 33,42, 38,74, 40,79, 40,89, 53,32, 121,62, 124,36, 125,14, 125,47, 125,75, 127,81, 132,11, 136,27, 140,47, 144,46, 174,98, 174,64; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₅H₃₇NO₃S₂ 463,70. Hallada (M+23) m/z 486,2.

Ejemplo 78

Compuesto N-35

35 Síntesis de (ácido 2-[(2-aminofenil)formamido]-3-[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]propanoico) (compuesto N-35): Se mezcla ácido antranílico (137 mg, 1 mmol) con HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (650 mg, 5 mmol) en DMF (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiental durante 30 min, se añade éster metílico de S-trans,trans-farnesil-L-cisteína (340 mg, 1 mmol) y se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 16 h. Entonces se añadió LiOH (disolución ac. saturada, 0,25 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC (107 mg, rendimiento del 24%) para producir el compuesto N-35. ¹H-RMN

(500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,42 (s, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,84-2,07 (m, 8H), 2,76 (dd, J = 12,1 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 2,93 (s, J = 7,4 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,51 (s.a., 2H), 4,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98-5,00 (m, 2H), 5,15 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,3, 16,4, 23,3, 25,9, 26,0, 27,7, 27,8, 30,4, 40,7, 40,9, 53,9, 117,1, 117,8, 118,3, 121,4, 125,1, 125,5, 129,3, 132,1, 134,4, 136,2, 140,6, 150,4, 171,6, 175,9; ES-EM: masa calculada para la fórmula química: C₂₆H₄₄N₄O₅S 444,6. Hallada (M+Na) m/z 466,3.

Ejemplos biológicos

A continuación se describen ensayos *in vivo* usados para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados, incluyendo las propiedades antiinflamatorias o proinflamatorias de los compuestos, medidas mediante inhibición de edema, inhibición de eritema e inhibición de MPO.

Ejemplo 79

Modelo de ratón de inflamación, trasfondo de edema, eritema y MPO

El modelo de oreja de ratón de irritación por contacto se ha establecido como modelo apropiado para determinar si los antiinflamatorios aplicados de manera tópica inhiben el desarrollo de irritación dérmica aguda inducida químicamente [véanse Van Arman, C. G. *et al.*, Clin Pharmacol Ther, 1974, 16: 900-4; Young *et al.*, J Invest Dermatol, 1983, 80: 48-52; Tramposch *et al.*, (Morgan DW, Marshall LA eds), *Birkhäuser Verlag: Basel*, 1999, págs. 179-204; y Gordon *et al.*, J Invest Dermatol, 2008, 128: 643-54]. Además, diversos grupos han usado el modelo de oreja de ratón para identificar y comparar miembros de diferentes clases de agentes antiinflamatorios con múltiples mecanismos de acción (revisado en Tramposch *et al.*, (Morgan DW, Marshall LA eds), *Birkhäuser Verlag: Basel*, 1999, págs. 179-204). Los criterios de valoración usados comúnmente de inflamación son edema (Young *et al.*, J Invest Dermatol, 1983, 80: 48-52), (sometido a ensayo mediante aumento del grosor de la oreja), infiltración de neutrófilos (que se mide sometiendo a ensayo el marcador de neutrófilos mieloperoxidasa ("MPO") (véase Bradley *et al.*, Blood, 1982, 60: 618-22) y eritema (enrojecimiento de la piel). Usando este modelo de ratón *in vivo* para irritación por contacto, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención, cuando se aplican de manera tópica, muestran actividades antiinflamatoria o proinflamatoria *in vivo*, tal como se demuestra mediante el efecto sobre los criterios de valoración de la inflamación comúnmente usados tales como actividades de edema, eritema e infiltración de neutrófilos (marcador de neutrófilos MPO). El ejemplo puede usarse además para identificar qué estructuras presentan propiedades físicas o químicas para inhibir la inflamación innata en la piel.

(a) Protocolo – Inhibición de edema

El protocolo para inducir inflamación por contacto aguda *in vivo* en las orejas de ratones vivos se ha descrito en otra parte (revisado en Tramposch *et al.*, (Morgan DW, Marshall LA eds), *Birkhäuser Verlag: Basel*, 1999, págs. 179-204). En resumen, se sedaron ratones y se trataron sus orejas con 1,2 µg/20 ul de TPA (es decir, tetradecanoilforbol-13-acetato). Tras 5 minutos, se administraron a estas orejas tratadas con TPA una única dosis de 8 µg/20 ul, una dosis de 2 µg/20 ul, o ambas dosis, de los compuestos de isoprenilo. Tras 24 horas, se sacrificaron los ratones y se midió el edema tomando lecturas micrométricas de cada oreja. Se determinó la inhibición en porcentaje de edema tomando el grosor de oreja promedio de orejas tratadas con compuestos y dividiéndolo entre el grosor promedio de 12 orejas que sólo recibieron TPA y restando ese valor del 100%. Se corrigieron estos valores para el grosor de orejas de ratón normales, no tratadas con TPA, de controles de la misma camada. En la figura 1 se muestran resultados que demuestran la inhibición en porcentaje del edema para compuestos representativos de la presente invención. Se calcularon valores de DE₅₀ tal como se describe en Gordon *et al.*, J Invest Derm, 2008, 128: 643-654. En la figura 2 se representan resultados de DE₅₀ para AFC y compuesto A.

(b) Protocolo – Inhibición de eritema

Otro biomarcador bien documentado de inflamación de la piel es el enrojecimiento de la piel, denominado eritema, que está provocado por congestión capilar y dilatación en respuesta a diversos ataques químicos y del entorno (véase Denig, N.I. *et al.*, Postgrad Med, 1998; 103: 199-200, 207-8, 212-3). El protocolo para medir la inhibición de eritema mediante compuestos de isoprenilo se desarrolló de manera interna usando el colorímetro CR-400 de Konica Minolta (<http://www.konicaminolta.com/instruments/products/color/colorimeters/cr400-410/index.html>). Este instrumento se usó para medir el valor de enrojecimiento Δa* de punciones de biopsia de 6 mm tomadas 24 horas tras el tratamiento con TPA/compuesto tal como se describió en la sección de inhibición de edema anteriormente. Se determinó la inhibición en porcentaje de eritema tomando el valor de enrojecimiento Δa* promedio de orejas tratadas con compuesto y dividiéndolo entre el valor Δa* promedio de 12 orejas que sólo recibieron TPA y restando ese valor del 100%. Se corrigieron estos valores para el valor Δa* de orejas de ratón no tratadas con TPA de controles de la misma camada. En la figura 1 se representan resultados que demuestran la inhibición en porcentaje de eritema para compuestos representativos de la presente invención. Se calcularon valores de DE₅₀ tal como se describe en Gordon *et al.*, J Invest Derm, 2008, 128: 643-654. En la figura 2 se representan resultados de DE₅₀ para AFC y compuesto A.

(c) Protocolo – Inhibición de MPO

Para someter a ensayo la inhibición de la infiltración dérmica de neutrófilos mediante compuestos de isoprenilo, se usó un método convencional (véanse Bradley *et al.*, *J Invest Dermatol*, 1982,78: 206-209; Young *et al.*, *J Invest Dermatol*, 1983, 80: 48-52; De Young *et al*, *Agents Actions*, 1989, 26: 335-41; y Rao *et al.*, *Inflammation*, 1993, 17: 723-41). En resumen, se homogeneizaron punciones de biopsia de 6 mm tomadas tanto de orejas tratadas con compuesto como de grupos de control tratados con TPA y no tratados. Se cuantificaron los niveles de MPO mediante una reacción colorimétrica que se midió espectrofotométricamente. Se determinó la inhibición en porcentaje de infiltración de neutrófilos mediante cada compuesto de isoprenilo mediante comparación de los niveles de MPO promedio en presencia y ausencia de estos compuestos. El cálculo de la inhibición en porcentaje de MPO se determinó de manera similar a lo descrito para calcular la inhibición de edema en porcentaje. En la figura 1 se representan resultados que demuestran la inhibición en porcentaje de MPO para compuestos representativos de la presente invención. Se calcularon valores de DE₅₀ tal como se describe en Gordon *et al.*, *J Invest Derm*, 2008, 128: 643-654. En la figura 2 se representan resultados de DE₅₀ para AFC y compuesto A. En la figura 3 se presenta un resumen de rangos de actividad determinados a partir de un ensayo de actividad de MPO para los compuestos en la tabla 1.

A continuación se describen ensayos usados para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados, incluyendo las propiedades antiinflamatorias de los compuestos, tal como se mide mediante inhibición de niveles de citocina determinados usando modelos inflamatorios.

Ejemplo 8020 Modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por TPA - Inhibición de niveles de citocina

El protocolo para inducir inflamación aguda en orejas de ratón se ha descrito en otra parte (revisado en Tramposch *et al.*, (Morgan DW, Marshall LA eds), *Birkhäuser Verlag: Basel*, 1999, págs. 179-204) y es similar al protocolo descrito en el ejemplo 79. Usando este modelo *in vivo* de ratón para irritación por contacto, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo, cuando se aplican de manera tópica, muestran actividades antiinflamatorias *in vivo*, en parte inhibiendo los niveles de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α e IL-1 β , dando como resultado los efectos observados sobre los criterios de valoración de la inflamación de actividades de edema, eritema e infiltración de neutrófilos (marcador de neutrófilos MPO), tal como se demuestra en el ejemplo 79. En resumen, se usaron ratones Swiss Webster macho (ICR) de 10-12 semanas de edad (Hilltop Lab Animals) para estos experimentos (6 animales por grupo). Los ratones recibieron 1,2 μ g/20 μ l de TPA disueltos en acetona [10 μ l aplicados a las superficies tanto dorsal como ventral de la oreja de ratón (20 μ l en total) usando una pipeta para disolvente] a cada oreja para inducir irritación aguda. Tras 5 minutos, se aplicó compuesto A a varias concentraciones en etanol. Tras 24 horas de tratamiento, se sacrificaron los ratones y se obtuvieron muestras de biopsia por punción de 6 mm de cada oreja, se sometieron a congelación instantánea en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Se homogeneizaron muestras de biopsia de oreja con tampón HTAB usando un instrumento Bio-Pulverizer (MP Biomedicals, 2X 45 s a 4 m/s). Se centrifugaron las muestras a 10.000 rpm durante 10 min a 4°C. Se sometieron los sobrenadantes a obtención de perfil de citocinas mediante ELISA para determinar la producción estimulada de TNF- α e IL-1 β usando patrones de proteína para la cuantificación. En la figura 4 se representan resultados de DE₅₀ (μ g/oreja) para TNF- α e IL-1 β , obtenidos para el compuesto A usando un modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por TPA.

40 Ejemplo 81Modelo de inflamación inducida por TLR4 de LPS en células HMEC-1 - Inhibición de niveles de citocina

La activación de receptor de tipo Toll 4 (TLR4) mediante lipopolisacárido (LPS) induce la liberación de citocinas proinflamatorias que son necesarias para mediar en respuestas inflamatorias e inmunitarias clave (revisado en Yong-Chen *et al.*, *Cytokines*, 2008, 42: 145-151). El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención inhiben rutas de señalización inflamatorias de TLR4 dando como resultado la reducción de la liberación de citocina proinflamatoria, por ejemplo de IL-8. Se cultivaron células endoteliales microvasculares humanas (HMEC) en medio basal de EC (EBM; Cambrex, Walkersville, MD), suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 0,5%, factor de crecimiento epidérmico (EGF) (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μ g/ml) y penicilina 100 U/ml/estreptomycin 100 μ g/ml a 37°C con CO₂ al 5% (denominado medios suplementados). Con el fin de evitar posibles efectos inmunomoduladores de estos agentes durante tratamientos con agonistas/antagonistas, durante algunos periodos, se mantuvieron células en EBM suplementado únicamente con FBS al 0,5% y penicilina/estreptomycin sin EGF o hidrocortisona (denominado medios agotados). Se sembraron células en placas a una concentración de 0,25 x 10⁶ células/pocillo en medios suplementados en placas de 12 pocillos. Tras dejar adherirse las células (6-8 horas), se cambiaron los medios por medios agotados. Tras 24 horas, se retiraron los medios agotados y se añadieron medios agotados nuevos que contenían diversas concentraciones de compuesto A por triplicado a los pocillos apropiados. Dos horas después, para inducir una respuesta proinflamatoria, se añadió LPS (100 μ M) en pocillos separados (por triplicado) (Bender *et al.*, *Exp Dermatol*, 2008, 17: 752-60; y Seiffert *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1017-27). Se examinaron cultivos celulares para determinar la viabilidad mediante exclusión con azul tripano y la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-

tetrazolio (ensayo de MTS; Promega, Madison, WI) para determinar el porcentaje de células viables de diversas concentraciones de tratamiento de compuesto A. Tras 6 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a ensayo mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) para determinar la liberación estimulada de IL-8 usando patrones de proteína apropiados (BD Pharmigen). En la figura 5 se representan los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con compuesto A usando un modelo de inflamación inducida por TLR4 de LPS en células HMEC-1.

Ejemplo 82

Modelo de inflamación inducida por receptor purinérgico de ATP_γS en células HMEC-1 - Inhibición de niveles de citocina

Se sabe que ATP, que sirve como molécula de señalización extracelular, activa receptores purinérgicos P2 que se expresan en una variedad de células implicadas en respuestas inflamatorias e inmunitarias, incluyendo células endoteliales (EC) macro y microvasculares. Durante la fisiopatología de trastornos inflamatorios de la piel, las EC microvasculares dérmicas reclutan células inflamatorias, incluyendo leucocitos, a los sitios de inflamación, tales como en la piel, desencadenado, en parte, por la liberación de mediadores proinflamatorios, tales como IL-6 y MCP-1 (Swerlick *et al.*, J Invest Dermatol, 1993, 100: 111S-115S). Anteriormente se demostró que el análogo no hidrolizable de ATP, es decir, ATP_γS, induce la producción de citocinas proinflamatorias en células endoteliales microvasculares dérmicas humanas mediante la modulación de la señalización del receptor purinérgico P2 (Seiffert *et al.*, J Invest Dermatol, 2006, 126: 1017-27). El protocolo para inducir la producción de citocinas proinflamatorias en células endoteliales microvasculares humanas (HMEC) con ATP_γS, tal como se describió anteriormente, sirve como modelo basado en células para estudiar las actividades antiinflamatorias de compuestos de prueba. Usando este modelo basado en células, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se demuestra mediante la inhibición de la liberación mediada por receptor purinérgico inducido por ATP_γS de mediadores proinflamatorios tales como IL-8 y MCP-1. En resumen, se cultivaron HMEC en medio basal de EC (EBM; Cambrex, Walkersville, MD), suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 0,5%, factor de crecimiento epidérmico (EGF) (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μg/ml) y penicilina 100 U/ml/estreptomomicina 100 μg/ml a 37°C con CO₂ al 5% (denominado medios suplementados). Con el fin de evitar posibles efectos inmunomoduladores de estos agentes durante tratamientos con agonistas/antagonistas, durante algunos periodos, se mantuvieron las células en EBM suplementado únicamente con FBS al 0,5% y penicilina/estreptomomicina sin EGF o hidrocortisona (denominado medios agotados). Se sembraron células en placas a una concentración de 0,25 x 10⁶ células/pocillo en medios suplementados en placas de 12 pocillos. Tras dejar adherirse las células (6-8 horas), se cambiaron los medios por medios agotados. Tras 24 horas, se retiraron los medios agotados y se añadieron medios agotados nuevos que contenían diversas concentraciones de compuesto A por triplicado a los pocillos apropiados. Dos horas después, para inducir una respuesta proinflamatoria, se añadió ATP_γS (100 μM) en pocillos separados (por triplicado) (Bender *et al.*, Exp Dermatol, 2008, 17: 752-60; y Seiffert *et al.*, J Invest Dermatol, 2006, 126: 1017-27). Se examinaron los cultivos celulares para determinar la viabilidad mediante exclusión con azul tripano y la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (ensayo de MTS; Promega, Madison, WI) para determinar el porcentaje de células viables de diversas concentraciones de tratamiento de compuesto A. Tras 6 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a ensayo mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) para determinar la liberación estimulada de MCP-1 e IL-8 usando patrones de proteína apropiados (BD Pharmigen). En la figura 6 se representan los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con compuesto A usando un modelo de inflamación inducida por receptor purinérgico de ATP_γS en células HMEC-1. En la figura 7 se representan los niveles de MCP-1 (pg/ml), obtenidos con compuesto A usando un modelo de inflamación inducida por receptor purinérgico de ATP_γS en células HMEC-1.

Ejemplo 83

Modelo de inflamación inducida por TPA en células NHEK - Inhibición de niveles de citocina

El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se demuestra mediante la inhibición de la liberación inducida por TPA de mediadores proinflamatorios tales como IL-8, en una línea celular de queratinocitos humanos (NHEK), similar al efecto sobre el modelo de inflamación de oreja de ratón *in vivo* inducida por TPA tal como se describe en el ejemplo 80. Se cultivaron células NHEK en medio de crecimiento de queratinocitos (KGM; Gibco, Carlsbad, California), en un entorno libre de suero, suplementado con EGF (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μg/ml), insulina bovina (5 μg/ml) y extracto de hipófisis humana (2 ml) a 37°C con CO₂ al 5%. Para evitar cualquier posible efecto modulador de estos agentes durante tratamientos con agonistas/antagonistas, se mantuvieron las células en KGM suplementado sin EGF o hidrocortisona (medio agotado). Se sembraron células en placas a una concentración de 0,25 x 10⁶ células/ml en placas de 12 pocillos en medios suplementados. Tras dejar adherirse las células (6-8 horas), se cambiaron los medios por medios agotados. Tras 24 horas, se retiraron los medios agotados y se añadieron medios agotados nuevos que contenían diversas concentraciones de compuesto A por triplicado a pocillos apropiados. Tras 8 horas, se cambiaron los medios por medios sin compuesto A. Tras 16 horas, se determinó la viabilidad celular mediante exclusión con azul tripano y ensayo de MTS para determinar la viabilidad en porcentaje de diversas concentraciones

de tratamiento de compuesto A. Se cultivaron células en TPA (5 ng/ml) para inducir una respuesta proinflamatoria y liberación de IL-8. Tras 5 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a ensayo mediante ELISA para determinar la liberación estimulada de IL-8. Se añadieron diversas concentraciones de compuesto A a pocillos de cultivo tisular por triplicado 2 horas antes de la adición de TPA así como células no expuestas a TPA. Se determinó la viabilidad celular mediante exclusión con azul tripano y ensayo de MTS 16 horas tras la estimulación en un experimento por duplicado en el que se lavaron las células y se añadieron medios nuevos sin TPA o compuesto A al final del periodo de estimulación. En la figura 8 se representan los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con compuesto A usando un modelo de inflamación inducida por TPA en células NHEK.

Ejemplo 84

10 Modelo de inflamación inducida por TNF α en células HUVEC - Inhibición de la liberación de citocina inducida por TNF α

TNF- α es una citocina pleiotrópica con funciones proinflamatoria e inmunomoduladora. El papel patogénico de TNF- α en la inflamación está mediado a través de la interacción de TNF- α con receptores de TNF que a su vez dan como resultado la inducción de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α (ella misma), IL-8 y otras. El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se demuestra mediante la reducción de citocinas proinflamatorias tales como IL-8, mediada a través de señalización mediada por receptor de TNF en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC). En resumen, se cultivaron células HUVEC en medio de crecimiento endotelial 2 (EGM-2; Lonza; Walkersville, MD), en un entorno de bajo contenido en suero (FBS al 2%), y suplementado con EGM-2 BulletKit (Lonza) a 37°C con CO₂ al 5%. Para evitar cualquier posible efecto modulador de estos agentes durante tratamientos con agonistas/antagonistas, se mantuvieron las células en EGM-2 suplementado sin suero o factores de crecimiento (medio agotado). Se sembraron células en placas a una concentración de 1 x 10⁵ células/ml en placas de 96 pocillos en medios suplementados. Tras dejar adherirse las células (6-8 horas), se cambiaron los medios por medios agotados. Veinticuatro horas después, se retiraron los medios y se añadieron medios agotados nuevos que contenían diversas concentraciones de AFC, compuesto A y compuesto B por triplicado a pocillos apropiados. Tras 30 minutos de preincubación, se estimularon las células con TNF- α humano recombinante (1 x 10⁴ U/ml; Millipore, Billerica, MA) para inducir una respuesta proinflamatoria y la liberación de IL-8. Tras 4 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se sometieron a ensayo mediante ELISA para determinar la liberación estimulada de IL-8. Se determinó la viabilidad celular mediante exclusión con azul tripano y ensayo de MTS para determinar la viabilidad en porcentaje de diversas concentraciones de tratamiento de AFC, compuesto A y compuesto B. En la figura 9 se representan los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con AFC, compuesto A y compuesto B usando un modelo de inflamación inducida por TNF- α en células HUVEC.

Ejemplo 85

Efectos en el modelo de ratón con cola escamosa expuesto a ovoalbúmina para dermatitis atópica

La variedad de ratón con cola escamosa, que porta una mutación en el gen para la proteína epidérmica filagrina, comparable con la mutación subyacente a la dermatitis atópica o eczema humano, es un modelo para la enfermedad (Fallon *et al.*, Nat Genetics, 2009, 41: 602-608). La exposición tópica de estos ratones a ovoalbúmina da como resultado un estado similar a dermatitis atópica, que muestra eczema y niveles en la piel aumentados de TH2 y las citocinas IL4, IL5 e IL10, que aparece habitualmente 4-5 semanas tras la aplicación de ovoalbúmina. Usando este modelo, el presente ejemplo demuestra la eficacia de compuestos de isoprenilo de la presente invención para inhibir y/o reducir los diversos criterios de valoración asociados con la dermatitis atópica. Los criterios de valoración a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, descamación de la piel, niveles en la piel de TH2 y otras citocinas tales como IL4, IL5 e IL10. El protocolo para la aplicación cutánea de ovoalbúmina a la piel intacta de ratones con cola escamosa se ha descrito en otra parte (Fallon *et al.*, Nat Genetics, 2009, 41: 602-608). En resumen, se afeitan los abdómenes de ratones ft/ft expuestos a ovoalbúmina de 3-5 semanas (6 animales por grupo) 24 horas antes de la aplicación cutánea y se aplican suspensiones de ovoalbúmina (50 μ g en 50 μ l de PBS) al abdomen según un régimen estricto tal como se describió anteriormente (Fallon *et al.*, Nat Genetics, 2009, 41: 602-608). Se realizan dos conjuntos de experimentos: en el primer conjunto, se trata previamente a los ratones con los compuestos de isoprenilo de la presente invención antes de y durante la aplicación de ovoalbúmina para estudiar los efectos de prevenir e inhibir el desarrollo de fenotipo AD; y en el segundo conjunto, se trata a los ratones con los compuestos de isoprenilo tras 4-5 semanas desde el tratamiento con ovoalbúmina cuando aparece el fenotipo para estudiar los efectos de los compuestos en el tratamiento de los síntomas. Para cada compuesto de isoprenilo sometido a prueba, se aplica el compuesto a varias concentraciones en etanol para estudiar efectos dependientes de la dosis. Tras cada experimento, se sacrifican los ratones y se recogen muestras de biopsia por punción de 6 mm de cada abdomen, se someten a congelación instantánea en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C hasta su uso. Se homogenizan las muestras de piel abdominal con tampón HTAB usando un instrumento Bio-Pulverizer (MP Biomedicals, 2 x 45 s a 4 m/s). Se centrifugan las muestras a 10.000 rpm durante 10 min a 4°C. Se someten los sobrenadantes a obtención de perfil de citocinas mediante ELISA para determinar los niveles de TH2, IL4, IL5, e IL10 usando patrones de proteína para cuantificación.

60 A continuación se describen ensayos usados para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados,

incluyendo las propiedades antipsoriasis de los compuestos, tal como se mide mediante la inhibición de la infiltración de linfocitos T cooperadores determinada usando un modelo de ratón de psoriasis.

Ejemplo 86

Modelo de psoriasis de ratón K5.Stat3c - Inhibición de la infiltración de linfocitos T cooperadores

5 Recientemente se ha notificado la aparición espontánea e inducida por lesión de placas que tienen el fenotipo psoriásico completo en un ratón transgénico que expresaba constitutivamente transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3C) bajo la regulación del promotor de queratina 5 en queratinocitos epidérmicos basales ("ratones K5.Stat3c") (Sano *et al.* (2005). *Nat Med* 11(1): 43-9). Además, la piel de estos ratones K5.Stat3c cuando se sometió a aloinjerto en ratones desnudos inmunodeficientes no desarrolló placas a menos que se les injertaran de manera conjunta células T activadas, tal como se produce cuando se injerta piel psoriásica humana en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (Wrone-Smith *et al.*, *J Clin Invest*, 1996, 98: 1878-1887; Nickoloff *et al.*, *Am J Pathol*, 1999, 155: 145-158), estableciendo la interacción necesaria entre la epidermis alterada y el sistema inmunitario. Estas células T cooperadoras CD3+ desempeñan un papel crítico en la patogénesis psoriásica controlando la infiltración de linfocitos T. El protocolo para estudiar la expresión de células T cooperadoras CD3+ usando el modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c se ha descrito anteriormente (Sano *et al.*, *Nat Med*, 2005, 11: 43-9).

Usando este modelo, la presente invención demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención, cuando se aplican de manera tópica, muestran eficacia en el tratamiento de la psoriasis, tal como se demuestra mediante la inhibición de la infiltración de células T cooperadoras en el modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c. En resumen, se usaron 5 ratones por grupo de tratamiento. Se afeitaron muestras de piel dorsal de ratones K5.Stat3c de 7-9 semanas de edad 48 horas antes de la retirada de la cinta. Entonces se anestesiaron los ratones con Avertin y recibieron 30 retiradas de cinta. Se aplicó por vía tópica compuesto B, dexametasona (Dex, control positivo) o control de vehículo de acetona en la zona afeitada en momentos y a dosis indicados tal como se representa en la figura 10. Se les inyectó a los ratones BrdU 30 minutos antes del sacrificio en el día 5, y se recogieron secciones de piel para la evaluación histológica de infiltrados inflamatorios dérmicos. En la figura 11 se representa la inhibición dependiente de la dosis en el número de células T cooperadoras CD3+, obtenida con compuesto B usando el modelo de ratón de psoriasis K5.Stat3c.

A continuación se describen ensayos usados para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados, incluyendo las propiedades antiinflamatorias de los compuestos, tal como se mide mediante la inhibición de ICMT.

Ejemplo 87

Inhibición de ICMT

[Protocolo recibido de Eddie y figura 12 de Chris]

En las rutas de señalización de proteína G, para que se produzcan interacciones reguladoras, muchas de las proteínas de transducción de señal, incluyendo prácticamente todas las proteínas G, deben modificarse en primer lugar mediante la adición postraducciona de un grupo poliisoprenoide farnesilo C₁₅ o geranylgeranilo C₂₀ en enlace de tioéter con un residuo de cisteína ubicado en o cerca del extremo carboxilo-terminal dentro de una denominada caja CAAX o secuencia que contiene cisteína relacionada. Las cisteínas poliisoprenoides carboxilo-terminales que resultan en última instancia de estas modificaciones pueden someterse a metilesterificación mediante una isoprenil-S-isoprenil metiltransferasa (ICMT) dependiente de S-adenosilmetionina asociada a membrana específica. Los compuestos que pueden inhibir estas reacciones enzimáticas o alterar de otro modo las interacciones entre proteínas de transducción de señal poliisopreniladas, tales como proteínas G y las dianas reguladoras de la proteína con las que interaccionan, u otras proteínas de señalización intracelular, pueden usarse para mitigar respuestas de leucocitos y, en teoría, para tratar estados relacionados con la inflamación. (Véase por ejemplo, Volker, *et al.*, *Methods Enzymol*, 1995, 250: 216-225).

45 El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se demuestra mediante la inhibición de la actividad enzimática de ICMT modulando así la metilación de proteína G.

Se prepararon extractos de cerebro de ratón que contenían actividad ICMT y se determinó el nivel de inhibición en % de metilación de [³H]-AFC mediante el método de extracción con heptano descrito anteriormente (Volker *et al.*, *Methods*, 1: 283-287). En resumen, se mezcló una mezcla de reacción que contenía: 5 µl de proteína (extracto de cerebro ~ 40 µg), 2 µl de AFC, 2 µl de análogo de IPC, 36 µl de tampón A, y 5 µl de [³H]-SAM (concentración final de 10 µM) hasta un volumen final de 50 µl, y se agitaron con vórtex muestras durante 15 s y después se incubaron durante 30 min a 37°C. Entonces se extinguió la reacción con 50 µl de Tween20 al 20% (agitación con vórtex durante 10 s). A continuación se añadieron 500 µl de heptano, después se agitó con vórtex la mezcla de reacción durante 10 s y posteriormente se centrifugó a 13.000 rpm durante 5 min. A continuación, se retiraron 250 µl de la fase superior y se colocaron en un tubo de centrifuga de 1,5 µl abierto. Entonces se centrifugaron los tubos abiertos

5 durante 30 min en una centrifuga de vacío (concentrador Speed Vac “Savant RH 4011”) para evaporar el heptano. Entonces se colocaron los tubos en viales de centelleo de 5 ml (que contenían 3 ml de líquido de centelleo (Ecoscint, National Diagnostics). Se añadieron 200 µl de NaOH 1 M a cada tubo para hidrolizar el AFCME lábil en medio básico y se cubrieron inmediatamente. Se dejaron equilibrarse las muestras durante la noche a 37°C, y después se cuantificaron los niveles de [³H]-MeOH que se distribuye en el cóctel, mediante espectrometría por centelleo de líquidos (Beckman LS 6500). En la figura 12 se representa la reducción en porcentaje de sustrato ICMT, acetil-farnesil-cisteína metilada, obtenida con compuesto N-64, compuesto N-19, compuesto A, compuesto N-30 y compuesto N-77.

10 A continuación se describen ensayos usados para medir la actividad biológica de compuestos proporcionados, incluyendo las propiedades antioxidantes de los compuestos, tal como se mide mediante la inhibición del estallido oxidativo a partir de neutrófilos, tal como se determina mediante la reducción de formación de superóxido.

Ejemplo 88

Inhibición del estallido oxidativo a partir de neutrófilos

15 Los estreses oxidativos provocados por ataques del entorno tales como rayos ultravioletas (“UV”) del sol, exposición a humo de cigarrillos, consumo de alimentos con alto contenido en grasas saturadas y contaminantes medioambientales así como el proceso natural de envejecimiento, que contribuyen a la generación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (“ROS”), estimulan respuestas inflamatorias, especialmente en la piel (Pilla *et al.*, Intl J Cost Sci, 2005, 27: 17-34). Los altos niveles de ROS contribuyen a efectos adversos sobre la piel incluyendo eritema, edema, fotoenvejecimiento y cáncer de piel (Trouba *et al.* Antioxid. Redox Signal 2002 v. 4 págs. 665-673). La infiltración de neutrófilos durante respuestas inflamatorias está asociada con un aumento del consumo de oxígeno y generación de ROS. Los agonistas inflamatorios extracelulares tales como fMLP se unen a GPCR tales como receptores de formil-péptido (“FPR”) para desencadenar la respuesta de estallido oxidativo (es decir, la rápida liberación de ROS). Tales respuestas de estallido oxidativo a partir de neutrófilos también están asociadas con síndrome del intestino irritable, incluyendo colitis ulcerosa (Keshavarzian *et al.*, J Lab Clin Med, 1997, 130: 216-225).

25 La presente invención demuestra que determinados compuestos de isoprenilo de la presente invención muestran actividades antioxidante y antiinflamatoria, tal como se demuestra mediante la inhibición de la liberación de ROS mediada por GPCR inducida por fMLP.

30 El ensayo de liberación de superóxido se basa en protocolos publicados (Goldstein *et al.*, J Clin Invest, 1975, 56: 1155-63). En resumen, se preincubaron células durante 10 min a 37°C con una mezcla de citocromo c (concentración final de 75 µM), citocalasina B (5 µg/ml) con o sin SOD (10 µg/ml) y con o sin compuestos (que oscilaban entre 0 y 100 µM). Para iniciar la liberación de O₂⁻, se añadió fMLP (0,2 µM), se incubaron las células durante 10 min a 37°C. Entonces se colocaron las muestras sobre hielo durante 5 min y posteriormente se centrifugaron a 3.000 rpm a 4°C. Entonces se analizaron los sobrenadantes mediante medición espectrofotométrica a 550 y 556,5 nm. En la figura 13 se representa la reducción en porcentaje de la formación de superóxido, obtenida con AFC, compuesto C, compuesto N-25, éster metílico de AFC (AFCME) y AFC-acetoximetano (AFC-AM).

Equivalentes

40 Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando sólo experimentación de rutina, que aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por tanto debe entenderse que pueden realizarse numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y pueden idearse otras disposiciones dentro del alcance de las reivindicaciones.

45 En las reivindicaciones, los artículos tales como “un”, “una”, y “el/la” pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se considera que quedan satisfechas si uno, más de uno, o todos de los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son de otro modo relevantes para un producto o procedimiento dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en, o es relevante de otro modo para un producto o procedimiento dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos, de los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son relevantes de otro modo para un producto o procedimiento dado. Además, debe entenderse que la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, disposiciones, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones indicadas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que depende de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que depende de la misma reivindicación básica.

55 Se indica que se pretende que el término “que comprende” sea abierto y permita la inclusión de elementos o etapas adicionales.

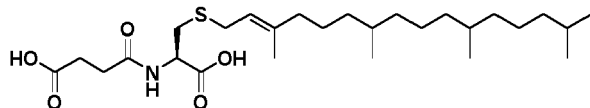
Cuando se facilitan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, debe entenderse que a menos que se indique

lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto y el entendimiento de un experto habitual en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos mencionados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 5 Las publicaciones comentadas anteriormente y a lo largo del texto se proporcionan únicamente por su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anteceder a tal divulgación debido a una divulgación anterior.

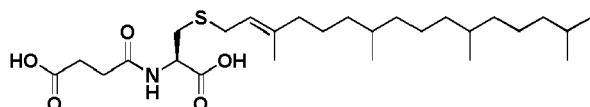
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

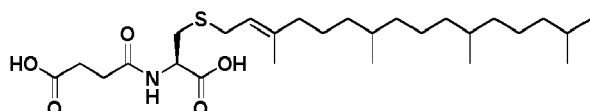


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula:



3. Composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Composición según la reivindicación 3, en la que el compuesto es



- 10 5. Composición según la reivindicación 3 ó 4, en la que la composición está en forma de una suspensión en gel.
6. Composición según la reivindicación 3 ó 4, que comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, indometacina y clobetasol.
- 15 7. Composición según la reivindicación 3 ó 4, en la que la composición es adecuada para su uso oral.
8. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 3-7, para su uso en el tratamiento o la reducción de la intensidad de una enfermedad o trastorno inflamatorio en un paciente que lo necesita.
- 20 9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de inflamación, inflamación asociada con lesión de la médula espinal para fomentar la regeneración de nervios, asma, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respuestas inflamatorias del sistema inmunitario, una enfermedad de la piel, síndrome del intestino irritable, inhibición de rechazo de células modificadas por ingeniería genética por el sistema inmunitario durante terapia génica *in vivo*, y un trastorno neurodegenerativo.
- 25 10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la inflamación es aguda o crónica.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se selecciona de enfisema, bronquitis crónica y una enfermedad de las vías respiratorias pequeñas.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad de la piel reduce la irritación aguda de la piel.
- 30 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad de la piel se selecciona de rosácea, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y psoriasis.
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el síndrome del intestino irritable se selecciona de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- 35 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia pugilística, enfermedad de Pick, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia frontotemporal, degeneración cortico-basal, degeneración palido-ponto-nígrica, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y atrofia multisistémica (MSA).

Figura 1

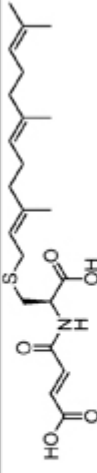
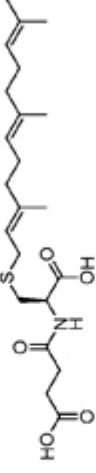
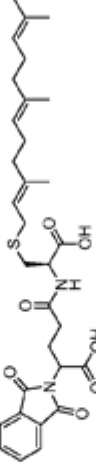
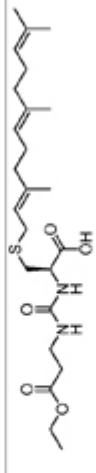
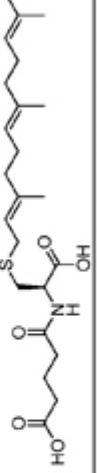
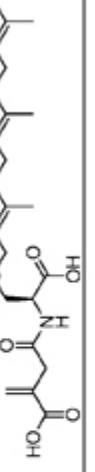
Número de compuesto	Estructura	Inhibición en %			Dosis
		Edema	MPO	Eritema	
A		58,18 ± 13,02	78,39 ± 9,71	41,1 ± 13,84	0,2 mg/20 µL
B		77,52 ± 10,21	93,24 ± 1,3	-	0,8 mg/20 µL
C		42,56 ± 5,86	53,91 ± 2,02	-	0,2 mg/20 µL
D		61,13 ± 16,31	82,78 ± 7,91	-	0,8 mg/20 µL
E		37,29 ± 12,51	62,65 ± 11,93	-	0,2 mg/20 µL
F		76,84 ± 8,7	89,12 ± 7,13	-	0,8 mg/20 µL
		35,87 ± 6,25	54,28 ± 9,16	30,03 ± 7,16	0,2 mg/20 µL
		-	-	-	-
		29,47 ± 9,8	61,6 ± 5,76	31,8 ± 3,53	0,2 mg/20 µL
		-	-	-	-
		29,37 ± 7,41	53,27 ± 18,26	25,17 ± 9,97	0,2 mg/20 µL
		-	-	-	-

Figura 1 (cont.)

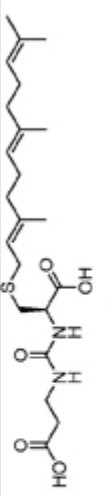
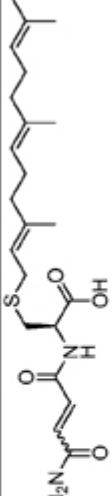
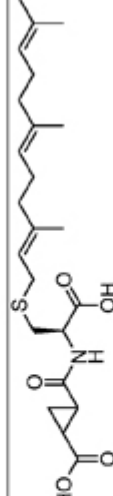
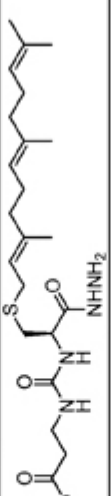

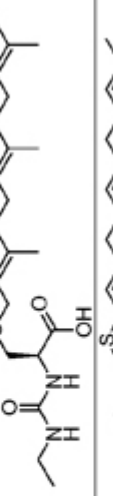
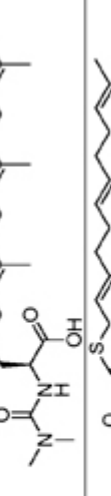

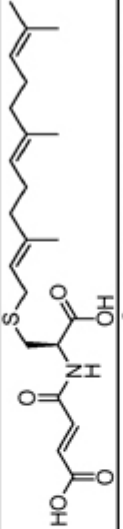
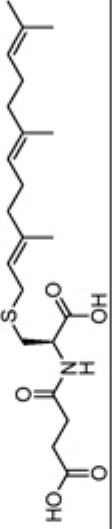
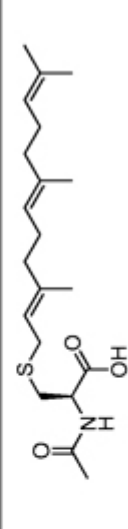
G		16,55 ± 7,95	33,70 ± 3,80	15,85 ± 1,65	0,2 mg/20 µL
H		59,54 ± 12,41	(-)10,49 ± 36,67	43,32 ± 12,82	0,2 mg/20 µL
I		68,28 ± 6,15	60,44 ± 14,12	38,88 ± 10,14	0,2 mg/20 µL
J		43,82 ± 2,79	51,75 ± 6,31	36,5 ± 6,86	0,2 mg/20 µL
K		12,86 ± 13,79	-	5,93 ± 1,2	0,2 mg/20 µL
L		11,10 ± 8,75	11,37 ± 13,29	(-)1,80 ± 2,06	0,2 mg/20 µL
M		27,91 ± 12,46	24,68 ± 25,44	42,39 ± 23,0	0,2 mg/20 µL
AFC		(-)2,574 ± 19,68 37,58 ± 5,57	2,025 ± 25,49 66,42 ± 5,65	(-)6,87 ± 7,37 31,95 ± 15,14	0,2 mg/20 µL 0,8 mg/20mL

Figura 2

Compuesto	Estructura	PM	Valor de DE ₅₀ (µg/oreja) ml para la actividad inhibitoria ^a		
			Edema	Eritema	MPO
A		423,57	180 ± 11	109 ± 21	264 ± 12
B		425,22	452 ± 11	106 ± 21	377 ± 12
AFC		367,55	553 ± 20	651 ± 54	1342 ± 349

^a Se sometieron a prueba 5 concentraciones en el mismo día (1 concentración/6 ratones) para cada compuesto. El compuesto A y el compuesto B se sometieron a prueba por duplicado y AFC se sometió a prueba por cuadruplicado.

Figura 3

NÚMERO DE COMPUESTO	RANGO DE ACTIVIDAD
A; B; C; E; I; N-22; N-23; N-24; N-26; N-21; N-33; N-34 ; N-37; N-38; N-40; N-55; N-59; N-61; N-62; N-70; N-73; N-80; N-81; N-82; N-83; N-87; N-91; N-95; N-97; N-96; N-39; N-3.	1
D; F; G; H; J; K; L; M; N-1; N-2; N-3; N-4; N-5; N-6; N-7; N-9; N-10; N-11; N-12; N-13; N-14;s N-15; N-16; N-17; N-19; N-20; N-29; N-36; N-41; N-42; N-43; N-44; N-45; N-46; N-47; N-48; N-49; N-50; N-51; N-52; N-53; N-54; N-56; N-57; N-58; N-60; N-63; N-64; N-65; N-66; N-67; N-68; N-69; N-71; N-72; N-74; N-75; N-76; N-78; N-84; N-85; N-88; N-89; N-90; N-92; N-93; N-94; y N-98.	2
N-8; N-18; N-27; N-28; N-25; N-30; N-32; N-77; N-79; N-86.	3

El rango de actividad 1 es > 60% (antiinflamatorio activo)

El rango de actividad 2 es 0-60% (antiinflamatorio moderadamente activo)

El rango de actividad 3 es < 0% (proinflamatorio)

* La actividad es la inhibición en porcentaje en el ensayo de actividad MPO

Figura 4

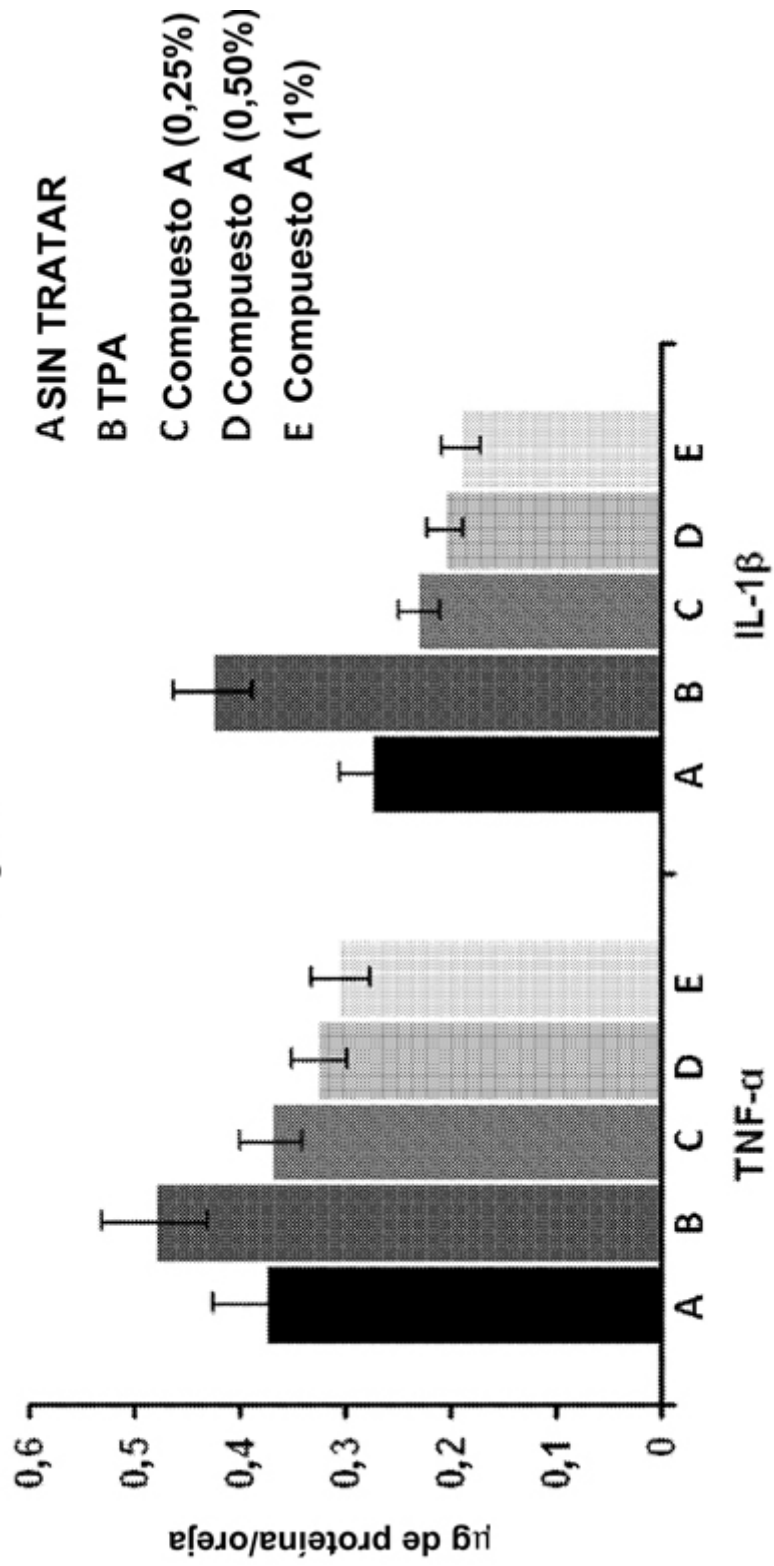


Figure 5

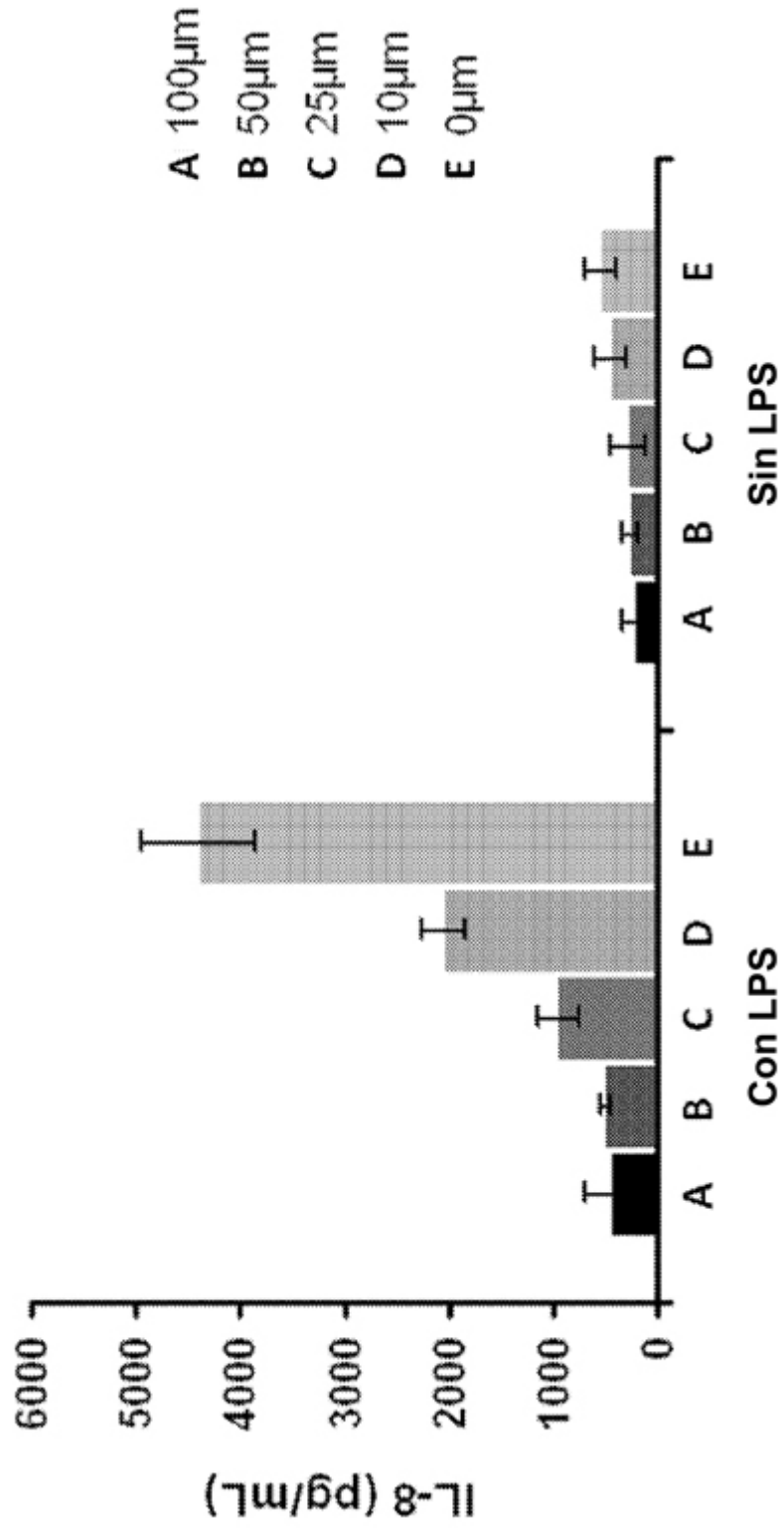


Figura 6

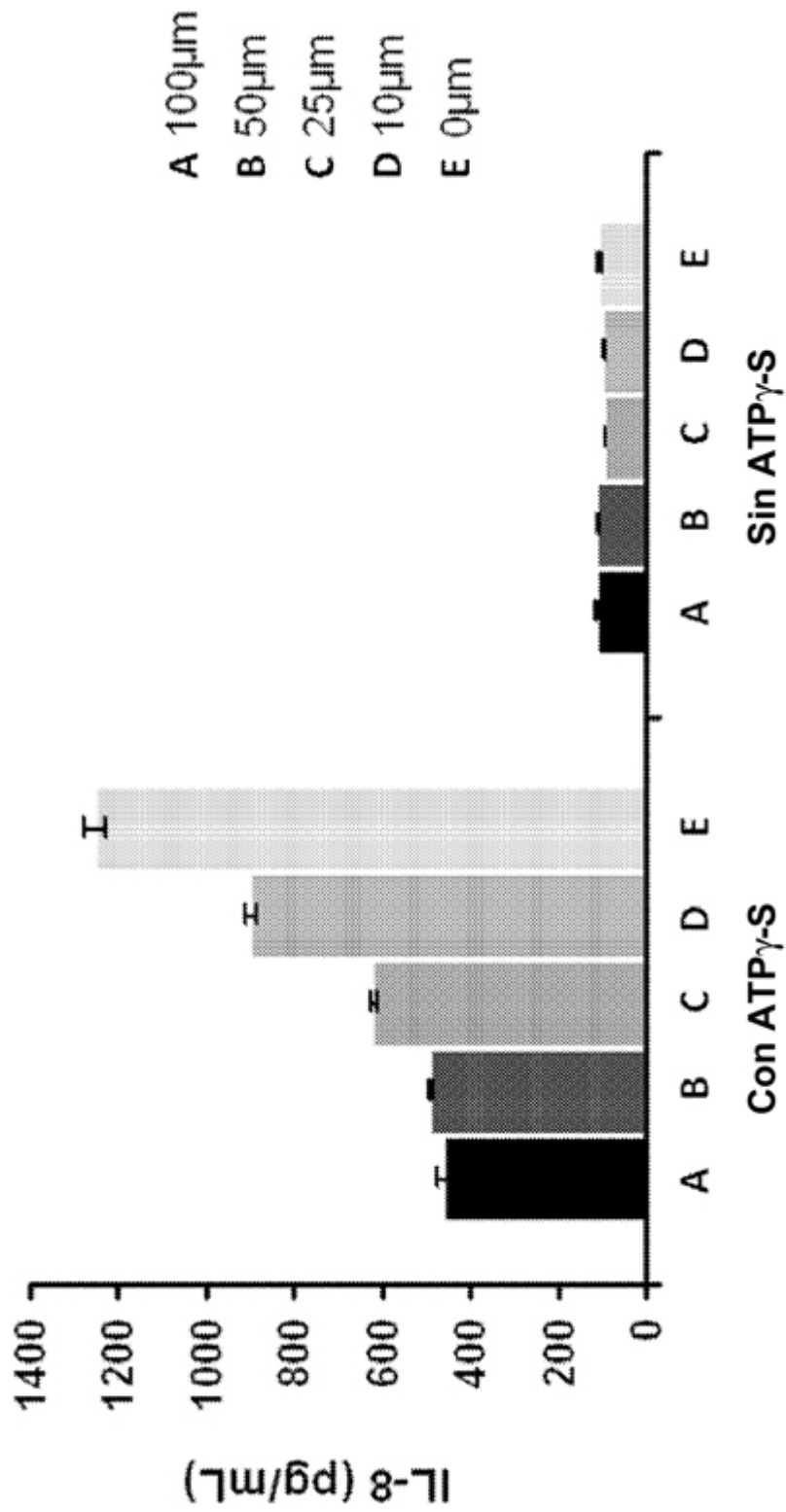
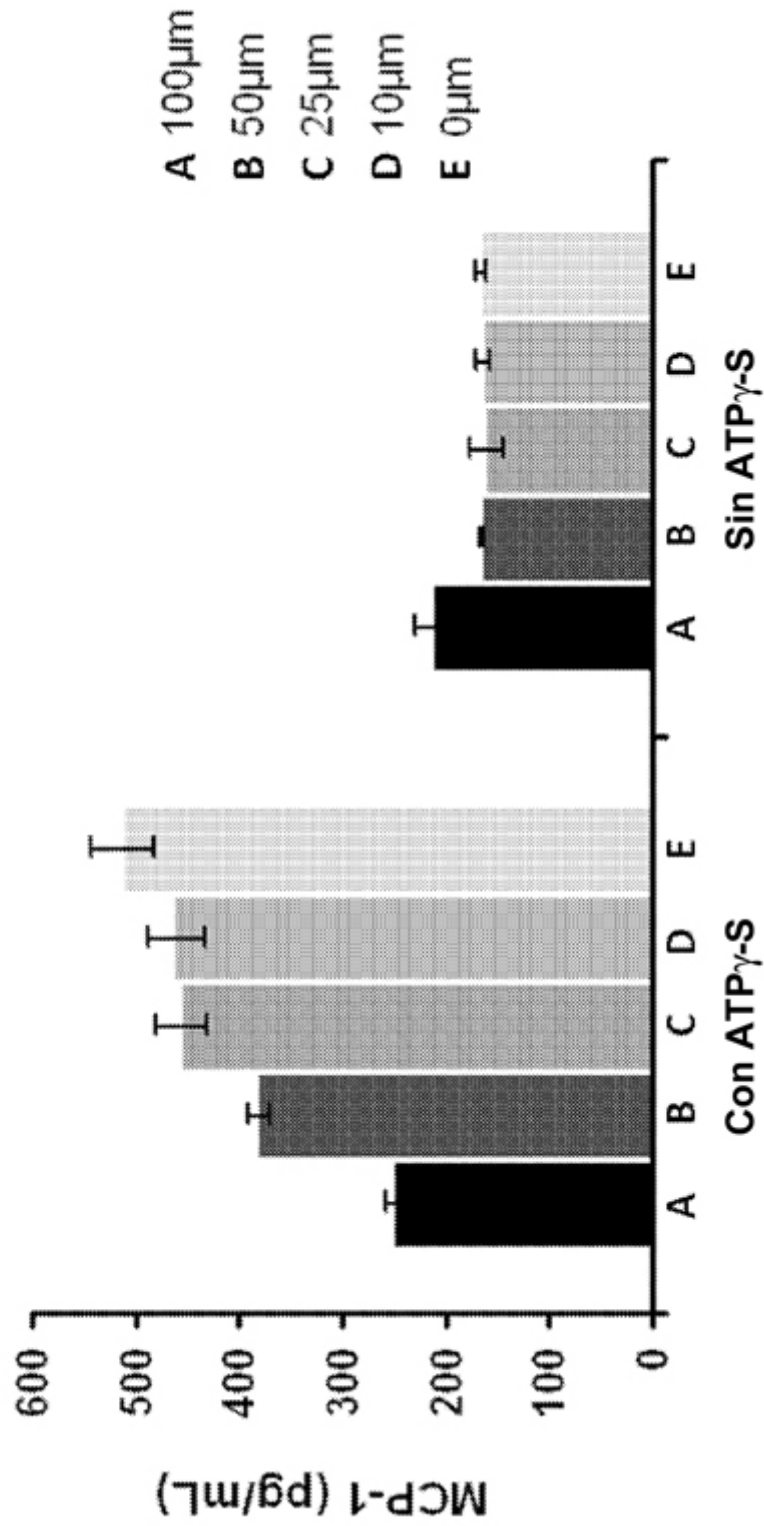


Figura 7



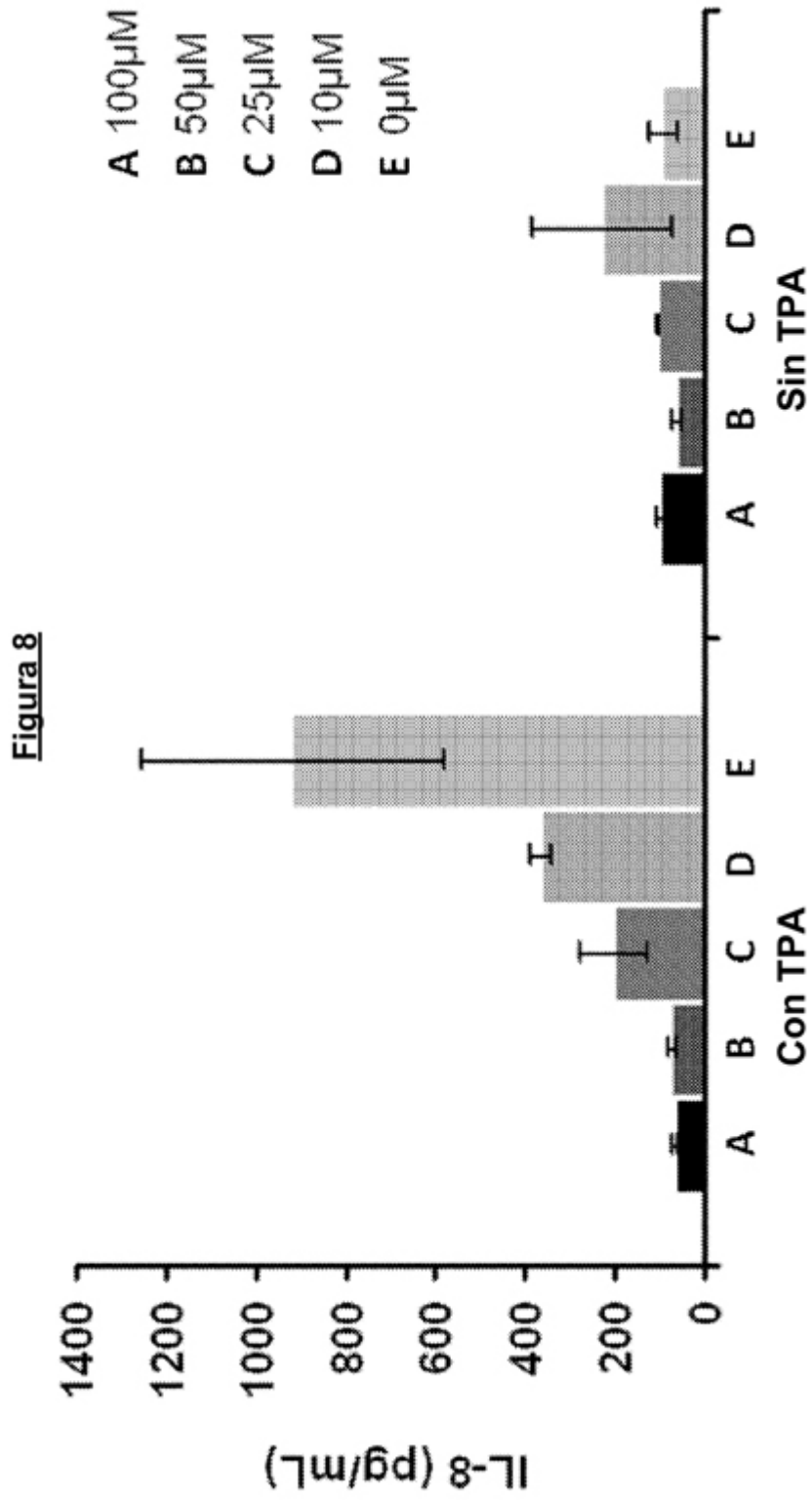


Figura 9

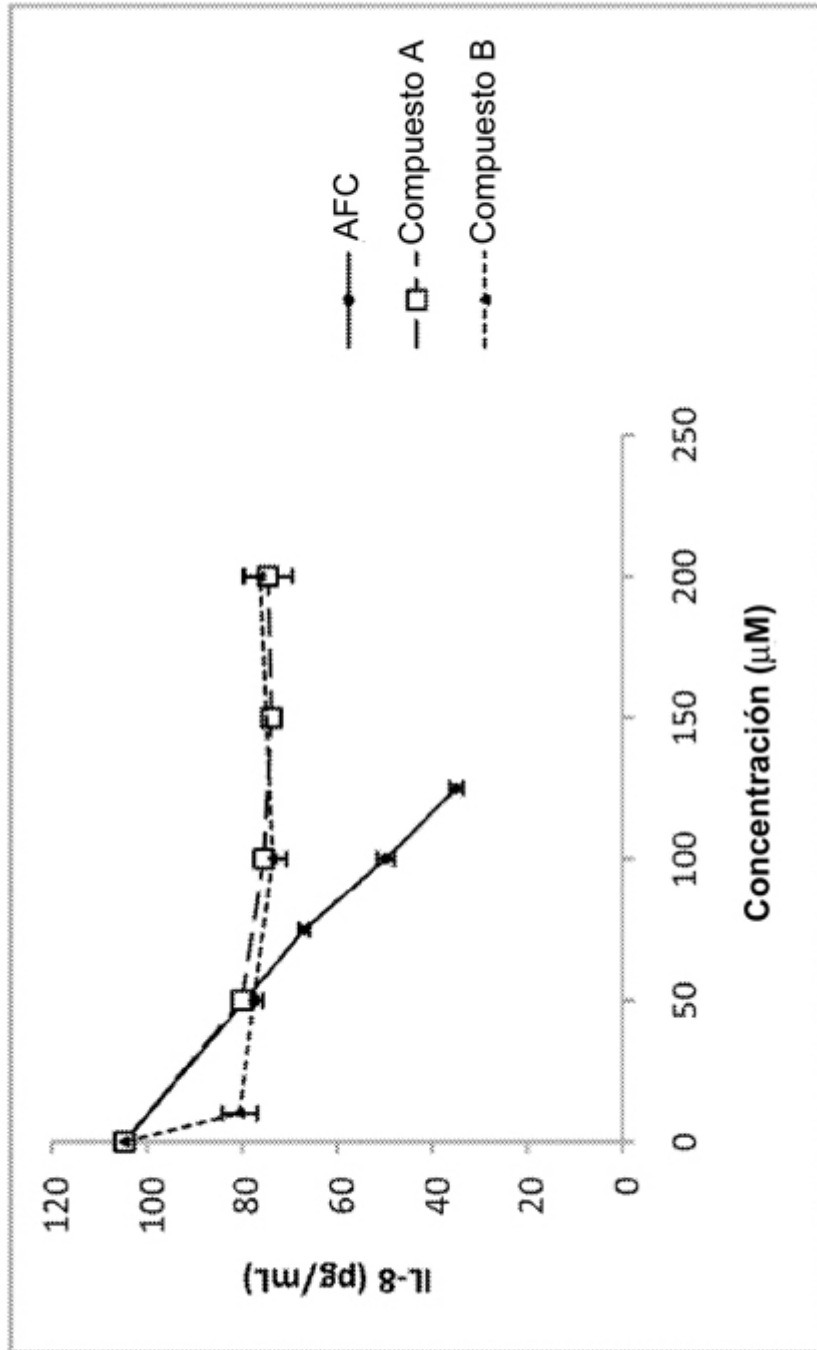


Figura 10

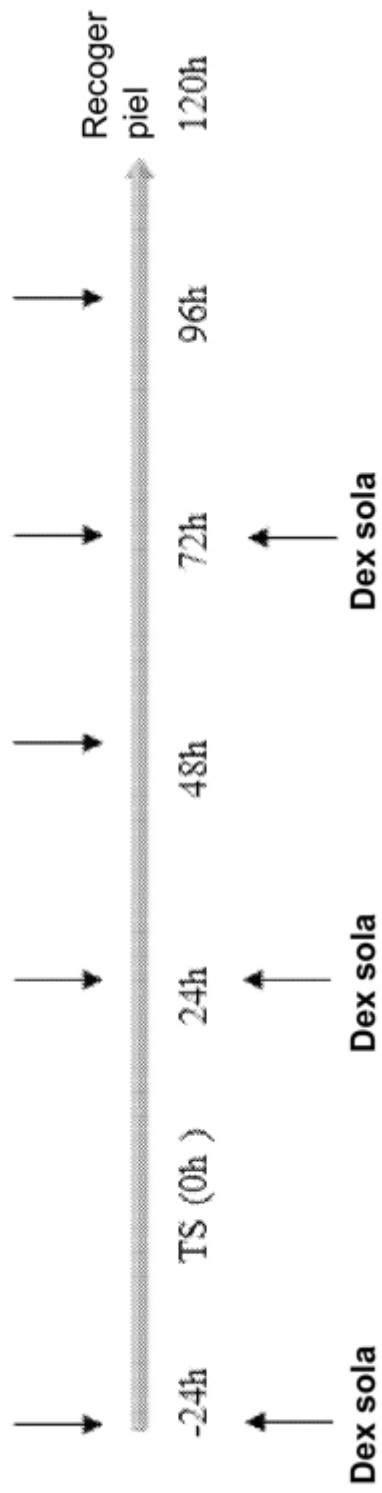


Figura 11

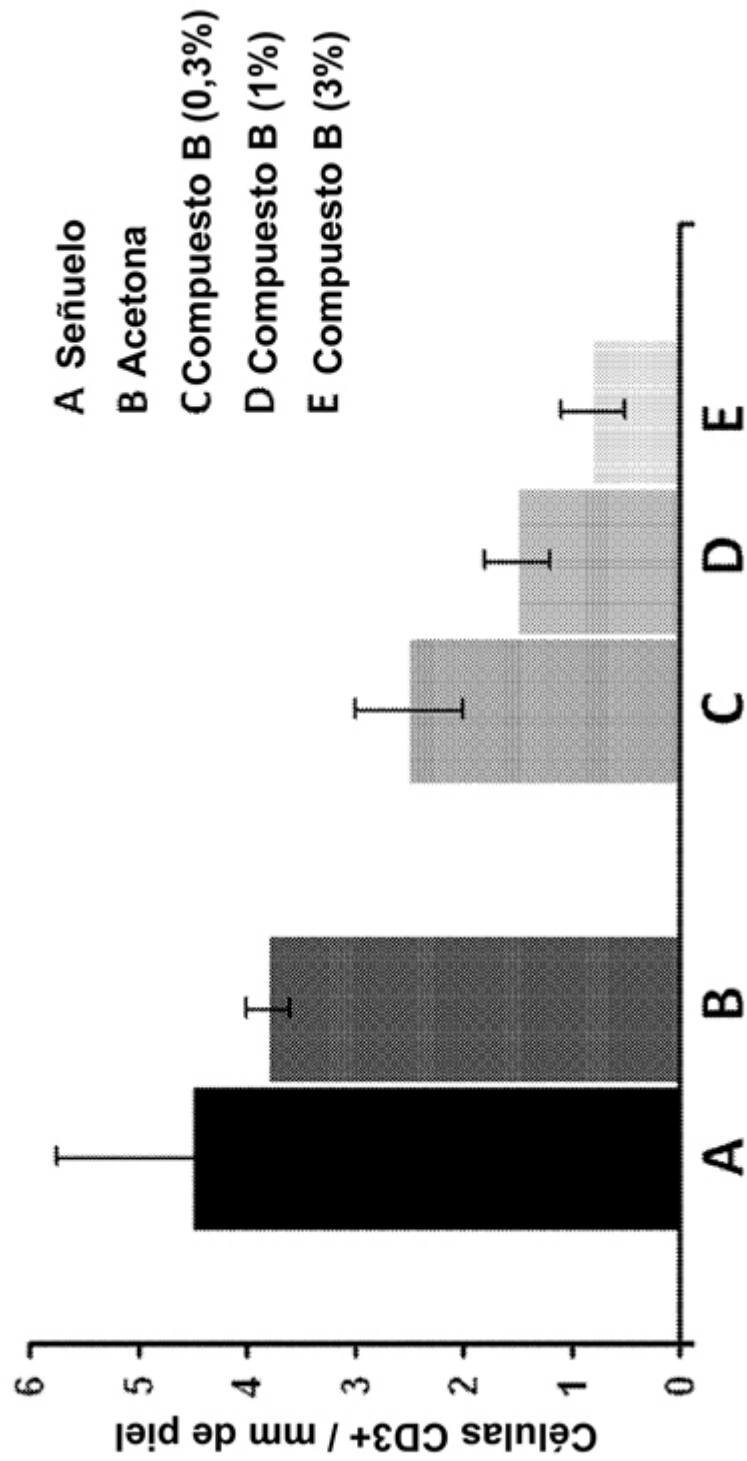


Figura 12

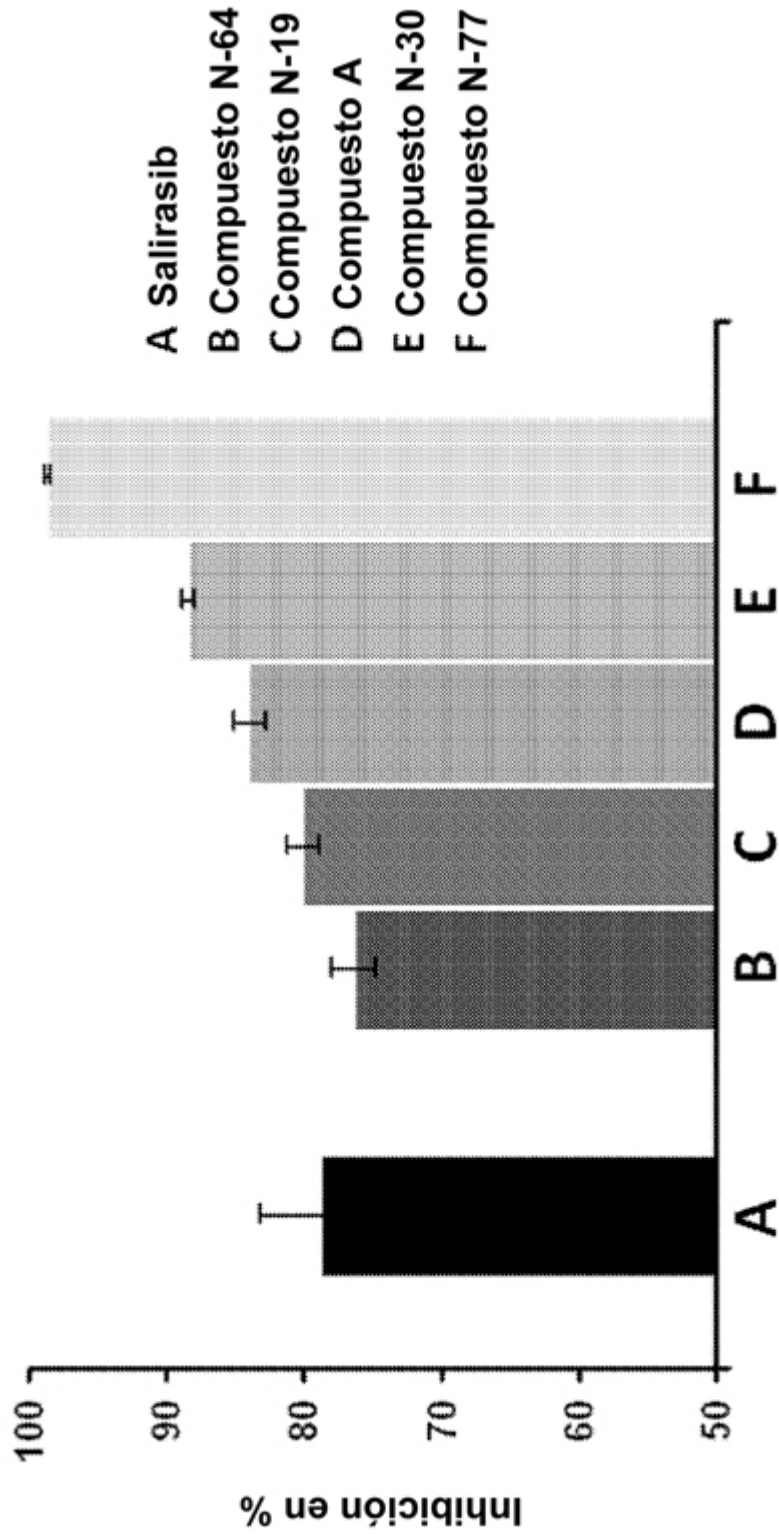


Figura 13

