

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 964**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/28** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)  
**C07D 261/08** (2006.01)  
**C07D 493/08** (2006.01)  
**C07D 209/48** (2006.01)  
**C07D 303/36** (2006.01)  
**C07C 255/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2009 PCT/US2009/041176**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2009 WO09129548**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2009 E 09732769 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2271658**

54 Título: **Moduladores de inflamación antioxidantes: Derivados de ácido oleanólico homologado C-17**

30 Prioridad:

**18.04.2008 US 46366 P**  
**04.11.2008 US 111294 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2017**

73 Titular/es:

**REATA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**2801 Gateway Drive, Suite 150**  
**Irving, TX 75062-2648, US**

72 Inventor/es:

**JIANG, XIN;**  
**VISNICK, MELEAN;**  
**GREINER, JACK;**  
**LIU, XIAOFENG y**  
**SZUCS, STEPHEN, S.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 613 964 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Moduladores de inflamación antioxidantes: Derivados de ácido oleanólico homologado C-17

**Antecedentes de la invención****I. Campo de la invención**

- 5 La presente descripción se refiere en general a los campos de la biología y medicina. Más en particular, se refiere a compuestos y métodos para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como las asociadas con el estrés oxidativo y la inflamación.

**II. Descripción de la técnica relacionada**

- 10 Muchas enfermedades humanas graves e intratables, están asociadas con la desregulación de procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades tales como el cáncer, aterosclerosis y diabetes, que tradicionalmente no se veían como afecciones inflamatorias. Igualmente, las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, lupus, psoriasis y esclerosis múltiple implican la activación inadecuada y crónica de procesos inflamatorios en tejidos afectados, que surgen por la disfunción del reconocimiento y mecanismos de respuesta propios y no propios del sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de  
15 Alzheimer y Parkinson, el daño neuronal está correlacionado con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

- Un aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como la prostaglandina E, cuyos precursores son producidos por la enzima ciclooxigenasa (COX-2). Se encuentran niveles elevados de COX-2 en tejidos inflamados. Por consiguiente, se sabe que la inhibición de la COX-2 reduce muchos síntomas de inflamación y una serie de fármacos antiinflamatorios importantes (p. ej., ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que una clase de prostaglandinas ciclopentanonas (p. ej., 15-desoxi-prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) tiene una función en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación. La COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas ciclopentenonas. Por consiguiente, la inhibición de la COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, promoviendo potencialmente la persistencia de células inmunitarias activadas en tejidos y conduciendo a la inflamación "latente" crónica. Este efecto puede ser responsable de la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 durante periodos de tiempo prolongados. Los corticosteroides, otra clase importante de fármacos antiinflamatorios, tienen muchos efectos secundarios indeseables y con frecuencia no son adecuados para uso crónico. Los fármacos basados en proteínas más nuevos, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF, han demostrado ser eficaces para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide. Sin embargo, estos compuestos deben administrarse por inyección, no son eficaces en todos los pacientes, y pueden tener efectos secundarios graves. En muchas formas graves de inflamación (p. ej., septicemia, pancreatitis aguda), los fármacos que existen son ineficaces. Además, los fármacos actualmente disponibles no tienen propiedades antioxidantes significativas, y no son eficaces para reducir el estrés oxidativo asociado con la producción excesiva de especies de oxígeno reactivas y moléculas relacionadas tales como el peroxinitrito. Por consiguiente, hay una necesidad acuciante de mejores productos terapéuticos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

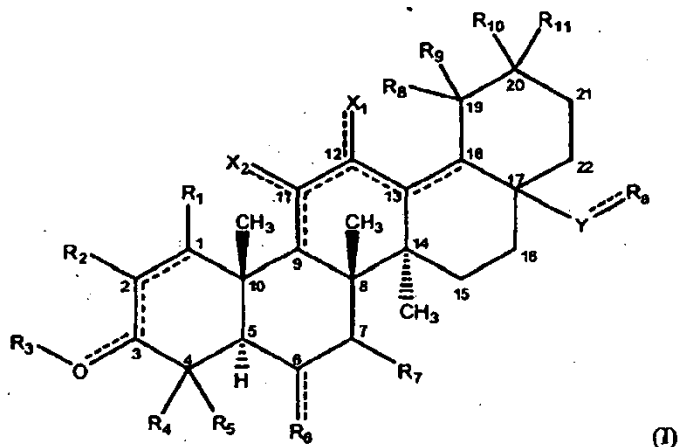
- Se ha mostrado que una serie de análogos de triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por el IFN- $\gamma$  de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos en ratón. Véase, Honda et al. (2000a); Honda et al. (2000b) y Honda et al. (2002)). Por ejemplo, uno de estos, el éster metílico del ácido 2-ciano-3,12-dioxooleano-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO-Me), está actualmente en ensayos clínicos para una variedad de trastornos relacionados con la inflamación, incluyendo el cáncer y nefropatía diabética. La farmacología de estas moléculas es compleja, puesto que se ha mostrado que afectan a la función de múltiples dianas de proteínas y por lo tanto modulan la función de varias rutas de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, el control del ciclo celular y la inflamación (p. ej., Dinkova-Kostova et al., 2005; Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008; Liby et al., 2007). Sun et al, *Botanical Studies* (2006) 47: 339-368, también describen oleanano- y ursano-triterpenoides, que pueden ser útiles como medicamentos. Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados de ácido oleanólico conocidos varían, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que se pueden tratar con compuestos que tienen potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, es conveniente sintetizar nuevos candidatos para el tratamiento o prevención de la enfermedad.

**Compendio de la invención**

- En un aspecto, la presente descripción proporciona nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación y métodos para su uso. Los compuestos cubiertos por las fórmulas genéricas o específicas siguientes o nombradas específicamente, se pueden denominar en la presente memoria "compuestos de la invención", "compuestos de la presente descripción" o "derivados de ácido oleanólico".

La presente invención se refiere a los compuestos descritos en las reivindicaciones 1 a 12 (en los sucesivo "los compuestos de la invención"), así como a dichos compuestos para usos como se describe en las reivindicaciones adjuntas 14 a 18, y a una composición o kit que comprende dichos compuestos, como se describe en las reivindicaciones adjuntas 13 y 19.

5 También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:



en donde:

Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquindiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>a</sub> es:

- 10 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, fosfato, 1,3-dioxisoindolin-2-ilo, mercapto o sililo; o
- 15 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 7 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodiilo<sub>(C=1-5)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-; o

Y, R<sub>a</sub>, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo, de modo que R<sub>a</sub> está unido al carbono 13, en donde Y es alcanodiilo<sub>(C=1)</sub> o alcanodiilo<sub>(C=1)</sub> sustituido y R<sub>a</sub> es -O-;

25 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente:

hidrógeno, OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente: hidrógeno o hidroxilo;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

30 con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace;

R<sub>1</sub> es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o



dialquifosfato<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 6 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodilo<sub>(C1-4)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-;

5 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente:

hidrógeno, OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

10 con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace;

R<sub>1</sub> es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

15 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>2</sub> es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

20 fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>3</sub> es:

está ausente o hidrógeno;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

25 un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

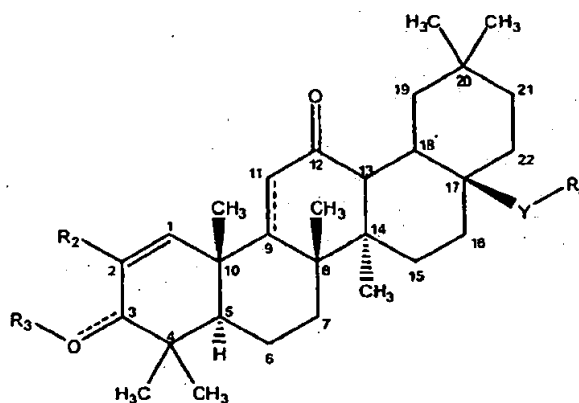
con la condición de que R<sub>3</sub> está ausente cuando el átomo de oxígeno al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>3</sub> está ausente el átomo de oxígeno al que está unido es parte de un doble enlace;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente alquilo<sub>(C≤8)</sub>, o alquilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido; y

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxilo;

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

También se describe en la presente memoria un compuesto definido como:



en donde:

Y es alcanodiilo<sub>(C≤5)</sub> o alcanodiilo<sub>(C≤5)</sub> sustituido;

R<sub>a</sub> es:

- 5 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquinoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroalcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 5 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-;

R<sub>2</sub> es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino;

- 15 o fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R<sub>3</sub> es:

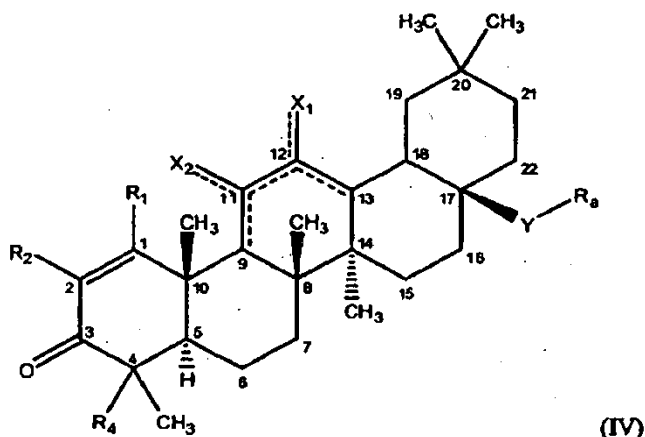
está ausente o hidrógeno;

- 20 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

con la condición de que R<sub>3</sub> está ausente cuando el átomo de oxígeno al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>3</sub> está ausente el átomo de oxígeno al que está unido es parte de un doble enlace;

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

También se describe en la presente memoria un compuesto definido como:



en donde:

Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinoilodiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

30 R<sub>a</sub> es:

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

- 35 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquinoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>,

amido<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 5 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodiilo<sub>(C1-3)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-;

5 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente:

OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

10 con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace;

R<sub>1</sub> es:

hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

15 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>2</sub> es:

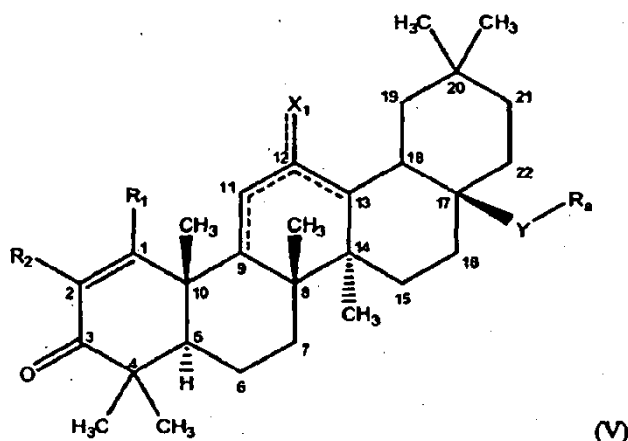
ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

20 fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R<sub>4</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub> o alquilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido;

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

25 También se describe en la presente memoria un compuesto definido como:



en donde:

Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquindiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>a</sub> es:

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

alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquinoxiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquencilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquencilamino<sub>(C≤12)</sub>,

arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

5 Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 5 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodilo<sub>(C≤12)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-;

X<sub>1</sub> es:

OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

10 un sustituyente convertible in vivo en hidrógeno;

con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace;

R<sub>1</sub> es:

15 hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

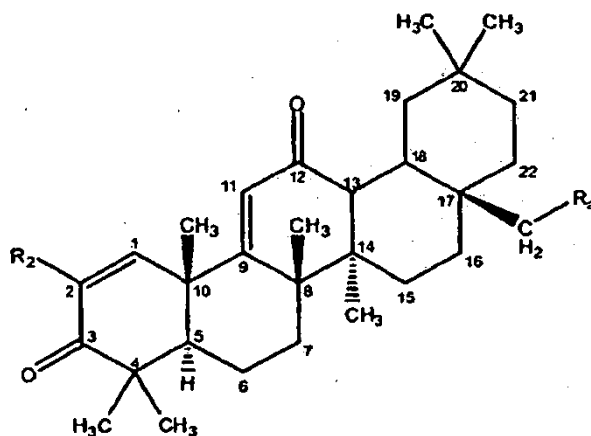
R<sub>2</sub> es:

20 ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

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

También se describe en la presente memoria un compuesto definido como:



25

(VI)

en donde:

R<sub>a</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, o ciano; o

30 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y



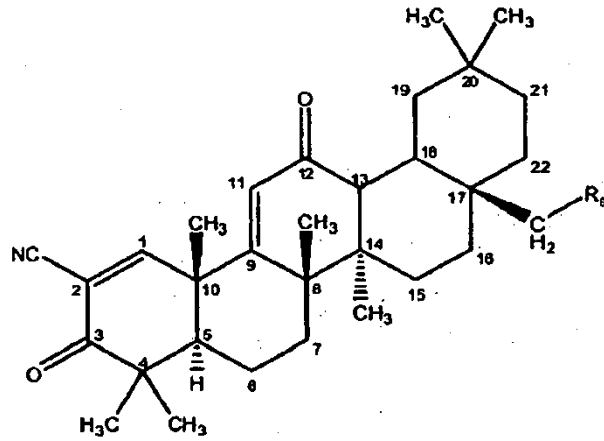
R<sub>2</sub> es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

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

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



(VII)

en donde R<sub>a</sub> es:

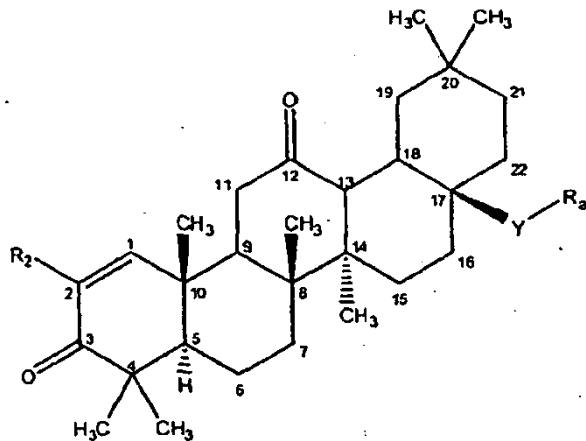
hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, o ciano; o

10 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15

o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

También se describe en la presente memoria un compuesto definido como:



(VIII)

en donde:

20 Y es alcanodiilo<sub>(C≤3)</sub> o alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub> sustituido;

R<sub>a</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, o ciano; o

5 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroalcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilamino<sub>(C≤12)</sub> amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

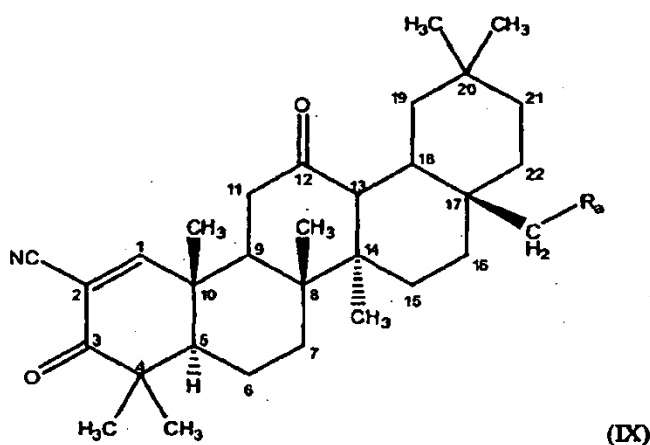
R<sub>2</sub> es:

ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o

10 fluoroalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

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

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



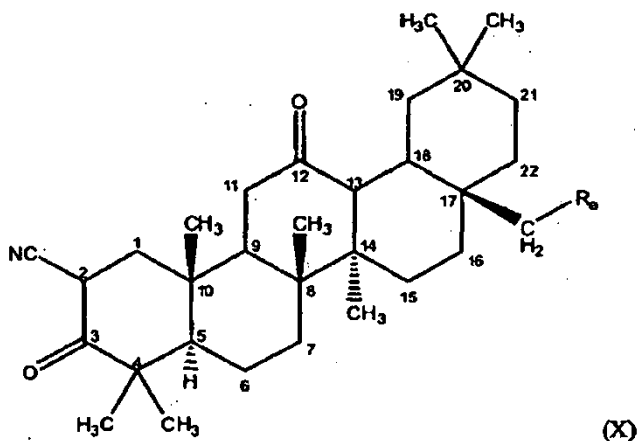
en donde R<sub>a</sub> es:

15 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, o ciano; o

20 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroalcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilamino<sub>(C≤12)</sub> amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sus sales, tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



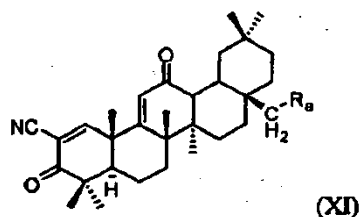
25 en donde R<sub>a</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo o ciano; o

5 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquinoiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

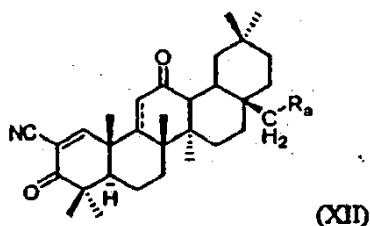
o sus sales o tautómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



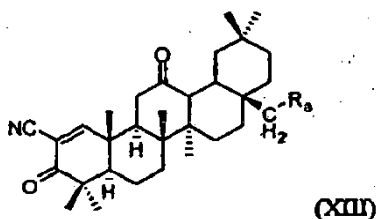
en donde R<sub>a</sub> es hidroxilo, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> o acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido; o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



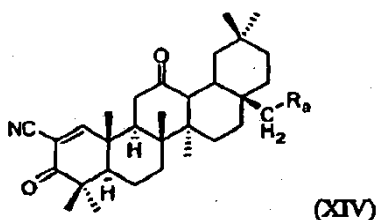
en donde R<sub>a</sub> es hidroxilo, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, amido<sub>(C≤8)</sub>, o amido<sub>(C≤8)</sub> sustituido; o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



en donde R<sub>a</sub> es hidroxilo, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> o acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido; o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se define además como:



en donde R<sub>a</sub> es alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub> o amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En una variación de cada una de las realizaciones anteriores que contienen un grupo Y, Y puede ser alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub> o alcanodiilo<sub>(C1-4)</sub> sustituido. En otras variaciones, Y puede ser -CH<sub>2</sub>-. En otras variaciones Y puede ser -C(OH)HCH<sub>2</sub>-. En otras variaciones Y puede ser -C≡C-.

5 Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula (I) en los que X<sub>1</sub> OR<sub>b</sub> y R<sub>b</sub> están ausentes. X<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> a R<sub>10</sub> son como se definen más adelante.

En la realización anterior, R<sub>a</sub> puede ser -OH. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -CN. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -Cl. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -Br. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -H. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser acilo<sub>(C1-6)</sub> o acilo<sub>(C1-6)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser acilo<sub>(C4-6)</sub> o acilo<sub>(C4-6)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser acilo<sub>(C1-4)</sub> o acilo<sub>(C1-4)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser acilo<sub>(C1-3)</sub> o acilo<sub>(C1-3)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> se puede seleccionar del grupo que consiste en -C(=O)OH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -C(=O)NHCH=CF<sub>3</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser aciloxi<sub>(C1-8)</sub> o aciloxi<sub>(C1-3)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser aciloxi<sub>(C1-3)</sub> sustituido. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser aciloxi<sub>(C2-8)</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede comprender un grupo flúor. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede comprender un grupo trifluorometilo. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, o amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser arilsulfonilo<sub>(C≤8)</sub>, o arilsulfonilo<sub>(C≤8)</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -OP(O)(OH)<sub>2</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser alquifosfato<sub>(C≤12)</sub> o dialquifosfato<sub>(C≤12)</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser dialquifosfato<sub>(C≤8)</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>. En otras variaciones, R<sub>a</sub> puede ser 1,3-dioxoisindolin-2-ilo. En una variación de cada una de las realizaciones que contienen un grupo -Y-R<sub>a</sub>, -Y-R<sub>a</sub> puede ser oxirano-2-ilo. En otra variación de cada una de las realizaciones anteriores que contienen un grupo -Y-R<sub>a</sub>, -Y-R<sub>a</sub> puede ser 1,3-dioxolan-4-ilo.

Con respecto a la estructura de fórmula (I), los compuestos de la invención son aquellos en los que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son como se han definido antes con respecto a los compuestos de la invención y: R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es -CN; R<sub>3</sub> está ausente; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos metilo; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son ambos hidrógeno; R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son ambos hidrógeno, y R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son ambos metilo.

En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, Y, R<sub>a</sub>, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo, en donde Y es alcanodiilo<sub>(C-1)</sub> o alcanodiilo<sub>(C-1)</sub> sustituido y R<sub>a</sub> es -O-. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un enlace sencillo. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace entre los carbonos 9 y 11 es un doble enlace.

Los ejemplos de compuestos específicos proporcionados por la presente descripción y compuestos de referencia incluyen:

2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)acetato de metilo,

35 ácido 2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)acético,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(hidroximetil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

40 acetato de ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)etilol,

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

(6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(aminometil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

45 (6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(aminometil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((cianometilamino)metil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,2,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

50 N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metil)metanosulfonamida,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-1,2-dihidroxi)etil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

- N*-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*;14a*R*,14b*S*-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14;14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida,
- N*-(((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,
- 5 (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(metoximetil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-hidroxi-etil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,31,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 10 (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((5-metilisoxazol-3-il)metilamino)metil)-3;13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-(((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metilamino)metil)-3;13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 15 (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(feniltiometil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- fosfato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilo y dietilo,
- 20 ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,12a*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilcarbamato de *tert*-butilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfonilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 25 dihidrogenofosfato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*;14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-8a-((*R*)-oxiran-2-il)-3;13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 30 (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 35 (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*R*)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-((*S*)-1,3-dioxolan-4-il)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(fenilsulfinilmetil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,
- 40 2,2,2-trifluoroacetato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilo,
- pivalato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilo,
- 45 benzoato de ((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)metilo,
- (4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(2-ciano-1-hidroxi-etil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-etinil-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo,

ácido 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR;14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)acético,

5 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a;14b-icosahidropicen-4a-il)acetato de metilo,

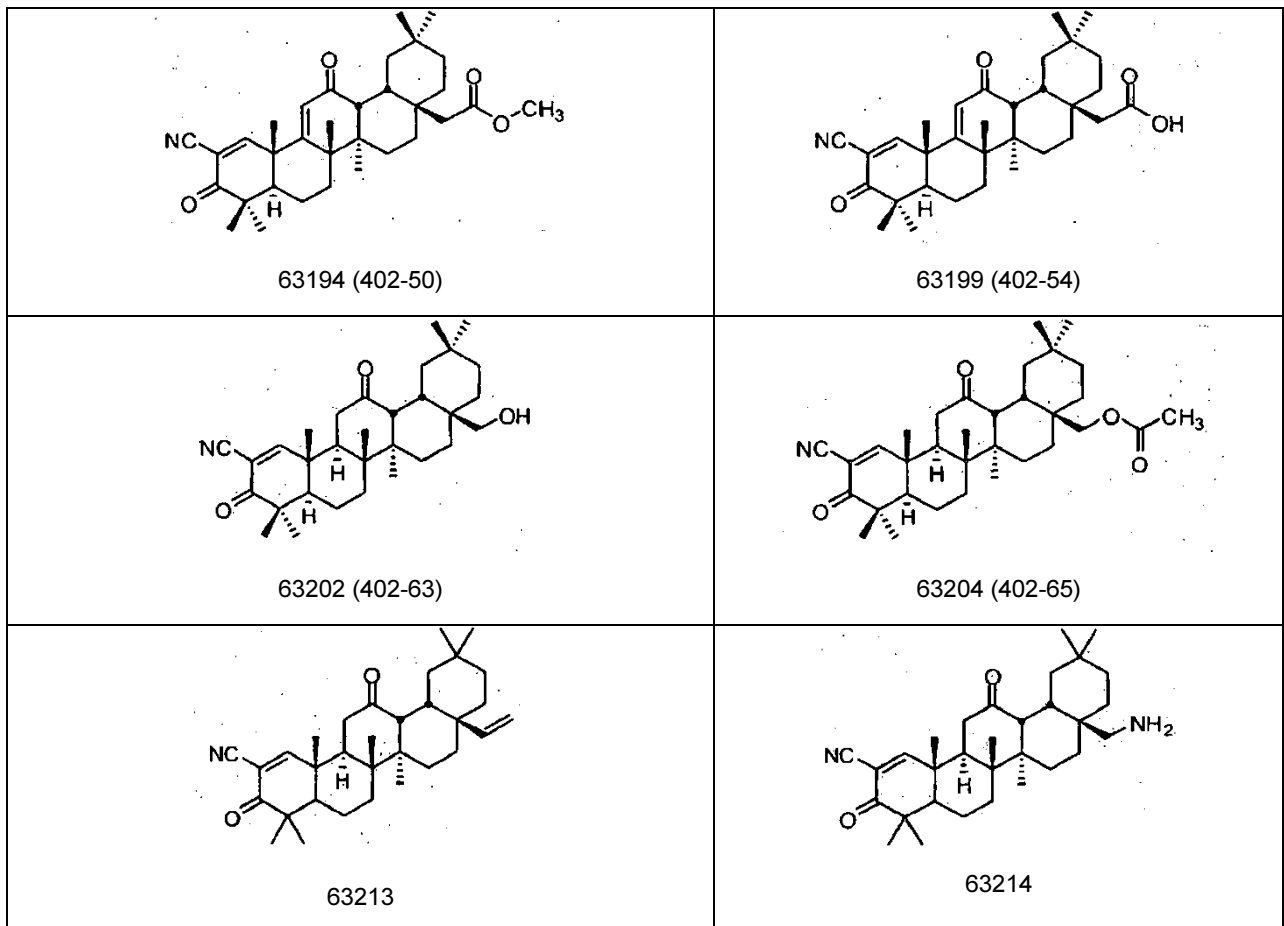
2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)-N-etilacetamida,

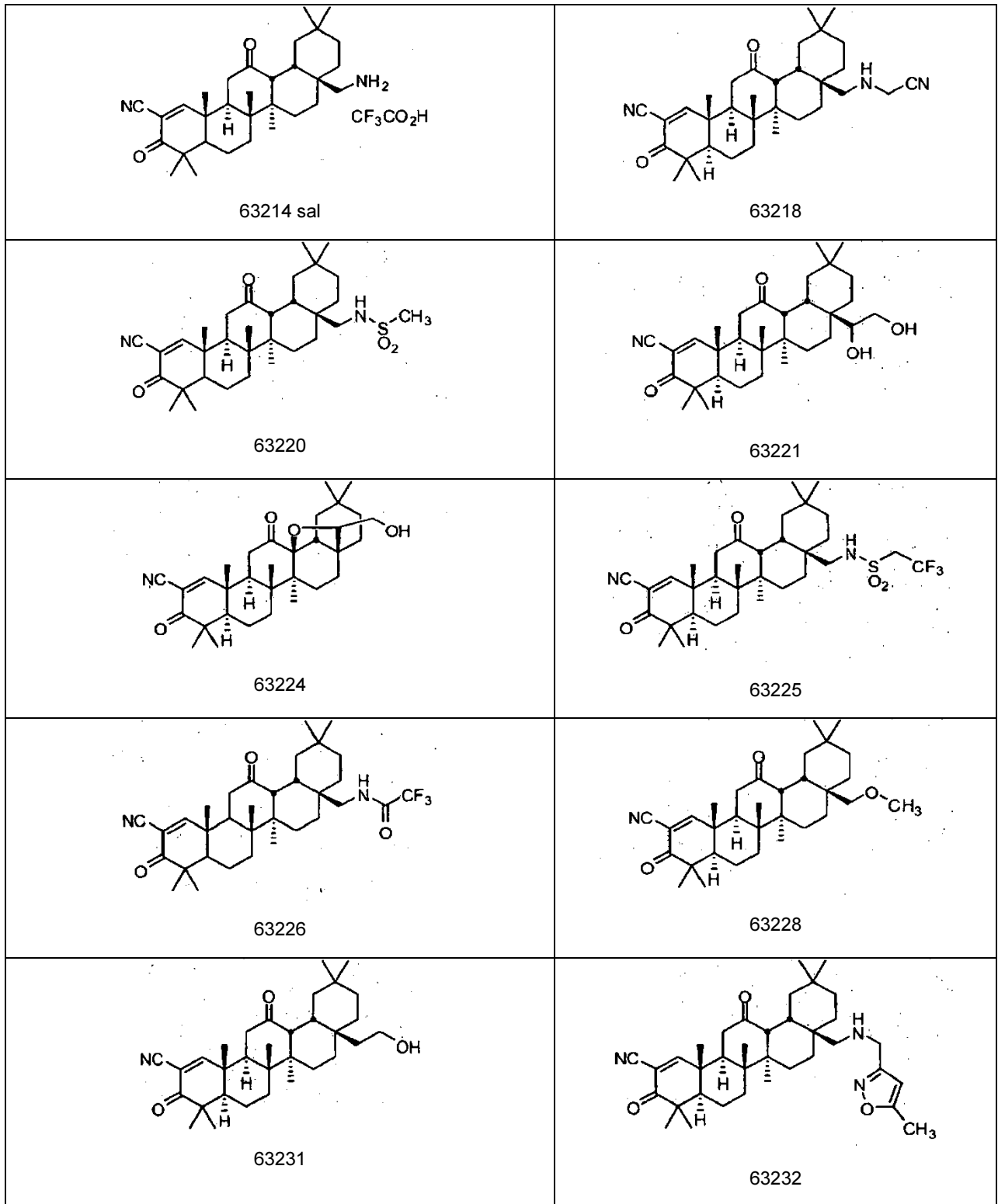
10 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)-N-(2-fluoroetil)acetamida,

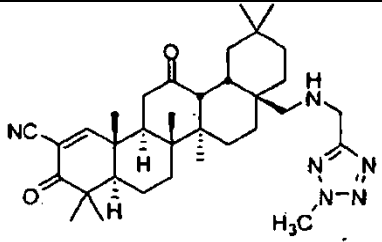
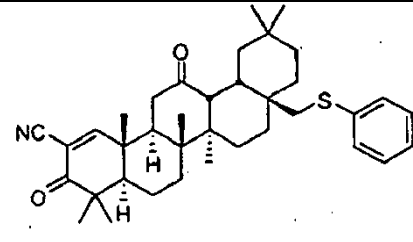
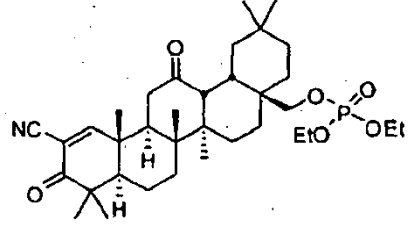
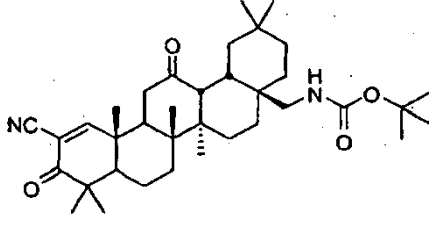
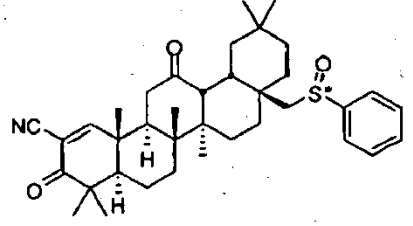
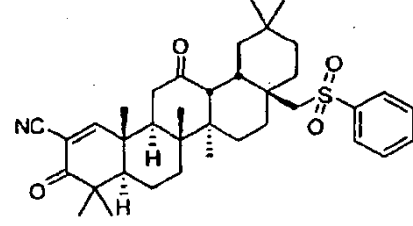
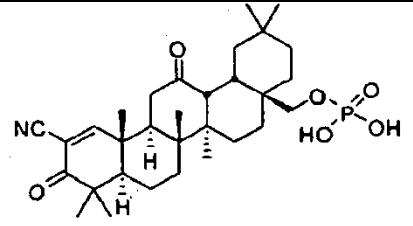
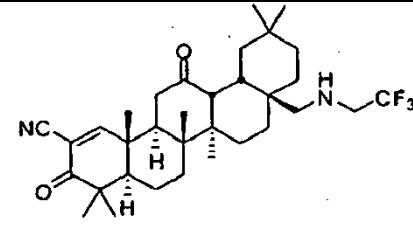
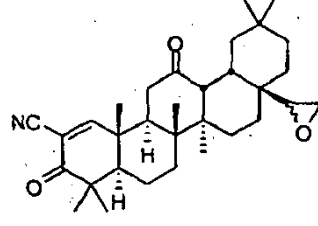
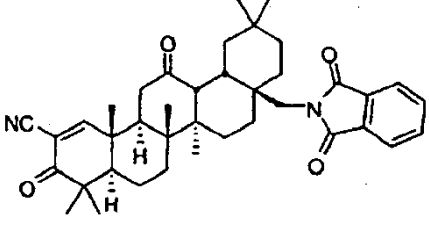
2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida, y

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropicen-4a-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida.

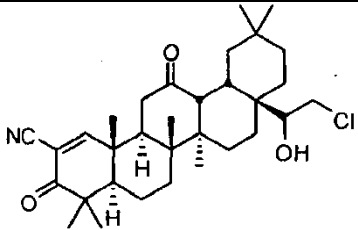
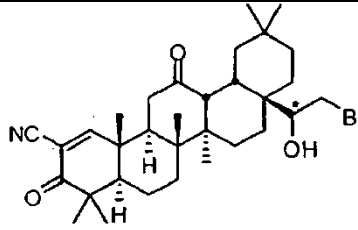
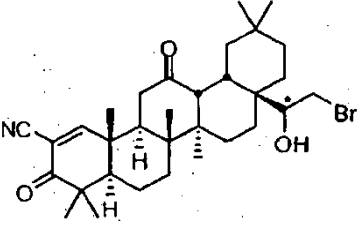
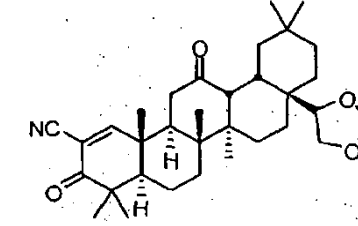
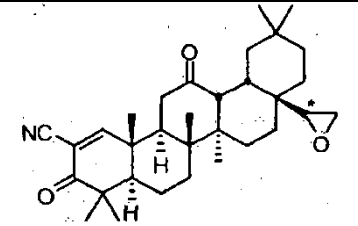
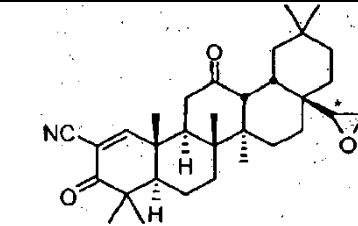
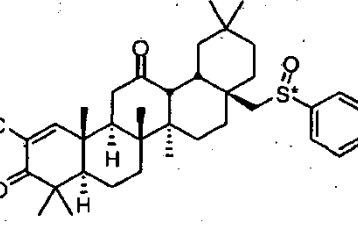
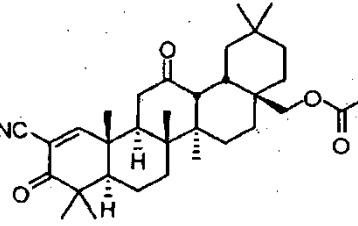
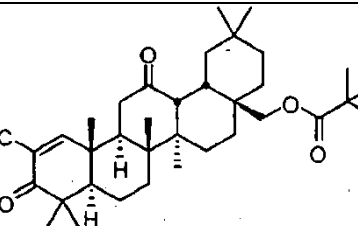
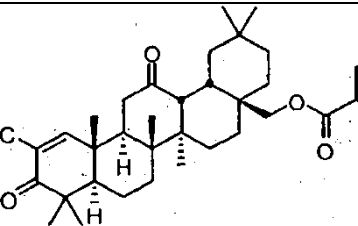
15 Los ejemplos no limitantes de compuestos proporcionados por esta invención, incluyen compuestos según las fórmulas mostradas a continuación, así como o sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, estos compuestos están sustancialmente exentos de otros isómeros ópticos de los mismos.

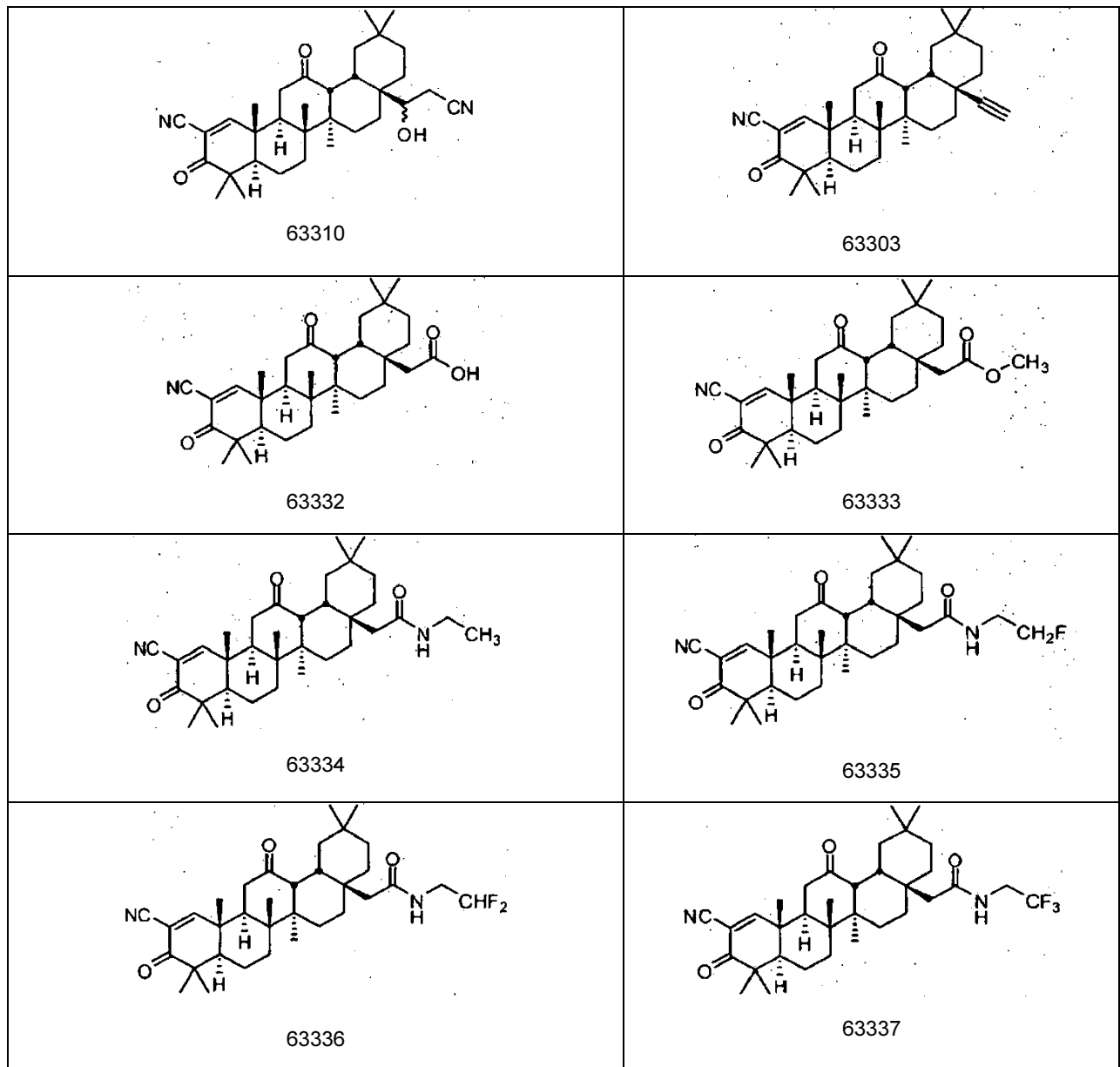




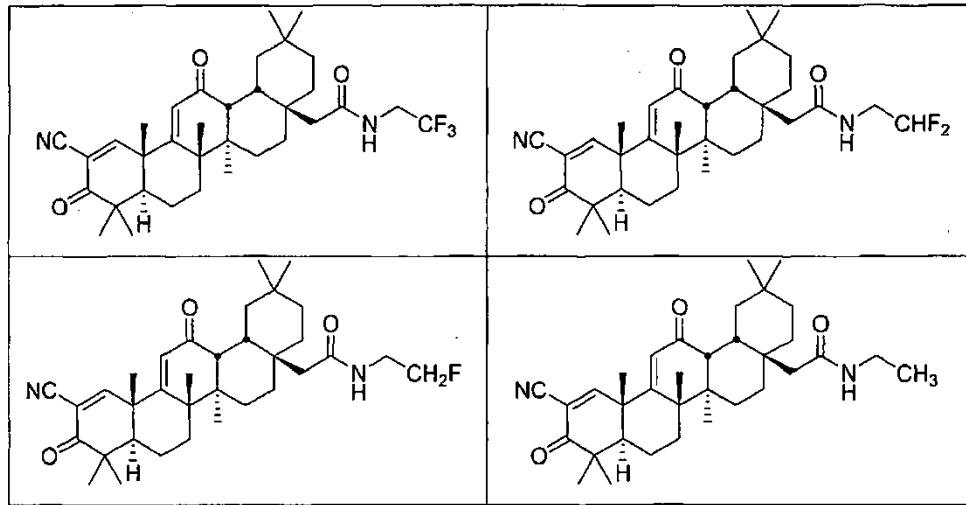
 <p>63233</p>	 <p>63235</p>
 <p>63239</p>	 <p>63253</p>
 <p>63255</p> <p>(diastereoisómero de 63288, que tiene diferente quiralidad en el átomo de azufre)</p>	 <p>63266</p>
 <p>63269</p>	 <p>63273</p>
 <p>63275</p> <p>(mezcla de dos diastereoisómeros en el epóxido 63786 y 63287)</p>	 <p>63276</p>



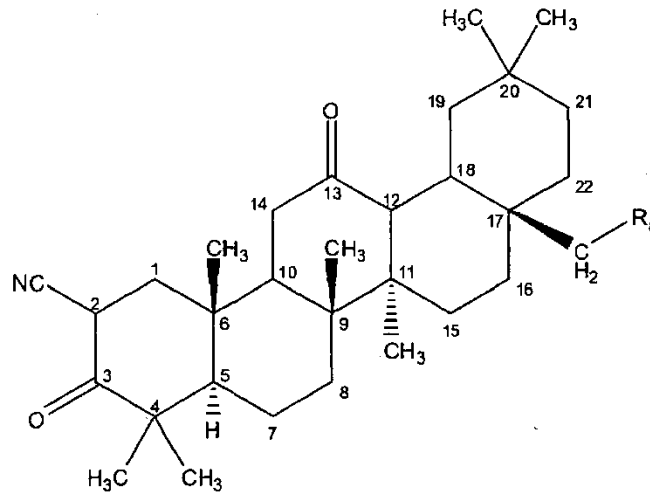
 <p>63282</p>	 <p>63283</p> <p>(diastereoisómero de 63284 en la posición del alcohol secundario)</p>
 <p>63284</p> <p>(diastereoisómero de 63283 en la posición del alcohol secundario)</p>	 <p>63285</p>
 <p>63286</p> <p>(diastereoisómero de 63287)</p>	 <p>63287</p> <p>(diastereoisómero de 63286)</p>
 <p>63288</p> <p>(diastereoisómero de 63255, que tiene diferente quiralidad en el átomo de azufre)</p>	 <p>63294</p>
 <p>63297</p>	 <p>63298</p>



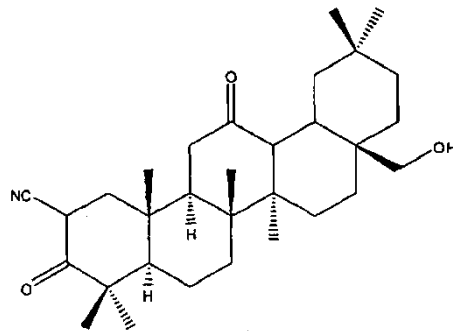
En algunas realizaciones, está contemplado uno o más de los siguientes compuestos:



En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula:



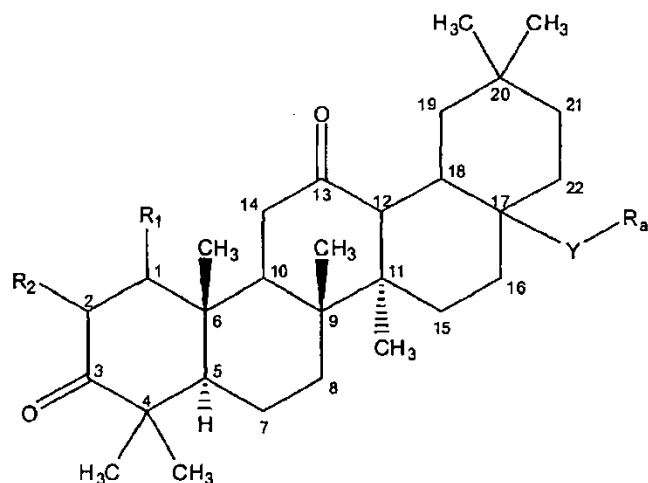
- 5 en donde  $R_a$  es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroalcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroalquilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales o tautómeros. Por ejemplo, la invención proporciona:



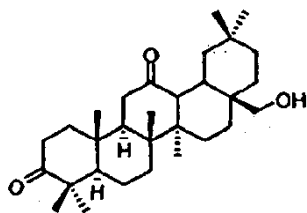
10

o sus sales o tautómeros.

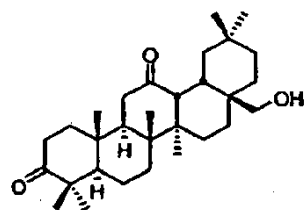
También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:



en donde: Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>a</sub> es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>1</sub> es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤8)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>2</sub> es: ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alqueniilo<sub>(C≤8)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo:

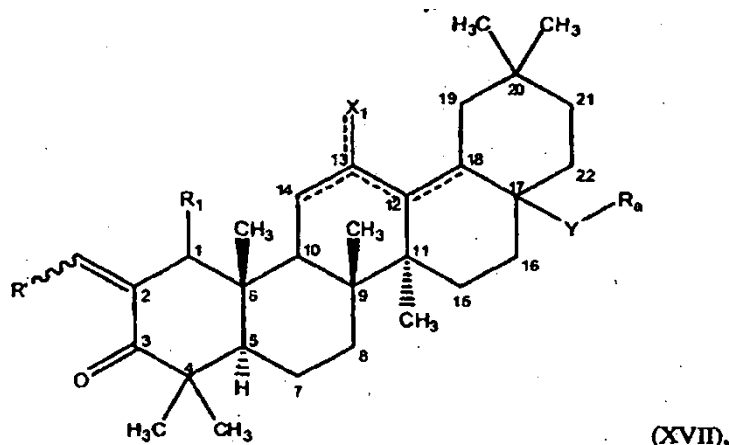


o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



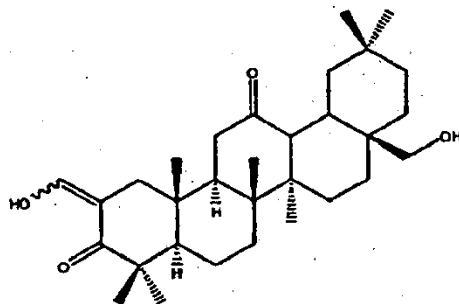
20 En algunas alternativas este isómero óptico está sustancialmente exento de otro de sus isómeros ópticos.

También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:

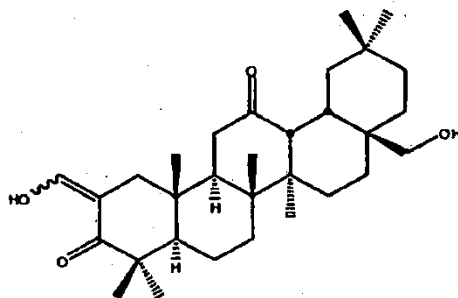


- en donde: Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquindiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>a</sub> es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X<sub>1</sub> es: OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace; y R<sub>1</sub> es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤8)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R' es hidroxilo, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, o aciloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. En algunas alternativas, R' es acetiloxi. En otras alternativas, R' es hidroxilo. Por ejemplo:

20

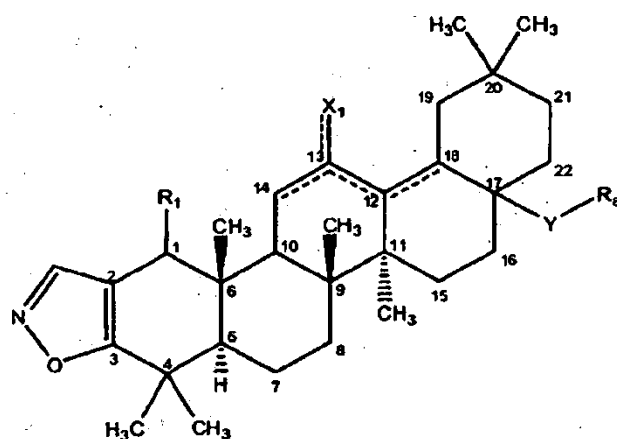


o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



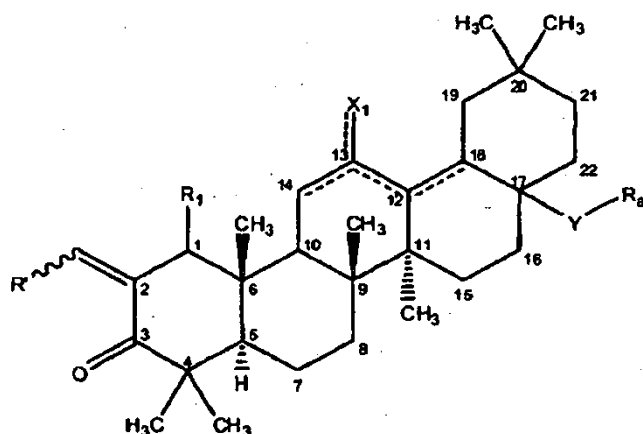
En algunas alternativas este isómero óptico está sustancialmente exento de otro de sus isómeros ópticos.

También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:



- en donde: Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquindiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>a</sub> es: hidrógeno, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X<sub>1</sub> es: OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace; y R<sub>1</sub> es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos.

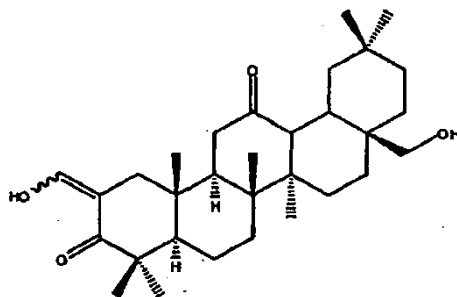
También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:



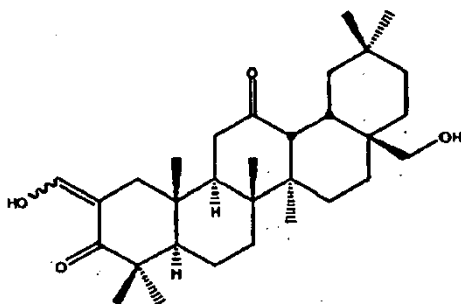
- en donde: Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquindiilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>a</sub> es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquinilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilamonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X<sub>1</sub> es: OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando R<sub>b</sub> está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace; y R<sub>1</sub> es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo<sub>(C≤8)</sub>,

- 5 alqueni(C<sub>8</sub>), alquini(C<sub>8</sub>), arilo(C<sub>8</sub>), aralquilo(C<sub>8</sub>), heteroarilo(C<sub>8</sub>), heteroaralquilo(C<sub>8</sub>), acilo(C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>8</sub>), ariloxi(C<sub>8</sub>), aciloxi(C<sub>8</sub>), alquilamino(C<sub>8</sub>), arilamino(C<sub>8</sub>), amido(C<sub>8</sub>), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R' es hidroxilo, alcoxi(C<sub>12</sub>), aciloxi(C<sub>12</sub>) sustituido, ariloxi(C<sub>12</sub>), ariloxi(C<sub>12</sub>) sustituido, aralcoxi(C<sub>12</sub>), aralcoxi(C<sub>12</sub>) sustituido, aciloxi(C<sub>12</sub>) o aciloxi(C<sub>12</sub>) sustituido, o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. En algunas de estas alternativas, R' es acetiloxi. En otras de estas alternativas, R' es hidroxilo.

Por ejemplo:

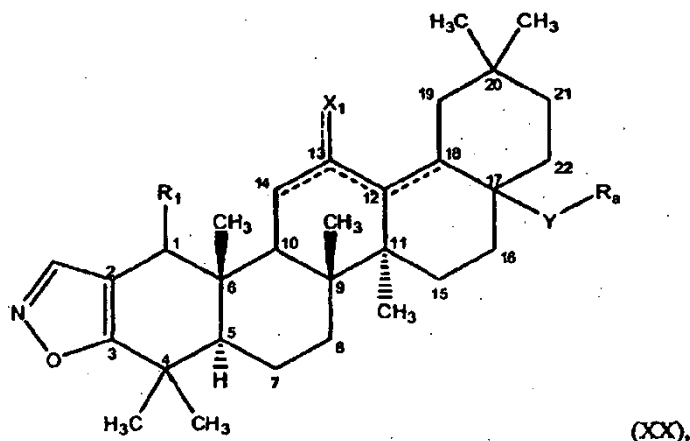


o sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos, tales como:



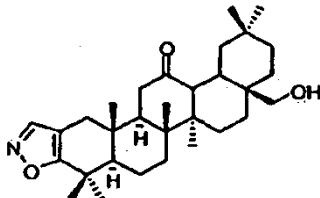
- 10 En algunas alternativas este isómero óptico está sustancialmente exento de otro de sus isómeros ópticos.

También se describen en la presente memoria compuestos de la fórmula:

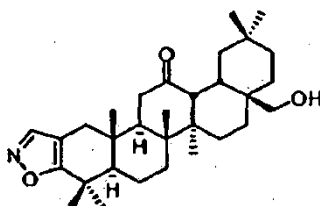


- 15 en donde: Y es alcanodiilo(C<sub>8</sub>), alquendiilo(C<sub>8</sub>), alquindiilo(C<sub>8</sub>), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R<sub>a</sub> es: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, nitro, ciano, azido, mercapto o sililo; o alquilo(C<sub>12</sub>), alqueni(C<sub>12</sub>), alquini(C<sub>12</sub>), arilo(C<sub>12</sub>), aralquilo(C<sub>12</sub>), heteroarilo(C<sub>12</sub>), heteroaralquilo(C<sub>12</sub>), acilo(C<sub>12</sub>), alcoxi(C<sub>12</sub>), alqueni(C<sub>12</sub>), alquini(C<sub>12</sub>), ariloxi(C<sub>12</sub>), ariloxi(C<sub>12</sub>) sustituido, aralcoxi(C<sub>12</sub>), heteroariloxi(C<sub>12</sub>), heteroaralcoxi(C<sub>12</sub>), aciloxi(C<sub>12</sub>), alquilamino(C<sub>12</sub>), dialquilamino(C<sub>12</sub>), alquilamino(C<sub>12</sub>), alquilamino(C<sub>12</sub>), arilamino(C<sub>12</sub>), aralquilamino(C<sub>12</sub>), heteroarilamino(C<sub>12</sub>), heteroaralquilamino(C<sub>12</sub>), alquilsulfonilamino(C<sub>12</sub>), amido(C<sub>12</sub>), alquiltio(C<sub>12</sub>), alquiltio(C<sub>12</sub>), alquiltio(C<sub>12</sub>), ariltio(C<sub>12</sub>), aralquiltio(C<sub>12</sub>), heteroariltio(C<sub>12</sub>), heteroaralquiltio(C<sub>12</sub>), aciltio(C<sub>12</sub>), tioacilo(C<sub>12</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>12</sub>), alqueni(C<sub>12</sub>), alquini(C<sub>12</sub>), arilsulfonilo(C<sub>12</sub>), aralquilsulfonilo(C<sub>12</sub>), alquilamonio(C<sub>12</sub>), alquilsulfonio(C<sub>12</sub>), alquilsililo(C<sub>12</sub>), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; X<sub>1</sub> es: OR<sub>b</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, o SR<sub>b</sub>, en donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son cada uno independientemente: hidrógeno; alquilo(C<sub>8</sub>), arilo(C<sub>8</sub>), aralquilo(C<sub>8</sub>), acilo(C<sub>8</sub>), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o con la condición de que R<sub>b</sub> está ausente cuando el átomo al que

- 5 está unido es parte de un doble enlace, con la condición además de que cuando  $R_b$  está ausente, el átomo al que está unido es parte de un doble enlace; y  $R_1$  es: hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno o amino; o alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o sus sales, ésteres, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros ópticos. Por ejemplo:



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



En algunas alternativas este isómero óptico está sustancialmente exento de otro de sus isómeros ópticos.

- 10 En una variación de cada una de las realizaciones anteriores que contienen un grupo Y, Y puede ser alcanodiilo<sub>(C1-4)</sub> o alcanodiilo<sub>(C1-4)</sub> sustituido. En algunas de estas variaciones, Y puede ser  $-CH_2-$ . En una variación de cada uno de los compuestos anteriores que contienen un grupo  $X_1$ ,  $X_1$  puede ser  $OR_b$  y  $R_b$  puede estar ausente.

- 15 En una variación de cada una de las realizaciones anteriores que contienen un grupo  $R_a$ ,  $R_a$  puede ser  $-OH$ . En otras variaciones,  $R_a$  puede ser acilo<sub>(C1-6)</sub> o acilo<sub>(C1-6)</sub> sustituido. En algunas de estas variaciones,  $R_a$  puede ser acilo<sub>(C4-6)</sub> o acilo<sub>(C4-6)</sub> sustituido. En algunas de estas variaciones,  $R_a$  puede ser acilo<sub>(C1-4)</sub> o acilo<sub>(C1-4)</sub> sustituido. En algunas de estas variaciones,  $R_a$  puede ser acilo<sub>(C1-3)</sub> o acilo<sub>(C1-3)</sub> sustituido. En algunas de estas variaciones,  $R_a$  se puede seleccionar del grupo que consiste en  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$  y  $-C(=O)NHCH_2CF_3$ . En otras variaciones más,  $R_a$  puede ser aciloxi<sub>(C1-3)</sub> o aciloxi<sub>(C1-3)</sub> sustituido.

- 20 En una variación de cada uno de los compuestos anteriores que contienen un grupo  $R_1$ ,  $R_1$  puede ser  $-H$ ,  $-OH$  o  $-F$ . En algunas de estas variaciones,  $R_1$  puede ser  $-H$ . En una variación de cada una de las realizaciones anteriores que contienen un grupo  $R_2$ ,  $R_2$  puede ser  $-CN$ . En otras variaciones,  $R_2$  puede ser un acilo<sub>(C1-3)</sub> sustituido. Por ejemplo,  $R_2$  puede ser  $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ .

- 25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades o trastornos cuya patología implica estrés oxidativo, inflamación y/o disregulación de las rutas de señalización inflamatorias. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos se pueden caracterizar por el exceso de expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y/o ciclooxigenasa inducible (COX-2) en tejidos afectados. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos se pueden caracterizar por el exceso de producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) o especies de nitrógeno reactivas (RNS) tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o peroxinitrito en tejidos afectados. En algunas variaciones, esta enfermedad o trastorno se caracteriza por la
- 30 producción excesiva de citoquinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con la inflamación tales como  $TNF\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1 y VEGF. Dichas enfermedades o trastornos, en algunas realizaciones, pueden implicar la proliferación indeseable de algunas células, como en el caso del cáncer (p. ej., tumores sólidos, leucemias, mielomas, linfomas y otros cánceres), fibrosis asociada con insuficiencia orgánica o cicatrización excesiva. Los ejemplos no limitantes de la enfermedad o trastorno incluyen: lupus, artritis reumatoide, diabetes de inicio juvenil, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedad de Crohn. Ejemplos no limitantes adicionales incluyen
- 35 enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis después de cirugía vascular, hipertensión y vasculitis; enfermedades neurodegenerativas o neuromusculares tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ELA y distrofia muscular; trastornos neurológicos tales como epilepsia y distonía; afecciones neuropsiquiátricas tales como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de estrés posttraumático, esquizofrenia, anorexia nerviosa, ADHD y trastornos del espectro autista; enfermedades de la retina tales como degeneración macular, retinopatía diabética, glaucoma y retinitis; síndromes de dolor crónico y agudo, incluyendo dolor inflamatorio y neuropático; pérdida de audición y acúfenos; diabetes y complicaciones de la diabetes, que incluyen síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía diabética y úlceras diabéticas; enfermedades
- 40 respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria agudo, y fibrosis quística; enfermedades inflamatorias del intestino; osteoporosis, osteoartritis, y otras afecciones
- 45



- degenerativas de huesos y cartílagos; insuficiencia orgánica aguda o crónica, que incluye insuficiencia renal, insuficiencia hepática (que incluye cirrosis y hepatitis), y pancreatitis; lesión por isquemia-reperfusión asociada con accidente cerebrovascular trombótico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo cerebral, infarto de miocardio, choque o traumatismo; complicaciones de trasplante de órganos o tejidos que incluyen insuficiencia de trasplante aguda o crónica, o rechazo y enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades de la piel que incluyen dermatitis atópica y acné; septicemia y choque séptico; inflamación excesiva asociada con infección, que incluye inflamación respiratoria asociada con gripe e infecciones de vías respiratorias superiores; mucositis asociada con terapia del cáncer, que incluye terapia de radiación o quimioterapia; y quemaduras graves.
- 5
- En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, los compuestos de la presente descripción no están en forma de sales farmacéuticamente aceptables.
- 10
- En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden ser ésteres de las fórmulas anteriores. El éster puede ser, por ejemplo, resultado de una reacción de condensación entre un grupo hidroxilo de la fórmula y el grupo ácido carboxílico de biotina.
- 15
- En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción se pueden presentar como una mezcla de estereoisómeros. En otras realizaciones, los compuestos de la presente descripción están presentes como estereoisómeros individuales.
- En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden ser inhibidores de la producción de óxido nítrico (NO) inducido por IFN- $\gamma$  en macrófagos, por ejemplo, con un valor de  $CI_{50}$  menor de 0,2  $\mu$ M.
- 20
- Otros aspectos generales de la presente descripción contemplan una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición se puede adaptar, por ejemplo, para la administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en vía oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposómica, local, mucosa, oral, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones de lípidos, mediante un catéter, por lavado, por infusión continua, por infusión, por inhalación, por inyección, por suministro local, por perfusión localizada, mediante baño de las células diana directamente, o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones particulares, la composición se puede formular para suministro oral. En realizaciones particulares, la composición se formula como una cápsula dura o blanda, un comprimido, un jarabe, una suspensión, una oblea o un elixir. En algunas realizaciones, la cápsula blanda es una cápsula de gelatina. Algunas composiciones pueden comprender un recubrimiento protector, tal como las composiciones formuladas para suministro oral. Algunas composiciones comprenden además un agente que retrasa la absorción, tal como las composiciones formuladas para el suministro oral. Algunas composiciones pueden comprender además un agente que potencia la solubilidad o dispersabilidad, tal como aquellas composiciones formuladas para el suministro oral. Algunas composiciones pueden comprender un compuesto de la presente descripción, en donde el compuesto se dispersa en un liposoma, una emulsión de aceite y agua o una emulsión de agua y aceite.
- 25
- 30
- 35
- Otro aspecto general más de la presente descripción contempla un método terapéutico que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción a un sujeto. El sujeto puede ser, por ejemplo, un ser humano. Estos o cualesquiera otros métodos de la presente descripción pueden comprender además la identificación de un sujeto que necesite tratamiento.
- 40
- Otro método de la presente descripción contempla un método de tratamiento del cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción. El cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer, tal como un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma. Otros tipos de cánceres incluyen cáncer de la vejiga, sangre, óseo, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículo. En estos y cualesquiera otros métodos, el sujeto puede ser un primate. Este o cualquier otro método puede comprender además identificar un sujeto que necesite tratamiento. El sujeto puede tener antecedentes familiares o del paciente de cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto tiene síntomas de cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier método descrito en la presente memoria, tal como por vía local. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por inyección intratumoral directa o por inyección en la vasculatura tumoral. En algunas realizaciones, los compuestos se pueden administrar por vía sistémica. Los compuestos se pueden administrar por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea u oral, en algunas realizaciones.
- 45
- 50
- 55
- En algunas realizaciones, en relación con los métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, la cantidad farmacéuticamente eficaz es 0,1 - 1000 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se

administra en una sola dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz se administra en dos o más dosis al día. El compuesto se puede administrar poniendo en contacto una célula tumoral durante el purgado ex vivo, por ejemplo. El método de tratamiento puede comprender uno cualquiera o más de los siguientes:

5 a) inducir citotoxicidad en una célula tumoral; b) matar una célula tumoral; c) inducir apoptosis en una célula tumoral; d) inducir diferenciación en una célula tumoral; o e) inhibir el crecimiento en una célula tumoral. La célula tumoral puede ser cualquier tipo de célula tumoral, tal como una célula de leucemia. Otros tipos de células incluyen, por ejemplo, una célula de cáncer de vejiga, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de hígado, una célula de cáncer de pancreático, una célula de cáncer de estómago, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer cerebral, una

10 célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de hueso, o una célula de cáncer de tejido blando.

La terapia de tratamiento de combinación también está contemplada por la presente descripción. Por ejemplo, en relación con los métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, el método puede comprender además un

15 tratamiento seleccionado del grupo que consiste en administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco, radioterapia, terapia génica y cirugía. Dichos métodos pueden comprender además (1) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto antes de poner en contacto la célula tumoral con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula tumoral con el segundo fármaco antes de poner en contacto la célula tumoral con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto y el segundo fármaco al mismo tiempo. El

20 segundo fármaco, en algunas realizaciones, puede ser un antibiótico, antiinflamatorio, antineoplásico, antiproliferativo, inmunomodulador o inmunosupresor. El segundo fármaco puede ser un agente alquilante, modulador de receptores de andrógenos, alterador citoesquelético, modulador de receptores de estrógenos, inhibidor de histona-desacetilasa, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la prenil-proteína transferasa, modulador de receptor de retinoides, inhibidor de topoisomerasa o inhibidor de tirosina quinasa. En algunas

25 realizaciones, el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido todo trans-retinoico, anamicina, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib, busulfano, capecitabina, carboplatino, carmustina, CD437, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, daunorubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, etopósido, etopósido, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, hexametilmelamina, idarubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecán, isotretinoína, ixabepilona, lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, semaxanib, semustina, butirato sódico, fenilacetato sódico, estreptoizotocina, ácido hidroxámico suberoilanolida, sunitinib, tamoxifeno, tenipósido, tiopetá, tioguanina, topotecán, TRAIL, trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico, valrubicina, vandetanib,

35 vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina.

También están contemplados los compuestos de la invención para usar en métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad con un componente inflamatorio en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción. La enfermedad puede ser, por ejemplo, lupus o artritis reumatoide. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria del intestino, tal como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad cardiovascular. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser diabetes, tal como diabetes de tipo 1 o tipo 2. Los compuestos de la presente descripción también se pueden usar para tratar complicaciones asociadas con la diabetes. Dichas complicaciones son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, obesidad, hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión,

40 nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X). La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad de la piel, tal como psoriasis, acné, dermatitis atópica. La administración de un compuesto de la presente descripción en los métodos de tratamiento de dichas enfermedades de la piel, puede ser, por ejemplo, tópica u oral.

La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser el síndrome metabólico (síndrome X). Un paciente que tiene este síntoma se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL); (4) hipertensión arterial; y (5) glucosa en ayunas elevada, que puede estar en el intervalo característico de la diabetes tipo 2, si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define en el Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Sanguíneos Elevados de Colesterol en Adultos (Adult Treatment Panel III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico, tengan o no o desarrollen diabetes mellitus sintomática, tienen un riesgo mayor de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se han citado antes que se producen con la diabetes tipo 2, tales como aterosclerosis y cardiopatía coronaria.

50

Los compuestos de la invención también se pueden usar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La enfermedad cardiovascular puede ser, por ejemplo, aterosclerosis, cardiomiopatía, cardiopatía congénita, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, cardiopatía reumática, enfermedad valvular, arteriopatía coronaria, endocarditis o infarto de miocardio. La terapia de combinación también está contemplada para

60

dichos métodos. Por ejemplo, dichos métodos pueden comprender además administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, un fármaco reductor de colesterol, un antihiperlipidémico, un bloqueador de canales de calcio, un hipertensivo o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ejemplos no limitantes de segundos fármacos incluyen amlodipina, aspirina, ezetimiba, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o nitrendipina. Otros ejemplos no limitantes de segundos fármacos incluyen atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosina, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol o tolazolina. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, una estatina tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La enfermedad neurodegenerativa se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. En realizaciones particulares, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer. En realizaciones particulares, la enfermedad neurodegenerativa es la EM, tal como EM primaria progresiva, secundaria progresiva con curso de recaída-remisión o progresiva recidivante. El sujeto puede ser, por ejemplo, un primate. El sujeto puede ser un ser humano.

En realizaciones particulares de los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, el tratamiento suprime la desmielinización de neuronas en el cerebro o médula espinal del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento suprime la desmielinización inflamatoria. En algunas realizaciones, el tratamiento suprime la transección de axones neuronales en el cerebro o médula espinal del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento suprime la transección de neuritas en el cerebro o médula espinal del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento suprime la apoptosis en el cerebro o médula espinal del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento estimula la remielinización de axones neuronales en el cerebro o médula espinal del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento restablece la función perdida después de un ataque de EM. En algunas realizaciones, el tratamiento previene un nuevo ataque de EM. En algunas realizaciones, el tratamiento previene una discapacidad que resulta de un ataque de EM.

Un aspecto general de la presente descripción contempla un compuesto para usar en un método de tratamiento o prevención de un trastorno caracterizado por el exceso de expresión de genes de la iNOS en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Otro aspecto general de la presente descripción contempla un compuesto para usar en un método de inhibición de la producción de óxido nítrico inducido por el IFN- $\gamma$  en células de un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

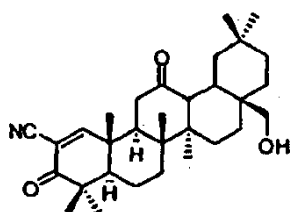
Los compuestos de la invención también se pueden usar en un método de tratamiento o prevención de un trastorno caracterizado por el exceso de expresión de los genes de COX-2 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en un método de tratamiento de una enfermedad renal/de riñón (RKD), que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Véase la solicitud de patente de EE.UU. 12/352.473. La RKD puede ser resultado, por ejemplo, de un ataque tóxico. El ataque tóxico puede ser resultado, por ejemplo, de un agente de generación de imágenes o un fármaco. El fármaco puede ser un producto quimioterapéutico, por ejemplo. La RKD puede ser resultado de lesión por isquemia/reperfusión, en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, la RKD puede ser resultado de la diabetes o hipertensión. La RKD puede ser resultado de una enfermedad autoinmunitaria. La RKD se puede definir además como RKD crónica o RKD aguda.

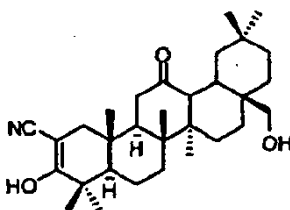
En algunos métodos de tratamiento de la enfermedad renal/de riñón (RKD) en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, el sujeto se ha sometido o se está sometiendo a diálisis. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido o es un candidato para someterse a trasplante renal. El sujeto puede ser un primate. El primate puede ser un ser humano. El sujeto en este o cualquier otro método puede ser, por ejemplo, una vaca, caballo, perro, gato, cerdo, ratón, rata o cobaya.

También está contemplado por la presente descripción un compuesto para usar en un método para mejorar la tasa de filtración glomerular o eliminación de creatinina en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

También están contemplados métodos de síntesis de compuestos de la presente invención. En realizaciones particulares, dichos métodos pueden comprender un método para hacer un compuesto objetivo definido de fórmula:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un agente oxidante bajo una serie de condiciones para formar el compuesto objetivo.

- 5 También están contemplados kits por la presente descripción, tal como un kit que comprende: un compuesto de la presente invención; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el que se va a administrar el compuesto, información de conservación, información de dosis e instrucciones relacionadas con cómo administrar el compuesto. El kit puede comprender un compuesto de la presente descripción en una forma de dosis múltiple.
- 10 Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se dan solo a modo de ilustración. Obsérvese que simplemente porque un compuesto particular se adscriba a una fórmula genérica particular, no significa que no pueda pertenecer también a otra fórmula genérica.

#### 15 Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y están incluidos para demostrar con más detalle algunos aspectos de la presente descripción. La invención se puede entender mejor por referencia a uno de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

- 20 Figuras 1 - 4, 6 y 8. Inhibición de la producción de NO. Macrófagos RAW264.7 se pretrataron con DMSO o fármacos en diferentes concentraciones (nM) durante 2 horas, después se trataron con IFN $\gamma$  20 ng/ml durante 24 horas. La concentración de NO en el medio se determinó usando un sistema de reactivo de Griess; la viabilidad celular se determinó usando el reactivo WST-1.

- 25 Figura 5. Supresión de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6. Células HeLa se trataron con DMSO o los compuestos indicados en concentración 2  $\mu$ M durante 6 horas y posteriormente se estimularon con IL-6 20 ng/ml durante 15 minutos. Los niveles de STAT3 fosforilado y STAT3 total se ensayaron por inmunotransferencia. Los compuestos 402, 402-02, 402-55, 402-56 y 402-57 son compuestos de comparación (véase el ejemplo 1).

- 30 Figura. 7. CDDO-TFEA (TP-500) se detecta con niveles más altos en cerebro de ratón que CDDO-EA (TP-319). Se alimentaron ratones CD-1 con dieta de 200 o 400 mg/kg de bien TP-319 o TP-500 durante 3,5 días, y se analizaron los niveles de TP en los cerebros por LC/MS. Las estructuras de TP-319 y TP-500 se muestran en la presente memoria.

#### Descripción de realizaciones ilustrativas

- 35 Se describen en la presente memoria, por ejemplo, nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos para su fabricación y métodos para su uso, que incluyen para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad

#### I. Definiciones


- 40 Como se usa en la presente memoria, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halogeno" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH $_2$  (véase a continuación las definiciones de grupos que contienen los términos amino, p. ej., alquilamino); "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO $_2$ ; imino significa =NH (véase a continuación las definiciones de grupos que contienen el término imino, p. ej., alquilamino); "ciano" significa -CN; "azido" significa -N $_3$ ; "fosfato" significa -OP(O)(OH) $_2$ ; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S;

"sulfonamido" significa  $\text{-NHS(O)}_2\text{-}$  (véase a continuación las definiciones de grupos que contienen el término sulfonamido, p. ej., alquilsulfonamido); "sulfonilo" significa  $\text{-S(O)}_2\text{-}$  (véase a continuación las definiciones de grupos que contienen el término sulfonilo, p. ej., alquilsulfonilo); "sulfinilo" significa  $\text{-S(O)-}$  (véase a continuación las definiciones de grupos que contienen el término sulfinilo, p. ej., alquilsulfinilo); y "sililo" significa  $\text{-SiH}_3$  (véase a continuación las definiciones del o de los grupos que contienen el término sililo, p. ej., alquilsililo).

Para los grupos a continuación, los siguientes subíndices entre paréntesis definen además los grupos como sigue: "(Cn)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo. "(C≤n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo, con el número mínimo de carbonos en este de al menos uno, pero por lo demás tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión. P. ej., se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenoil(C≤8)" es 2. Por ejemplo, "alcoxi(C≤10)" designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo que se derive de los mismos (p. ej., 3-10 átomos de carbono)). (Cn-n') define tanto el número mínimo (n) como el número máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. Igualmente, "alquilo(C2-10)" indica aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo que derive de los mismos (p. ej., 3-10 átomos de carbono)).


El término "alquilo" cuando se usa con el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos,  $\text{-CH}_3$  (Me),  $\text{-CH}_2\text{CH}_3$  (Et),  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (*n*-Pr),  $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$  (*iso*-Pr),  $\text{-CH}(\text{CH}_2)_2$  (ciclopropilo),  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (*n*-Bu),  $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  (*sec*-butilo),  $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (*iso*-butilo),  $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$  (*terc*-butilo),  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo, son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos:  $\text{-CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{-CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{-CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , y  $\text{-CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alcanodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con uno o dos átomos de carbono saturados como el o los puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos,  $\text{-CH}_2\text{-}$  (metileno),  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$ ,

$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ , y , son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. La expresión "alcanodiilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático, en donde el grupo alcanodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con uno o dos átomos de carbono saturados, como el o los puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo sustituidos:  $\text{-CH}(\text{F})\text{-}$ ,  $\text{-CF}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{Cl})\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{OCH}_3)\text{-}$ , y  $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{-}$ .

El término "alquenoil" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenoil incluyen:  $\text{-CH}=\text{CH}_2$  (vinilo),  $\text{-CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $\text{-CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (alilo),  $\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ , y  $\text{-CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ . La expresión "alquenoil sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionada del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos,  $\text{-CH}=\text{CHF}$ ,  $\text{-CH}=\text{CHCl}$  y  $\text{-CH}=\text{CHBr}$ , son ejemplos no limitantes de grupos alquenoil sustituidos.

El término "alquenoiliilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquenoiliilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos,  $\text{-CH}=\text{CH-}$ ,  $\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ ,

$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{-}$ , y , son ejemplos no limitantes de grupos alquenoiliilo. La expresión "alquenoiliilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquenoiliilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo

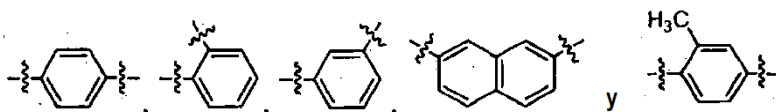
independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alqueniilo sustituidos:  $-\text{CF}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ , y  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ .

5 El término "alquinilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$  y  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ , son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión y al menos un triple enlace carbono-carbono, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. El grupo,  $-\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ , es un ejemplo no limitante de un grupo alquinilo sustituido.

10 El término "alquiniilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquiniilo está unidos con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ , y  $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$  son ejemplos no limitantes de grupo alquiniilo. La expresión "alquiniilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquiniilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos  $-\text{C}\equiv\text{CCFH}-$  y  $-\text{C}\equiv\text{CHCH}(\text{Cl})-$  son ejemplos no limitantes de grupos alquiniilo sustituidos.

20 El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una estructura de anillo aromático de 6 miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste en átomos que no son distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$  (etilfenilo),  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (propilfenilo),  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  (metiletilfenilo),  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}_2$  (vinilfenilo),  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ , naftilo, y el grupo monovalente derivado de bifenilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una estructura de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente tiene además al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo sustituidos incluyen los grupos:  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_3$ , y  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ .

35 El término "arenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste en átomos que no son distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



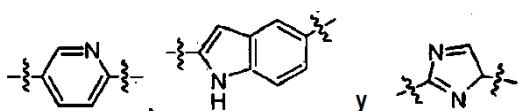
40 La expresión "arenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo divalente tiene además al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S.

45 El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usa cada uno de una forma de acuerdo con las definiciones proporcionadas antes. Los ejemplos no limitantes de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, con la condición de que el indenilo y 2,3-dihidro-indenilo son solo ejemplos de aralquilo en tanto que el punto de unión en cada caso es uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "aralquilo" se usa con el modificador "sustituido", bien uno o tanto el alcanodiilo como el arilo están sustituidos. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo, cromanilo, donde el punto de unión es uno de los átomos de carbono saturados, y tetrahidroquinolinilo donde el punto de unión es uno de los átomos saturados.

55 El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una estructura de anillo aromático, en donde al menos uno de los átomos del anillo es

5 nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo monovalente consiste en átomos que no son distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen acridinilo, furanilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, indolilo, indazolinilo, metilpiridilo, oxazolilo, fenilimidazolilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tienilo, triazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, pirrolotriazinilo, pirroloimidazolilo, cromenilo (donde el punto de unión es uno de los átomos aromáticos) y cromanilo (donde el punto de unión es uno de los átomos aromáticos). La expresión "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una estructura de anillo aromático, en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo monovalente tiene además al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno no aromático, oxígeno no aromático, azufre no aromático, F, Cl, Br, I, Si y P.

15 El término "heteroarenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como el punto de unión, siendo dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno dos átomos aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste en átomos que no son distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



20 La expresión "heteroarenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo heteroarenodiilo está unido con dos enlaces  $\sigma$ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, y en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo divalente tiene además al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S.

25 El término "heteroaralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-heteroarilo, en el que los términos alcanodiilo y heteroarilo se usa cada uno de una forma de acuerdo con las definiciones proporcionadas antes. Los ejemplos no limitantes de aralquilos son: piridilmetilo y tienilmetilo. Cuando el término "heteroaralquilo" se usa con el modificador "sustituido", bien uno o tanto el alcanodiilo como el heteroarilo están sustituidos.

30 El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, que además no tiene átomos adicionales que no sean carbono o hidrógeno, aparte del átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Los grupos, -CHO, -C(O)CH<sub>3</sub> (acetilo, Ac), -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Por lo tanto, el término "acilo" abarca, pero no se limita a los grupos a veces denominados grupos "alquil-carbonilo" y "aril-carbonilo". El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, que además tiene al menos un átomo, además del oxígeno del grupo carbonilo, independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos, -C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H (carboxilo), -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (metilcarboxilo), -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>(carbamoilo), -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CO-piridilo, -CO-imidazoilo, y -C(O)N<sub>3</sub>, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos. La expresión "acilo sustituido" abarca, pero no se limita a grupos "heteroarilo-carbonilo".

45 El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR', en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' considerados juntos representan alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: =CH<sub>2</sub>, =CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La expresión "alquilideno sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR', en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se consideran juntos para representar alcanodiilo sustituido, con la condición de que bien uno de R y R' es un alquilo sustituido, o R y R' se consideran juntos para representar un alcanodiilo sustituido.

55 El término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, como se ha definido antes este término. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo. La expresión "alcoxi sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes el término. Por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> es un grupo alcoxi sustituido.

De la misma forma, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heteroaralcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como -OR, en los que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como se han definido antes estos términos. Cuando cualquiera de los términos alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aralquiloxi y aciloxi se modifica con "sustituido", se refiere al grupo -OR, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituido, respectivamente.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, como se ha definido antes este término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: -NHCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-ciclopentilo, y -NH-ciclohexilo. La expresión "alquilamino sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes el término. Por ejemplo, -NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> es un grupo alquilamino sustituido.

El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden considerar juntos para representar un alcanodilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *N*-pirrolidinilo y *N*-piperidinilo. La expresión "dialquilamino sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden considerar juntos para representar un alcanodilo sustituidos con dos o más átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno.

Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heteroaralquilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido" se refieren a grupos, definidos como -NHR, en los que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo, respectivamente, como se han definido antes esos términos. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es -NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Cuando cualquiera de los términos alcoxiamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroaralquilamino y alquilsulfonilamino está modificado por "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo sustituido, respectivamente.

El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es acilo, como se ha definido antes este término. Un ejemplo no limitante de un grupo acilamino es -NHC(O)CH<sub>3</sub>. Cuando se usa el término amino con el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como -NHR, en los que R es acilo sustituido, como se ha definido antes el término. Los grupos -NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -NHC(O)NHCH<sub>3</sub> son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R es un alquilo, como se ha definido antes el término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilimino incluyen: =NCH<sub>3</sub>, =NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y =N-ciclohexilo. La expresión "alquilimino sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes el término. Por ejemplo, =NCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> es un grupo alquilimino sustituido.

De igual forma, los términos "alquenilimino", "alquinilimino", "arilimino", "aralquilimino", "heteroarilimino", "heteroaralquilimino" y "acilimino", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como se han definido antes esos términos. Cuando cualquiera de los términos alquenilimino, alquinilimino, arilimino, aralquilimino y acilimino está modificado con "sustituido", se refiere al grupo =NR, en el que el grupo alquilimino está unido con un enlace  $\sigma$  y un enlace  $\pi$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituido, respectivamente.

El término "fluoroalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un alquilo, tal como se ha definido antes el término, en el que uno o más hidrógenos se han sustituido por flúor. Los grupos, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. La expresión "fluoroalquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un átomo de flúor, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, Cl, Br, I, Si, P y S. El siguiente grupo es un ejemplo no limitante de un fluoroalquilo sustituido: -CFHOH.

El término "fosfato de alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en el que R es un alquilo, como se ha definido antes ese término. Los ejemplos no limitantes de grupos fosfato de alquilo incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt). La expresión "fosfato de alquilo sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes ese término.



- El término "fosfato de dialquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$ , en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes; o R y R' se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos por los átomos de oxígeno al átomo de fósforo. Los ejemplos no limitantes de grupos fosfato de dialquilo incluyen:  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OMe})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})(\text{OMe})$  y  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ . La expresión "fosfato de dialquilo sustituido" se refiere al grupo  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$ , en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo sustituido con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al fósforo por los átomos de oxígeno.
- El término "alquiltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo  $-\text{SR}$ , en el que R es un alquilo, como se ha definido antes este término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio incluyen:  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{S}$ -ciclopentilo, y  $-\text{S}$ -ciclohexilo. La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo  $-\text{SR}$ , en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes el término. Por ejemplo,  $-\text{SCH}_2\text{CF}_3$  es un grupo alquiltio sustituido.
- De forma similar, los términos "alqueniltio", "alquiniltio", "ariltio", "aralquiltio", "heteroariltio", "heteroaralquiltio" y "aciltio", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como  $-\text{SR}$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como se han definido antes esos términos. Cuando cualquiera de los términos alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, heteroariltio, heteroaralquiltio y aciltio está modificado por "sustituido", se refiere al grupo  $-\text{SR}$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituido, respectivamente.
- El término "tioacilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, que además no tiene átomos adicionales que no sean carbono o hidrógeno, aparte del átomo de azufre del grupo carbonilo. Los grupos  $-\text{CHS}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , son ejemplos no limitantes de grupos tioacilo. Por lo tanto, el término "tioacilo" abarca, pero no se limita a los grupos a veces denominados grupos "alquil-tiocarbonilo" y "aril-tiocarbonilo". La expresión "tioacilo sustituido" se refiere a un radical con un átomo de carbono como el punto de unión, siendo parte el átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo, que además tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, que además tiene al menos un átomo, además del átomo de azufre del grupo carbonilo, independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los grupos  $-\text{C}(\text{S})\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{O}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$  y  $-\text{C}(\text{S})\text{NHCH}_3$ , son ejemplos no limitantes de grupos tioacilo sustituido. La expresión "tioacilo sustituido" abarca, pero no se limita a grupos "heteroaril-tiocarbonilo".
- El término "alquilsulfonilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , en el que R es un alquilo, como se ha definido antes ese término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfonilo incluyen:  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2$ -ciclopentilo y  $-\text{S}(\text{O})_2$ -ciclohexilo. La expresión "alquilsulfonilo sustituido" se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes ese término. Por ejemplo,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  es un grupo alquilsulfonilo sustituido.
- De la misma forma, los términos "alquilsulfonilo", "alquilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" y "heteroaralquilsulfonilo" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a los grupos definidos como  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente, como se han definido antes esos términos. Cuando cualquiera de los términos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y heteroaralquilsulfonilo está modificado por "sustituido", se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituido, respectivamente.
- El término "alquilsulfino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , en el que R es un alquilo, como se ha definido antes ese término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfino incluyen:  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})$ -ciclopentilo y  $-\text{S}(\text{O})$ -ciclohexilo. La expresión "alquilsulfino sustituido" se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido antes ese término. Por ejemplo,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$  es un grupo alquilsulfino sustituido.
- De la misma forma, los términos "alquilsulfino", "alquilsulfino", "arilsulfino", "aralquilsulfino", "heteroarilsulfino" y "heteroaralquilsulfino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refiere a grupos definidos como  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , en los que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente, como se han definido antes esos términos. Cuando cualquiera de los términos alquilsulfino, alquilsulfino, arilsulfino, aralquilsulfino, heteroarilsulfino y heteroaralquilsulfino está modificado por "sustituido", se refiere al grupo  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituido, respectivamente.
- El término "alquilamonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo, definido como  $-\text{NH}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{NHRR}'^+$  o  $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ , en los que R, R' y R'' son grupos alquilo iguales o diferentes, o cualquier combinación de dos


de R, R' y R" se pueden considerar juntos para representar alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamonio catiónicos incluyen:  $-\text{NH}_2(\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$ ,  $-\text{NH}(\text{ciclopentilo})_2^+$ , y  $-\text{NH}_2(\text{ciclohexilo})^+$ . La expresión "alquilamonio sustituido" se refiere a  $-\text{NH}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{NHRR}'^+$  o  $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ , en los que al menos uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido, o dos de R, R' y R" se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido, pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera de R, R' y R" que no es alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, puede ser bien alquilo, bien igual o diferente, o se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno mostrados en la fórmula.

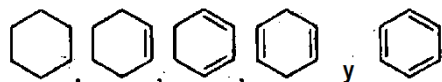
5 El término "alquilsulfonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo  $-\text{SRR}'^+$ , en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilsulfonio incluyen:  $-\text{SH}(\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ ,  $-\text{SH}(\text{ciclopentilo})^+$ , y  $-\text{SH}(\text{ciclohexilo})^+$ . La expresión "alquilsulfonio sustituido" se refiere al grupo  $-\text{SRR}'^+$ , en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R y R' es alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' se pueden considerar juntos para representar alcanodiilo sustituido. Por ejemplo,  $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)^+$  es un grupo alquilsulfonio sustituido.

10 El término "alquilsililo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente, definido como  $-\text{SiH}_2\text{R}$ ,  $-\text{SiHRR}'$  o  $-\text{SiRR}'\text{R}''$ , en el que R, R' y R" pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o cualquier combinación de dos de R, R' y R" se pueden considerar juntos para representar alcanodiilo. Los grupos  $-\text{SiH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SiH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  y  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , son ejemplos no limitantes de grupos alquilsililo no sustituidos. La expresión "alquilsililo sustituido" se refiere a  $-\text{SiH}_2\text{R}$ ,  $-\text{SiHRR}'$  o  $-\text{SiRR}'\text{R}''$ , en los que al menos uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido, o dos de R, R' y R" se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R" es un alquilo sustituido, pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera de R, R' y R" que no es alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, puede ser bien alquilo, bien igual o diferente, o se pueden considerar juntos para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de silicio.

15 Además, los átomos que componen los compuestos de la presente invención se pretende que incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usa en la presente memoria, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Igualmente, está contemplado que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente invención se pueden sustituir por un átomo o átomos de silicio. Además, está contemplado que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención se pueden sustituir por un átomo o átomos de azufre o selenio.

Un compuesto que tiene la fórmula que se representa con un enlace de trazos, se pretende que incluya las fórmulas

35 que tienen opcionalmente cero, uno o más dobles enlaces. Así, por ejemplo, la estructura  incluye las estructuras



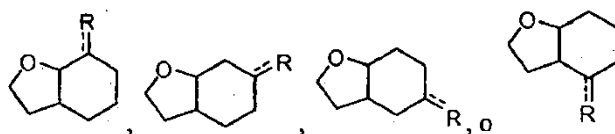
Como entenderá un experto en la técnica, ningún átomo de dicho anillo forma parte de más de un doble enlace.

40 Cualquier valencia no definida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido al átomo.

Una estructura de anillo mostrada con un grupo "R" no conectado, indica que cualquier átomo de hidrógeno implícito en ese anillo se puede sustituir por ese grupo R. En el caso de un grupo R divalente (p. ej., oxo, imino, tio, alquilideno, etc.), cualquier par de átomos de hidrógeno implícitos unidos a un átomo de ese anillo se pueden sustituir por ese grupo R. Este concepto es como se ilustra a continuación:



representa



Como se usa en la presente memoria, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral separable que es capaz de influir en la estereoselectividad de la reacción. Los expertos en la técnica están familiarizados con dichos compuestos, y muchos están disponibles en el comercio.

- 5 El uso de la palabra "un" o "una", cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, puede significar "uno", pero también está de acuerdo con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método que se está usando para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos de estudio.

Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de conexión abiertos. Cualesquiera formas o tiempos de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a tener solo esas una o más etapas y también cubre etapas no citadas.

- 15 El término "eficaz", como se usa ese término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o previsto.

El término "hidrato" cuando se usa como un modificador para un compuesto significa que el compuesto tiene menos de una (p. ej., hemihidrato), una (p. ej., monohidrato), o más de una (p. ej., dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada molécula de compuesto, tal como en formas sólidas del compuesto.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "Cl<sub>50</sub>" se refiere a una dosis inhibidora que es 50% de la respuesta máxima obtenida.

Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el que cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primero compuesto, pero donde difiere la configuración tridimensional de esos átomos.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, cobaya o una especie transgénica de los mismos. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, niños, bebés y fetos.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica ni tampoco es indeseable biológicamente o de otra forma, e incluye que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

- 30 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, y que tienen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilénbis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácido fenil-alcanoico sustituido, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido *tert*-butilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con base inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use" (P. H. Stahl y C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002),

- Como se usa en la presente memoria, "predominantemente un enantiómero" significa que un compuesto contiene al menos aproximadamente 85% de un enantiómero, o más preferiblemente al menos aproximadamente 90% de un enantiómero, o incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 95% de un enantiómero, o lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% de un enantiómero. Igualmente, la frase "sustancialmente exento de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene como máximo aproximadamente 15% de otro enantiómero o diastereoisómero, más preferiblemente como máximo aproximadamente 10% de otro enantiómero o diastereoisómero, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 5% de otro enantiómero o diastereoisómero, y lo más preferiblemente como máximo aproximadamente 1% de otro enantiómero o diastereoisómero
- "Prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o tener predisposición a la enfermedad pero todavía no experimenta o presenta ninguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) ralentizar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o tener predisposición a la enfermedad pero todavía no experimenta o presenta ninguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.
- "Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir in vivo metabólicamente en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El propio profármaco puede tener también o no actividad con respecto a una proteína objetivo dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis in vivo en el compuesto hidroxilo. Los ésteres adecuados que se pueden convertir in vivo en compuesto hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- $\beta$ -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoliltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. Igualmente, un compuesto que comprende un grupo amina se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis in vivo en el compuesto amina.
- El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está conectado a otros átomos solo por medio de enlaces sencillos.
- Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que algunos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero donde difiere la configuración tridimensional de esos átomos. "Enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros.
- La invención contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el que no se ha definido la estereoquímica, el estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma R o forma S, o como una mezcla de las formas R y S, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas.
- "Sustituyente convertible en hidrógeno in vivo" significa cualquier grupo que se puede convertir en un átomo de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos que incluyen, pero no se limitan a hidrólisis e hidrogenolisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, restos de aminoácidos, restos de péptido, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-piranilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo,  $\beta$ -(*p*-toluenosulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los restos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a restos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y  $\beta$ -Ala. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados también incluyen restos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen los usados típicamente en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), y similares. Los restos de péptidos adecuados incluyen restos de péptidos que comprenden de dos a cinco, y opcionalmente, restos de aminoácidos. Los restos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en las configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de las mismas. Además, el resto de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen los restos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los restos de péptidos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen restos de péptidos que tienen uno o más restos de aminoácidos constituyentes que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen los usados típicamente en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno in vivo" incluyen grupos hidrolizables por eliminación reductora. Los ejemplos de grupos hidrolizables por eliminación reductora adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos arilsulfonilo (tales como *o*-toluenosulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, trilito y benciloximetilo); grupos

arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos halogenoetoxicarbonilo (tales como  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetoxicarbonilo y  $\beta$ -yodoetoxicarbonilo).

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

10 "Tratamiento" o "tratar" incluyen (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., invertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) realizar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad.

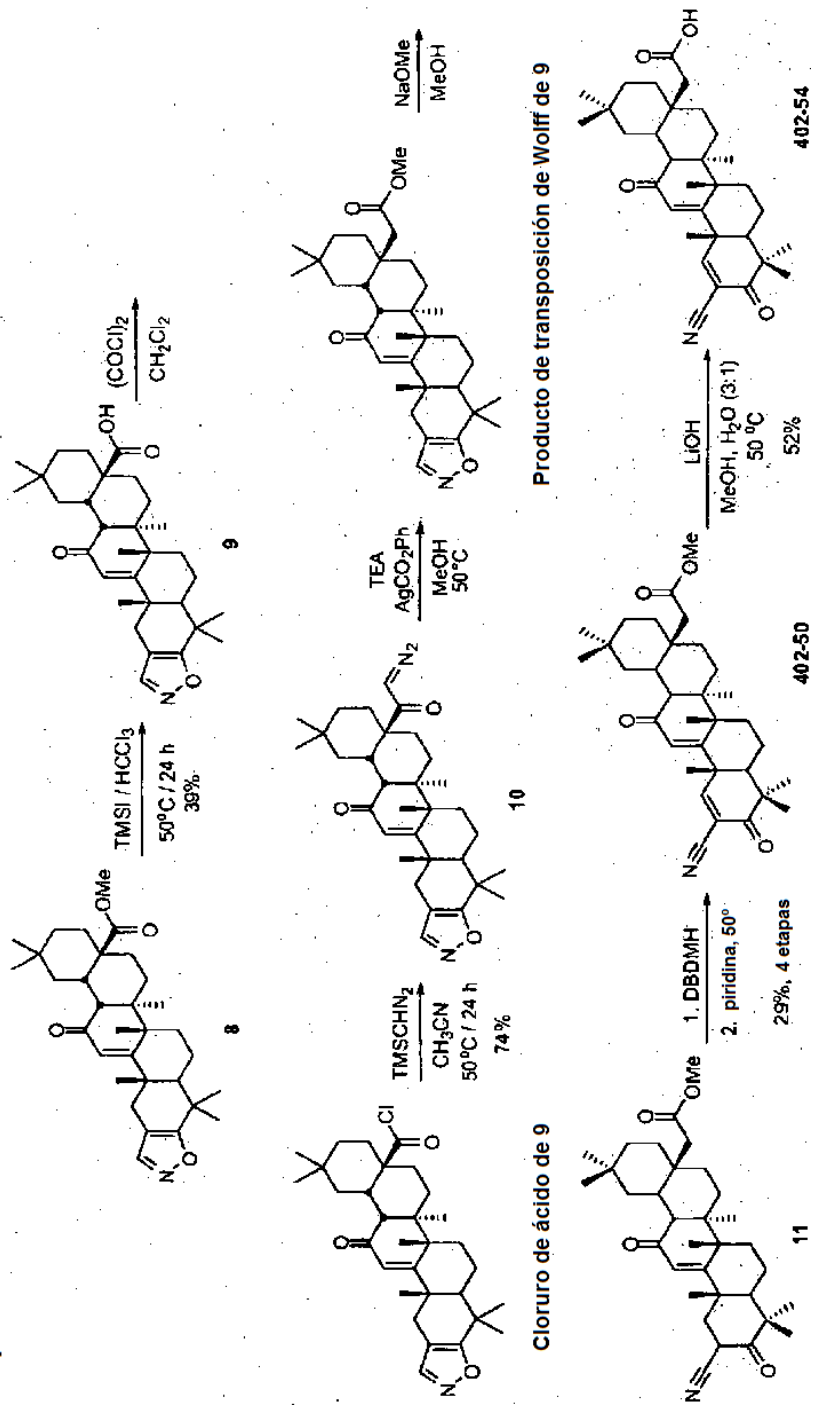
Como se usa en la presente memoria, la expresión "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua al menos en un grado de 0,010 moles/litro o se clasifica como soluble de acuerdo con la bibliografía precedente.

15 Otras abreviaturas usadas en la presente memoria son las siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento nervioso, IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, suero bovino fetal; GPDH, glicerol 3-fosfato-deshidrogenasa; RXR, receptor de retinoide X; factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; IFN $\gamma$  o IFN- $\gamma$ , interferón- $\gamma$ ; LPS, lipopolisacárido endotóxico bacteriano; TNF $\alpha$  o TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , interleuquina-1 $\beta$ ; GAPDH, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; 20 MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, hemo oxigenasa inducible.

## II. Métodos sintéticos

Los compuestos de la presente descripción y compuestos de referencia se pueden hacer usando métodos señalados en el siguiente esquema 1 y/o la sección de ejemplos (ejemplos 2 y 3).

Esquema 1:



## III. Actividad biológica de derivados del ácido oleanólico

5 Los compuestos de la presente invención se han ensayado para la inhibición de la producción de NO, inducción de iNOS, inducción de genes diana Nrf2, inhibición de inducción de COX-2, inhibición de fosforilación de STAT3, supresión de la fosforilación inducida por la IL-6, inhibición de la degradación de I $\kappa$ B $\alpha$  inducida por el TNF $\alpha$ , inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B, inducción de HO-1, inducción de TrxR1, inducción de  $\gamma$ -GCS, y/o inducción de la cadena pesada de ferritina. Algunos de los resultados experimentales se muestran en las siguientes figuras y tabla 1. Se proporcionan detalles experimentales adicionales en el ejemplo 1.

Tabla 1: Actividad biológica.

ID	PM	RAW264.7 (20 ng/ml IFN $\gamma$ )		inducción de gen diana de Nrf2, MDA-MB-435, 250 nM*		
		NO Cl <sub>50</sub> (nM)	WST-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	HO-1	NQO1	$\gamma$ -GCS
402-50	519,71	~2,5	75			
402-54	505,69	~6	>200			
402-63	479,69	~9	>200			
402-65	521,73	~12,5	>200			
63213	475,70	~40	~200			
63214	478,71	~25	>200	2	1,8	3
63214 sal	592,73	~30	>200			
63218	517,74	~25	>200	3	3,4	10
63220	556,80	~15	>200	3	2	6
63221	509,72	~15	>200	2	2	4,5
63224	507,70	~20	>200	4	2,5	8
63225	624,80	~20	>200	4	2,4	6,5
63226	574,72	~12	>200	4	2	6
63228	493,70	~25	200	2	2	4
63231	493,72	~15	>200	1,2	2,1	5
63232	573,82	~20	>200	5	3,8	13,6
63233	574,80	~25	>200			
63235	571,90	~80	~150			
63239	615,80	80	>200			
63253	578,82	~20	~200	2	1,5	3
63255	587,87	~50	>200			
63266	603,80	~30	>200			
63269	559,69	>200	>200			
63273	560,75	~80	~200			
63275	491,70	~15	>200			
63276	608,82	~50	~150			
63282	528,18	~25	>200			

ID	PM	RAW264.7 (20 ng/ml IFN $\gamma$ )		inducción de gen diana de Nrf2, MDA-MB-435, 250 nM*		
		NO Cl <sub>50</sub> (nM)	WST-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	HO-1	NQO1	$\gamma$ -GCS
63283	572,62	~20	~200			
63284	572,62	~15	~200			
63285	521,73	~15	>200			
63286	491,70	~13	>200			
63287	491,70	~14	>200			
63288	587,87	~25	~200			
63294	575,70	~9	>200			
63297	563,80	~50	~200			
63298	583,80	~80	~200			
63303	473,70	~18	~150			
63332	507,70	~50	Véase la figura 8			

Entrada en blanco: No determinado.

BLD: Inferior a los límites de detección.

\* Datos expresados como número de veces de inducción por encima del control de DMSO.

#### 5 IV. Enfermedades asociadas con la inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia contra organismos infecciosos o parasitarios y la reparación de tejido dañado. La inflamación se caracteriza normalmente por la vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchazón y dolor, el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección o lesión, producción de citoquinas inflamatorias tales como el TNF- $\alpha$  e IL-1, y producción de especies de oxígeno y nitrógeno reactivas tales como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En las últimas etapas de la inflamación, se pueden producir remodelación de tejido, angiogénesis y formación de cicatriz (fibrosis) como parte del proceso de curación de la herida. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria es regulada y temporal y se resuelve de una forma orquestada una vez que se ha tratado adecuadamente la infección o lesión. Sin embargo, la inflamación aguda se puede hacer excesiva y potencialmente mortal si fallan los mecanismos reguladores. Alternativamente, la inflamación se puede hacer crónica y producir daño tisular acumulado o complicaciones sistémicas.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables, implican la desregulación de procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades tales como el cáncer, aterosclerosis y diabetes, que tradicionalmente no se veían como afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación, avance, metástasis y resistencia tumorales a la terapia. La aterosclerosis, vista desde hace mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de lípidos, ahora se entiende que es principalmente una afección inflamatoria, con macrófagos activados que tienen una función importante en la formación y rotura final de las placas ateroscleróticas. La activación de rutas de señalización inflamatorias se ha mostrado que tiene una función en el desarrollo de la resistencia a la insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies de oxígeno reactivas y especies de nitrógeno reactivas tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito, es una característica de las afecciones inflamatorias. Se han descrito pruebas de la producción desregulada de peroxinitrito en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, lupus, psoriasis y esclerosis múltiple implican la activación inadecuada y crónica de procesos inflamatorios en tejidos afectados, que surgen por la disfunción del reconocimiento y mecanismos de respuesta propios y no propios del sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neuronal está correlacionado con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La insuficiencia orgánica crónica como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica están estrechamente relacionadas con la presencia de estrés oxidativo crónico e inflamación, conduciendo al desarrollo de fibrosis y pérdida final de la función orgánica.



Muchos otros trastornos implican estrés oxidativo e inflamación en tejidos afectados, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades de la piel; mucositis relacionada con terapia con radiación y quimioterapia; enfermedades oculares tales como uveítis, glaucoma, degeneración macular y diferentes formas de retinopatía; fallo y rechazo de trasplante; lesión por isquemia-reperfusión; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y articulaciones que incluyen la osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastornos de atención, trastornos del espectro autista, y trastornos de alimentación tales como la anorexia nerviosa. Se cree que la desregulación de las rutas de señalización inflamatorias es el factor principal en la patología de enfermedades de atrofia muscular que incluyen distrofia muscular y diferentes formas de caquexia.

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales también implican la señalización inflamatoria desregulada, incluyendo la insuficiencia orgánica aguda que implica páncreas, riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, choque séptico, traumatismo, quemaduras graves y anafilaxis.

Muchas complicaciones de enfermedades infecciosas también implican la desregulación de respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede matar patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y en algunos casos puede ser una fuente principal de daño en los tejidos infectados. Además, una respuesta inflamatoria excesiva también puede conducir a complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- $\alpha$  y IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad que surge de la gripe grave, síndrome respiratorio agudo grave y septicemia.

La expresión aberrante o excesiva de bien iNOS o ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos inflamatorios. Por ejemplo, está claro que el NO es un mutágeno potente (Tamir y Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar la COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Además, hay un aumento notable de iNOS en tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha mostrado que una serie de análogos de triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son potentes inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por el IFN- $\gamma$  de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos en ratones. Véase, Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002).

En un aspecto, los compuestos de la invención se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción del óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por la exposición al interferón  $\gamma$ . Se caracterizan además por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes tales como la NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias tales como COX-2 y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades que implican estrés oxidativo y desregulación de procesos inflamatorios que incluyen cáncer, mucositis que resulta de la terapia con radiación o quimioterapia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias graves, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo y la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas, incluyendo osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias intestinales, dermatitis y otras enfermedades de la piel, septicemia, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin querer estar limitado por la teoría, la activación de la ruta de Keap1/Nrf2/ARE antioxidante/antiinflamatoria se cree que está implicada tanto en propiedades antiinflamatorias como anticarcinógenas de los presentes derivados de ácido oleanólico.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar un sujeto que tiene una afección causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de los niveles anormalmente altos o prolongados de especies de oxígeno reactivas tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito (formado por la reacción del óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo puede estar acompañado por inflamación aguda o crónica. El estrés oxidativo puede ser causado por la disfunción mitocondrial, por activación de células inmunitarias tales como macrófagos y neutrófilos, por la exposición aguda a un agente externo tal como radiación ionizante o un agente de quimioterapia citotóxico (p. ej., doxorubicina), por traumatismo u otra lesión tisular aguda, por isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizada o sistémica, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anómalos tales como hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos animales de muchas de estas afecciones, se ha mostrado que la estimulación de la expresión de la hemo-oxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la ruta del Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo, incluyendo modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fallo y rechazo de trasplante, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmunitaria (p. ej., Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham y Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima descompone el hemo libre en hierro,

monóxido de carbono (CO) y biliverdina (que posteriormente se convierte en la potente molécula antioxidante bilirrubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar el daño de tejidos o insuficiencia orgánica, aguda y crónica, que resulta del estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de enfermedades que están en esta categoría incluyen: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, fallo y rechazo de trasplante, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística y EPOC, entre otras), diabetes (incluidas complicaciones), aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, autismo, degeneración macular y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso del autismo, los estudios sugieren que el mayor estrés oxidativo en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan y Chauhan, 2006).

Las pruebas también conectan el estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, depresión mayor y trastorno bipolar; trastornos convulsivos tales como epilepsia; dolor y síndromes sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o acúfenos; y síndromes conductuales tales como trastornos por deficiencia de atención. Véase, p. ej., Dickerson et al., 2007; Hanson et al., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz et al., 2007; Dudhgaonkar et al., 2006; Lee et al., 2007; Morris et al., 2002; Ruster et al., 2005; McIver et al., 2005; Sarchielli et al., 2006; Kawakami et al., 2006; Ross et al., 2003. Por ejemplo, niveles elevados de citoquinas inflamatorias, que incluyen TNF, interferón  $\gamma$  e IL-6, están asociados con enfermedades mentales principales (Dickerson et al., 2007). La activación de la microglía se ha conectado también con enfermedad mental principal. Por lo tanto, la regulación por disminución de las citoquinas inflamatorias y la inhibición de la activación excesiva de la microglía, podrían ser beneficiosos en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en patologías que implican solo estrés oxidativo o estrés oxidativo exacerbado por inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tales como los descritos antes o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento se puede administrar de forma preventiva, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (p. ej., trasplante de órganos o administración de terapia de radiación a un paciente de cáncer), o se puede administrar de forma terapéutica en cuadros que implican estrés oxidativo confirmado e inflamación.

Los compuestos de la invención en general se pueden aplicar al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como septicemia, dermatitis, enfermedad autoinmunitaria y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, por ejemplo, induciendo Nrf2 y/o inhibiendo NF- $\kappa$ B.

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para funcionar como moduladores de la inflamación antioxidantes (AIM) que tienen potentes propiedades antiinflamatorias que imitan la actividad biológica de las prostaglandinas ciclopentenonas (cyPGs). En una realización, los compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias dirigiéndose selectivamente a restos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad transcripcional de factores de transcripción sensibles a la oxidorreducción. La activación de los RCR por las cyPG o los AIM se ha mostrado que inicia un programa de resolución en el que la actividad del antioxidante y factor de transcripción crioprotector Nrf2 es inducido con potencia, y las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF- $\kappa$ B y STAT son suprimidas. Esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (p. ej., NQO1, HO-1, SOD1 y/o  $\gamma$ -GCS) y/o disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (p. ej., iNOS, COX-2 y/o TNF- $\alpha$ ).

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como el cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus, y EM, enfermedad inflamatoria del intestino, todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implica la producción excesiva bien de óxido nítrico o de prostaglandinas, y patologías que implican estrés oxidativo solo o estrés oxidativo exacerbado por inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como la prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, extravasación de plasma, dolor localizado, temperatura elevada, y otros síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción, y se encuentran niveles altos de COX-2 en tejidos inflamados. Por consiguiente, la inhibición de la COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y una serie de fármacos antiinflamatorios importantes (p. ej. ibuprofeno y colecoxib) actúan por inhibición de la actividad de la COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que una clase de prostaglandinas ciclopentenonas (cyPG) (p. ej., 15-desoxiprostaglandina J2, también conocida como PGJ2) tienen una función en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (p. ej., Rajakariar et al., 2007). La COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas ciclopentenonas. Por consiguiente, la inhibición de la COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, promoviendo potencialmente la persistencia de las células inmunitarias activadas en tejidos y conduciendo a inflamación crónica

"latente". Este efecto puede ser responsable de la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 durante periodos de tiempo prolongados.

En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de restos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad de los factores de transcripción sensibles a la oxidorreducción. La activación de los RCR por las cyPG se ha mostrado que inicia un programa de pro-resolución en el que la actividad del antioxidante y factor de transcripción crioprotector Nrf2 es inducido con potencia, y las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF- $\kappa$ B y STAT son suprimidas. En algunas realizaciones, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1,  $\gamma$ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ ). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden hacer que las células que albergan el suceso inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio promoviendo la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo al hospedante.

#### A. Cáncer

Además, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para inducir la apoptosis en células tumorales, para inducir la diferenciación celular, para inhibir la proliferación de células de cáncer, para inhibir la respuesta inflamatoria y/o para funcionar en una capacidad quimiopreventiva. Por ejemplo, la invención proporciona nuevos compuestos que tienen una o más de las siguientes propiedades: (1) una capacidad para inducir apoptosis y diferenciar tanto células malignas como no malignas, (2) una actividad a niveles submicromolar o nanomolar como un inhibidor de la proliferación de muchas células malignas o premalignas, (3) una capacidad para suprimir la síntesis nueva de la enzima inflamatoria óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), (4) una capacidad para inhibir la activación de NF- $\kappa$ B y, y (5) una capacidad para inducir la expresión de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1).

Los niveles de iNOS y COX-2 se evalúan en algunos cánceres y se han implicado en la carcinogénesis, y se ha mostrado que inhibidores de la COX-2 reducen la incidencia de adenomas colónicos primarios en seres humanos (Rostom et al., 2007; Brown y DuBois, 2005; Crowel et al., 2003). La iNOS es expresada en células supresoras derivadas de la línea mieloide (MDSC) (Angulo et al., 2000) y se ha mostrado que la actividad de la COX-2 en células de cáncer da como resultado la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que se ha mostrado que induce la expresión de arginasa en MDSC (Sinha et al., 2007). La arginasa y iNOS son enzimas que usan la L-arginina como sustrato y producen L-ornitina y urea, y L-citrulina y NO, respectivamente. Se ha mostrado que la disminución drástica de arginina del microentorno tumoral por las MDSC, combinado con la producción de NO y peroxinitrito, inhibe la proliferación e induce apoptosis de linfocitos T (Bronte et al., 2003). La inhibición de la COX-2 y la iNOS se ha mostrado que reduce la acumulación de MDSC, restablece la actividad citotóxica de los linfocitos T asociados a tumor, y retrasa el crecimiento tumoral (Sinha et al., 2007; Mazzoni et al., 2002; Zhou et al., 2007).

La inhibición de las rutas de señalización de NF- $\kappa$ B y JAK/STAT se ha implicado como una estrategia para inhibir la proliferación de células epiteliales de cáncer e inducir su apoptosis. Se ha mostrado que la activación de STAT3 y NF- $\kappa$ B da como resultado la supresión de la apoptosis en células de cáncer y la promoción de la proliferación, invasión y metástasis. Muchos de los genes diana implicados en estos procedimientos se ha mostrado que son regulados transcripcionalmente tanto por NF- $\kappa$ B como STAT3 (Yu et al., 2007).

Además de sus funciones directas en células epiteliales de cáncer, NF- $\kappa$ B y STAT3 también tienen funciones importantes en otras células encontradas dentro del microentorno tumoral. Experimentos en modelos animales han demostrado que el NF- $\kappa$ B es requerido tanto en células de cáncer como en células hematopoyéticas para propagar los efectos de la inflamación en el inicio y avance del cáncer (Greten et al., 2004). La inhibición del NF- $\kappa$ B en células de cáncer y mieloides reduce el número y tamaño, respectivamente, de los tumores resultantes. La activación de STAT3 en células de cáncer da como resultado la producción de varias citoquinas (IL-6, IL-10) que suprimen la maduración de células dendríticas asociadas a tumor (DC). Además, el STAT3 es activado por estas citoquinas en las propias células dendríticas. La inhibición de STAT3 en modelos de ratones de cáncer restablece la maduración de DC, promueve la inmunidad antitumoral e inhibe el crecimiento tumoral (Kortylewski et al., 2005).

#### B. Tratamiento de esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes para la esclerosis múltiple (EM). Se sabe que la EM es una afección inflamatoria del sistema nervioso central (Williams et al., 1994; Merrill y Benvenist, 1996; Genain y Nauser, 1997). Basándose en varias investigaciones, hay pruebas que sugieren que están implicados mecanismos inflamatorios, oxidativos y/o inmunitarios en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y EM (Bagasra et al., 1995; McGeer y McGeer, 1995; Simonian y Coyle, 1996; Kaltschmidt et al. 1997). Tanto los astrocitos reactivos como la microglía activada se han implicado en la causalidad de la enfermedad neurodegenerativa (END) y enfermedad neuroinflamatoria (ENI); ha habido un énfasis particular en la microglía como células que sintetizan tanto el NO como prostaglandinas como productos de las respectivas enzimas, iNOS y COX-2. La formación nueva de estas enzimas puede ser dirigida por citoquinas inflamatorias tales como interferón  $\gamma$  o interleuquina 1. A su vez, la producción excesiva de NO puede conducir a cascadas inflamatorias y/o daño oxidativo en células y tejidos de muchos órganos,

incluyendo neuronas y oligodendrocitos del sistema nervioso, con las consiguientes manifestaciones en la EA y EM y posible EF y ELA (Coyle y Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill y Benvenist, 1996; Simonian y Coyle, 1996; Vodovotz et al., 1996). Los datos epidemiológicos indican que el uso crónico de AINE que bloquean la síntesis de prostaglandinas a partir de araquinodato, disminuye notablemente el riesgo de desarrollo de la EA (McGeer et al., 1996; Stewart et al., 1997). Por lo tanto, se pueden usar agentes que bloquean la formación de NO y prostaglandinas en procedimientos de prevención y tratamiento de END. Los candidatos terapéuticos satisfactorios para tratar dicha enfermedad requieren típicamente una capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica. Véase, por ejemplo, la publicación de patente de EE.UU. 2009/0060873.

#### C. Neuroinflamación

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con neuroinflamación. La neuroinflamación resume la idea de que las respuestas y acciones microgliales y astrocíticas en el sistema nervioso central tienen un carácter fundamentalmente de tipo inflamación, y que estas respuestas son centrales para la patogénesis y el avance de una amplia variedad de trastornos neurológicos. Esta idea se originó en el campo de la enfermedad de Alzheimer (Griffin et al., 1989; Rogers et al., 1988), donde ha revolucionado la comprensión de esta enfermedad (Akiyama et al., 2000). Estas ideas se han extendido a otras enfermedades neurodegenerativas (Eikelenboom et al., 2002; Ishizawa y Dickson, 2001), a enfermedades isquémicas/tóxicas (Gehrmann et al., 1995; Touzani et al., 1999), a la biología tumoral (Graeber et al., 2002) e incluso al desarrollo cerebral normal.

La neuroinflamación incorpora un amplio espectro de respuestas celulares complejas que incluyen la activación de la microglía y astrocitos y la inducción de citoquinas, quimioquinas, proteínas del complemento, proteínas de fase aguda, lesión oxidativa y procedimientos moleculares relacionados. Estos sucesos pueden tener efectos perjudiciales en la función neuronal, conduciendo a la lesión neuronal, más activación glial y finalmente neurodegeneración.

#### D. Tratamiento de la insuficiencia renal

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con insuficiencia renal. Véase la solicitud de patente de EE.UU. 12/352.473. Otro aspecto de la presente descripción se refiere a nuevos métodos y compuestos para el tratamiento y la prevención de la enfermedad renal. La insuficiencia renal, que resulta de la eliminación inadecuada de productos de desecho metabólicos de la sangre y concentraciones anómalas de electrolitos en la sangre, es un problema médico importante en todo el mundo, en especial en países desarrollados. La diabetes y la hipertensión están entre las causas más importantes de insuficiencia renal crónica, conocida también como enfermedad renal crónica (ERC), pero también está asociada con afecciones tales como el lupus. La insuficiencia renal aguda puede surgir de la exposición a determinados fármacos (p. ej., acetaminofeno) o productos químicos tóxicos, o de la lesión por isquemia-reperusión asociada con choque o procedimientos quirúrgicos tales como el trasplante, y pueden producir insuficiencia renal crónica. En muchos pacientes, la insuficiencia renal avanza a una fase en la que el paciente requiere diálisis regular o trasplante de riñón para continuar viviendo. Ambos procedimientos son muy invasivos y están asociados con efectos secundarios significativos y problemas de calidad de vida. Aunque hay tratamientos eficaces para algunas complicaciones de la insuficiencia renal, tales como el hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, ningún tratamiento disponible ha mostrado detener o invertir el avance subyacente de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los agentes que pueden mejorar la función renal comprometida representarían un avance significativo en el tratamiento de la insuficiencia renal.

La inflamación contribuye significativamente a la patología de la ERC. También hay una fuerte conexión mecanística entre el estrés oxidativo y la disfunción renal. La ruta de señalización del NF- $\kappa$ B tiene una función importante en el avance de la ERC ya que el NF- $\kappa$ B regula la transcripción de la MCP-1, una quimioquina que es responsable del reclutamiento de monocitos/macrófagos que resultan en una respuesta inflamatoria que finalmente daña al riñón (Wardle, 2001). La ruta de Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de varios genes que codifican enzimas antioxidantes, incluyendo la hemo-oxigenasa 1 (HO-1). La anulación del gen de Nrf2 en ratones hembra da como resultado el desarrollo de nefritis glomerular de tipo lupus (Yoh et al., 2001). Además, varios estudios han demostrado que la expresión de la HO-1 es inducida en respuesta al daño renal y la inflamación y que esta enzima y sus productos, la bilirrubina y el monóxido de carbono, tienen una función de protección en el riñón (Nath et al., 2006).

El glomérulo y la cápsula de Bowman que lo rodea constituyen la unidad funcional básica del riñón. La tasa de filtración glomerular (GFR) es la medida convencional de las funciones renales. Normalmente se usa la eliminación de creatinina para medir la GFR. Sin embargo, el nivel de creatinina en el suero se usa normalmente como una medida subrogada de la eliminación de creatinina. Por ejemplo, en general se aceptan niveles excesivos de creatinina en el suero para indicar la función renal inadecuada y las reducciones a lo largo del tiempo de la creatinina en el suero se aceptan como una indicación de la función renal mejorada. Los niveles normales de creatinina en la sangre son aproximadamente de 0,6 a 1,2 miligramos (mg) por decilitro (dl) en varones adultos, y de 0,5 a 1,1 miligramos por decilitro en mujeres adultas.

La lesión renal aguda (LRA) puede ocurrir después de isquemia-reperusión, tratamiento con determinados agentes farmacológicos tales como cisplatino y rapamicina, e inyección intravenosa de medios de radiocontraste usados en

la generación de imágenes médicas. Como en la ERC, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la patología de la LRA. Los mecanismos moleculares que subyacen en la nefropatía inducida por radiocontraste (NIC) no se comprenden bien; sin embargo, es probable que una combinación de sucesos que incluyen la vasoconstricción prolongada, autorregulación renal alterada y toxicidad directa del medio de contraste, puedan contribuir todos a la insuficiencia renal (Tumlin et al., 2006). La vasoconstricción da como resultado un mejor flujo sanguíneo renal y produce isquemia-reperusión y la producción de especies de oxígeno reactivas. La HO-1 es inducida fuertemente en estas condiciones y se ha mostrado que previene la lesión por isquemia-reperusión en varios órganos diferentes, incluyendo el riñón (Nath et al., 2006). Específicamente, se ha mostrado que la inducción de la HO-1 es protectora en un modelo de rata de la NIC (Goodman et al., 2007). La reperusión también induce una respuesta inflamatoria, en parte por la activación de la señalización de NF- $\kappa$ B (Nichols, 2004). Se ha propuesto dirigirse al NF- $\kappa$ B como una estrategia terapéutica para prevenir el daño a órganos (Zingarelli et al., 2003).

#### E. Enfermedad cardiovascular

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con enfermedad cardiovascular. Véase la solicitud de patente de EE.UU. 12/352.473. La enfermedad cardiovascular (CV) está entre las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo, y es la causa principal de muerte en muchos países desarrollados. La etiología de la enfermedad CV es compleja, pero la mayoría de las causas están relacionadas con el suministro inadecuado o completamente alterado de sangre a un órgano o tejido crítico. Con frecuencia dicha afección surge de la rotura de una o más placas ateroscleróticas, lo que conduce a la formación de un trombo que bloquea el flujo sanguíneo en un vaso crítico. Dicha trombosis es la causa principal de ataques cardíacos, en los que una o más de las arterias coronarias se bloquea y se altera el flujo sanguíneo al propio corazón. La isquemia resultante es muy dañina para el tejido cardíaco, tanto por la falta de oxígeno durante el suceso isquémico como por la formación excesiva de radicales libres después de restablecerse el flujo sanguíneo (un fenómeno conocido como lesión por isquemia-reperusión). Se produce un daño similar en el cerebro durante un accidente cerebrovascular trombótico, cuando una arterial cerebral y otro vaso principal es bloqueado por la trombosis. Los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, en cambio, implican la rotura de un vaso sanguíneo y la hemorragia en el tejido cerebral que lo rodean. Esto crea estrés oxidativo en la zona inmediata de la hemorragia, debido a la presencia de grandes cantidades de hemo libre y otras especies reactivas, e isquemia en otras partes del cerebro, debido al flujo sanguíneo comprometido. La hemorragia subaracnoidea, que con frecuencia está acompañada de vasoespasmo cerebral, también causa lesión por isquemia/reperusión en el cerebro.

Alternativamente, la aterosclerosis puede ser tan extensa en vasos sanguíneos críticos que se desarrolla estenosis (estrechamiento de las arterias) y el flujo sanguíneo de órganos críticos (incluyendo el corazón) es crónicamente insuficiente. Dicha isquemia crónica puede conducir a daño final del órgano de muchos tipos, incluyendo la hipertrofia cardíaca asociada con la insuficiencia cardíaca congestiva.

La aterosclerosis, el defecto subyacente que conduce a muchas formas de enfermedades cardiovasculares, se produce cuando un defecto físico o lesión del revestimiento (endotelio) de una arteria produce una respuesta inflamatoria que implica la proliferación de células musculares lisas vasculares y la infiltración de leucocitos en la zona afectada. Finalmente, se puede formar una lesión complicada conocida como una placa aterosclerótica, compuesta de las células mencionadas antes combinadas con depósitos de lipoproteínas que llevan colesterol y otros materiales (p. ej., Hansson et al., 2006).

Los tratamientos farmacéuticos para la enfermedad cardiovascular incluyen tratamientos preventivos, tales como el uso de fármacos dirigidos a disminuir la presión arterial o los niveles en la circulación de colesterol y lipoproteínas, así como tratamientos diseñados para reducir las tendencias adherentes de plaquetas y otras células sanguíneas (reduciendo así la velocidad de avance de la placa y el riesgo de formación de trombo). Más recientemente, se han introducido fármacos tales como la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno y se usan para disolver el trombo y restablecer el flujo sanguíneo. El tratamiento quirúrgico incluye el injerto de derivación de arteria coronaria para crear un suministro de sangre alternativo, angioplastia con balón para comprimir el tejido de la placa y aumentar el diámetro de la luz arterial, y endarterectomía carotídea para eliminar tejido de la placa en la arteria carótida. Dichos tratamientos, en especial la angioplastia con balón, pueden ir acompañados del uso de endoprótesis vasculares, tubos de malla expandibles para soportar las paredes arteriales en la zona afectada y mantener la abertura del vaso. Recientemente, el uso de endoprótesis vasculares que eluyen fármacos se ha hecho común con el fin de prevenir la reestenosis posquirúrgica (reestrechamiento de la arteria) en la zona afectada. Estos dispositivos son endoprótesis vasculares de alambre recubiertas con una matriz de polímero biocompatible que contiene un fármaco que inhibe la proliferación celular (p. ej., paclitaxel o rapamicina). El polímero permite una liberación localizada, lenta, del fármaco en la zona afectada con exposición mínima al tejido que no es objetivo. A pesar de los beneficios significativos ofrecidos por dichos tratamientos, la mortalidad de la enfermedad cardiovascular sigue siendo alta y sigue habiendo necesidades significativas no satisfechas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Como se ha indicado antes, se ha mostrado que la inducción de la HO-1 es beneficiosa en una variedad de modelos de enfermedad cardiovascular, y niveles bajos de expresión de HO-1 se han correlacionado clínicamente con riesgo elevado de enfermedad CV. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de una variedad de trastornos cardiovasculares que incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis,

hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca crónica, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea y reestenosis.

#### F. Diabetes

5 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con diabetes. Véase la solicitud de patente de EE.UU. 12/352.473. La diabetes es una enfermedad compleja caracterizada por el fracaso del cuerpo para regular los niveles de glucosa en la circulación. Este fracaso puede ser resultado de una falta de insulina, una hormona peptídica que regula tanto la producción como la absorción de glucosa en diferentes tejidos. La deficiencia de insulina compromete la capacidad del músculo, grasa y otros tejidos para absorber la glucosa adecuadamente, conduciendo a la hiperglucemia (niveles de glucosa anormalmente altos en la sangre). Lo más habitualmente, dicha deficiencia de insulina resulta de la producción inadecuada en las células de los islotes del páncreas. En la mayoría de los casos estos surge de la destrucción autoinmunitaria de estas células, una afección conocida como diabetes tipo 1 o de inicio juvenil, pero puede deberse también a traumatismo físico o algunas otras causas.

15 La diabetes también puede surgir cuando las células musculares y de grasa se hacen menos sensibles a la insulina y no absorben la glucosa adecuadamente, dando como resultado la hiperglucemia. Este fenómeno se conoce como resistencia a la insulina, y la afección resultante se conoce como diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2, el tipo más común, está muy asociada con la obesidad y la hipertensión. La obesidad está asociada con un estado inflamatorio del tejido adiposo que se cree que tiene una función principal en el desarrollo de la resistencia a la insulina (p. ej., Hotamisligil, 2006; Guilherme et al., 2008).

20 La diabetes está asociada con daño a muchos tejidos, en gran medida debido a que la hiperglucemia (y la hipoglucemia, que pueden resultar de dosis de insulina excesivas o mal planificadas) es una fuente significativa de estrés oxidativo. La insuficiencia renal crónica, retinopatía, neuropatía periférica, vasculitis periférica y el desarrollo de úlceras dérmicas que curan lentamente o no curan en absoluto, están entre las complicaciones de la diabetes más comunes. Debido a su capacidad de proteger contra el estrés oxidativo, en particular por la inducción de la expresión de la HO-1, los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos para muchas complicaciones de la diabetes. Como se ha indicado antes (Cai et al., 2005), la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el hígado se sospecha que son factores contribuyentes principales en el desarrollo de la diabetes de tipo 2. Además, los agonistas del PPAR $\gamma$  tales como las tiazolidinadonas son capaces de reducir la resistencia a la insulina y se sabe que son tratamientos eficaces para la diabetes de tipo 2.

30 El efecto del tratamiento de la diabetes se puede evaluar como sigue. Si es posible, se evalúa tanto la eficacia biológica de la modalidad de tratamiento como también la eficacia clínica. Por ejemplo, debido a que la enfermedad se manifiesta ella misma por aumento de azúcar en la sangre, se puede por lo tanto evaluar la eficacia biológica del tratamiento, por ejemplo, observando la vuelta a la normalidad de la glucosa en la sangre evaluada. La medición de la hemoglobina glucosilada, llamada también A1c o HbA1c, es otro parámetro usado habitualmente de control de glucosa en la sangre. La medición de un criterio de valoración clínico que puede dar una indicación de la regeneración de linfocitos B después de, por ejemplo, un periodo de tiempo de 6 meses, puede dar una indicación de la eficacia clínica del régimen de tratamiento.

#### G. Artritis reumatoide

40 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con AR. Típicamente, los primeros signos de la artritis reumatoide (AR) aparecen en la capa de revestimiento sinovial, con proliferación de fibroblastos sinoviales y su unión a la superficie articular en el margen de la articulación (Lipsky, 1998). Posteriormente, macrófagos, linfocitos T y otras células inflamatorias son reclutadas en la articulación, donde producen una serie de mediadores, que incluyen las citoquinas interleuquina 1 (IL-1), lo que contribuye a las secuelas crónicas que conducen a la destrucción ósea y de cartilago, y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), lo cual tiene una función en la inflamación (Dinarello, 1998; Arend y Dayer, 1995; van den Berg, 2001). La concentración de IL-1 en el plasma es significativamente más alta en paciente con AR que en individuos sanos, y notablemente, los niveles de IL-1 en el plasma se correlacionan con la actividad de la enfermedad de la AR (Eastgate et al., 1988). Además, los niveles en el líquido sinovial de la IL-1 están correlacionados con diferentes características radiográficas e histológicas de la AR (Kahle et al., 1992; Rooney et al., 1990).

50 En articulaciones normales, los efectos de estas y otras citoquinas proinflamatorias están equilibrados por una variedad de citoquinas antiinflamatorias y factores reguladores (Burger y Dayer, 1995). La importancia de este equilibrio de citoquinas se ilustra en pacientes con AR juvenil, que tienen aumentos cíclicos de fiebre a lo largo del día (Priour et al., 1987). Después de cada pico de fiebre, se encuentra un factor que bloquea los efectos de la IL-1 en el suero y la orina. Este factor se ha aislado, clonado e identificado como antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), un miembro de la familia de genes de IL-1 (Hannum et al., 1990). IL-1ra, como indica su nombre, es un antagonista natural del receptor que compite con la IL-1 por la unión a los receptores de IL-1 de tipo I, y como resultado bloquea los efectos de la IL-1 (Arend et al., 1998). Puede ser necesario un exceso de 10 a 100 veces de IL-1ra para bloquear la IL-1 de forma eficaz; sin embargo, las células sinoviales aisladas de pacientes con AR no parece que produzcan suficiente IL-1ra para contrarrestar los efectos de la IL-1 (Firestein et al., 1994; Fujikawa et al., 1995).

#### H. Artritis psoriásica

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis psoriásica. La psoriasis es un trastorno inflamatorio y proliferativo de la piel con una prevalencia de 1,5-3%. Aproximadamente 20% de los pacientes con psoriasis desarrollan una forma característica de artritis que tiene varios patrones (Gladman, 1992; Jones et al., 1994; Gladman et al., 1995). Algunos individuos presentan primero síntomas en las articulaciones, pero en su mayoría presentan primero psoriasis en la piel. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen exacerbaciones simultáneas de su enfermedad en la piel y articulaciones (Gladman et al., 1987) y hay una relación topográfica entre la enfermedad de las uñas y las articulaciones interfalángicas distales (Jones et al., 1994; Wright, 1956). Aunque los procesos inflamatorios que conectan la enfermedad en la piel, uñas y articulaciones siguen siendo esquivos, está implicada una patología inmunomediada.

La artritis psoriásica (PsA) es una artropatía inflamatoria crónica caracterizada por la asociación de la artritis y psoriasis y se reconoció como una entidad clínica distinta de la artritis reumatoide (AR) en 1964 (Blumberg et al., 1964). Estudios posteriores han puesto de manifiesto que la PsA comparte una serie de características genéticas, patógenas y clínicas con otras espondiloartropatías (SpA), un grupo de enfermedades que comprenden la espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis enteropática (Wright, 1979). La noción de que la PsA pertenece al grupo de las SpA ha ganado apoyo recientemente de estudios de imágenes que demuestran entesitis extendida en la PsA pero no en la AR (McGonagle et al., 1999; McGonagle et al., 1998). Más específicamente, se ha postulado que la entesitis es uno de los sucesos más tempranos que ocurren en las SpA, que conduce a la remodelación ósea y anquilosis en la columna vertebral, así como a la sinovitis articular cuando la entesis inflamada está cerca de articulaciones periféricas. Sin embargo, la relación entre la entesitis y las manifestaciones clínicas en la PsA sigue sin estar clara en gran medida, ya que la PsA se puede presentar con patrones bastante heterogéneos de la implicación de articulaciones con grados variables de gravedad (Marsal et al., 1999; Salvarani et al., 1998). Por lo tanto, se deben plantear otros factores que tengan en cuenta las múltiples características de la PsA, solo unos pocos de los cuales se han identificado (tales como la expresión de la molécula HLA-B27, que está fuertemente asociada con enfermedad axial). Como consecuencia, sigue siendo difícil acotar las manifestaciones de la enfermedad a mecanismos patógenos específicos; lo que significa que el tratamiento de esta afección sigue siendo en gran medida empírico.

Los estudios de familias han sugerido una contribución genética al desarrollo de la PsA (Moll y Wright, 1973). Se cree que otras formas inflamatorias crónicas de la artritis, como la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide, tienen una base genética compleja. Sin embargo, el componente genético de la PsA ha sido difícil de evaluar por varias razones. Hay una clara certeza de una predisposición genética a la psoriasis sola que enmascara los factores genéticos que son importantes para el desarrollo de la PsA. Aunque la mayoría aceptaría la PsA como una entidad patológica diferente, a veces hay un solapamiento fenotípico con la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Además, la propia PsA no es una afección homogénea y se han propuesto varios subgrupos.

Se han descrito mayores cantidades de TNF- $\alpha$  tanto en la piel psoriásica (Ettehadi *et al.*, 1994) como en el líquido sinovial (Partsch et al., 1997). Ensayos recientes han mostrado un beneficio positivo del tratamiento anti-TNF tanto en la PsA (Mease et al., 2000) como en la espondilitis anquilosante (Brandt et al., 2000).

#### I. Artritis reactiva

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis reactiva. En la artritis reactiva (ReA) el mecanismo de daño articular no está claro, pero es probable que las citoquinas tengan funciones críticas. Se han descrito un perfil más prevalente de Th1, niveles altos de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y niveles bajos de interleuquina 4 (IL-4) (Lahesmaa et al., 1992; Schlaak et al., 1992; Simon et al., 1993; Schlaak et al., 1996; Kotake et al., 1999; Ribbens et al., 2000), pero algunos estudios han mostrado la predominancia relativa de la IL-4 e IL-10 y la relativa falta de IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en la membrana sinovial (Simon *et al.*, 1994; Yin *et al.*, 1999) y líquido sinovial (SF) (Yin et al., 1999; Yin et al., 1997) de pacientes con artritis reactiva comparado con pacientes con artritis reumatoide (AR). También se ha descrito un nivel más bajo de secreción de TNF- $\alpha$  en la artritis reactiva que en pacientes con AR después de estimulación *ex vivo* de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Braun et al., 1999).

Se ha argumentado que la eliminación de bacterias asociadas con la artritis reactiva requiere la producción de niveles adecuados de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , mientras que la IL-10 actúa suprimiendo estas respuestas (Autenrieth et al., 1994; Sieper y Braun, 1995). La IL-10 es una citoquina reguladora que inhibe la síntesis de IL-12 y TNF- $\gamma$  por los macrófagos activados (de Waal et al., 1991; Hart et al., 1995; Chomarat et al., 1995) y del IFN- $\gamma$  por los linfocitos T (Macatonia et al., 1993).

#### J. Artritis enteropática

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis enteropática. La artritis enteropática (AE) típicamente ocurre en combinación con enfermedades inflamatorias del intestino (EII) tales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. También puede afectar a las articulaciones de la columna vertebral y sacroiliacas. La artritis enteropática implica las articulaciones periféricas, normalmente en las

extremidades inferiores tales como las rodillas o tobillos. Normalmente implica solo unas pocas o un número limitado de articulaciones y puede seguir de cerca a la afección intestinal. Esto ocurre en aproximadamente 11% de los pacientes con colitis ulcerosa y 21% de los que tienen enfermedad de Crohn. La sinovitis en general es autolimitada y no deformante.

- 5 Las artropatías enteropáticas comprenden una colección de afecciones reumatológicas que comparten una relación con la patología GI. Estas afecciones incluyen la artritis reactiva (es decir, relacionada con infección) debido a bacterias (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* species, *Clostridium difficile*), parásitos (p. ej., especies *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Cryptosporidium*), y espondiloartropatías asociadas con la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Otras afecciones y trastornos incluyen derivación intestinal (yeyunoileal), artritis, enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple y colitis colágena.

#### K. Artritis reumatoide juvenil

- Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con ARJ. La artritis reumatoide juvenil (ARJ), un término para la forma más prevalente de artritis en niños, se aplica a una familia de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica e hipertrofia de las membranas sinoviales. Los términos se solapan pero no son completamente sinónimos, denominándose la familia de enfermedades artritis crónica juvenil y/o artritis idiopática juvenil en Europa.

- Los sistemas inmunitarios tanto innatos como adaptativos usan múltiples tipos de células, una amplia matriz de proteínas de superficie celular y secretadas, y redes interconectadas de retroalimentación positiva y negativa (Lo et al., 1999). Además, aunque teóricamente son separables, las partes innata y adaptativa del sistema inmunitario están funcionalmente entrecruzadas (Fiaron y Locksley, 1996), y los sucesos patológicos que ocurren en estos puntos de intersección es probable que sean muy relevantes para la comprensión de la patogénesis de las formas adulta y de la infancia de la artritis crónica (Warrington, et al., 2001).

- La ARJ poliarticular es un subtipo clínico distinto caracterizado por inflamación y proliferación sinovial en múltiples articulaciones (cuatro o más), incluyendo las articulaciones pequeñas de las manos (Jarvis, 2002). Este subtipo de ARJ puede ser grave, tanto por la implicación de múltiples articulaciones como por su capacidad de avanzar rápidamente a lo largo del tiempo. Aunque es clínicamente distinta, la JRA poliarticular no es homogénea y varían las manifestaciones de la enfermedad en los pacientes, la edad de inicio, pronóstico y la respuesta terapéutica. Estas diferencias reflejan muy probablemente la variación en la naturaleza del ataque inmunitario e inflamatorio que se puede producir en esta enfermedad (Jarvis, 1998).

#### L. Artritis inflamatoria temprana

- Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con artritis inflamatoria temprana. La presentación clínica de diferentes artropatías inflamatorias es similar de temprano en el curso de la enfermedad. Como resultado, a menudo es difícil distinguir pacientes que están en riesgo de desarrollar sinovitis grave y persistente que conduce al daño erosivo de las articulaciones de aquellos cuya artritis es más autolimitada. Dicha distinción es crítica con el fin de dirigir la terapia de forma adecuada, tratando agresivamente los que tienen la enfermedad erosiva y evitando la toxicidad innecesaria en pacientes con la enfermedad más autolimitada. Los criterios clínicos actuales para diagnosticar las artropatías erosivas tales como la artritis reumatoide (AR) son menos eficaces en la enfermedad temprana y los marcadores tradicionales de la actividad de la enfermedad tales como los recuentos de articulaciones y la respuesta en la fase aguda no identifican de forma adecuada a los pacientes que es probable que tengan malos resultados (Harrison et al., 1998). Es más probable que los parámetros que reflejan los sucesos patológicos que se producen en la membrana sinovial tengan un valor importante de pronóstico.

- Esfuerzos recientes para identificar predictores de malos resultados en la artritis inflamatoria temprana, han identificado la presencia de autoanticuerpos específicos de la AR, en particular anticuerpos contra los péptidos citrulinados, para asociar con la enfermedad erosiva y persistente en cohortes de artritis inflamatoria temprana. Basándose en esto, se ha desarrollado un péptido citrulinado cíclico (CCP) para ayudar a la identificación de anticuerpos anti-CCP en sueros de pacientes. Usando este planteamiento, se ha mostrado que la presencia de anticuerpos anti-CCP es específica y sensible para la AR, puede distinguir la AR de otras artropatías y puede predecir potencialmente la sinovitis erosiva persistente antes de que estos resultados se manifiesten clínicamente. Es importante que los anticuerpos anti-CCP a menudo son detectables en suero muchos años antes de los síntomas clínicos, sugiriendo que puede ser un reflejo de sucesos inmunitarios subclínicos (Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003).

#### M. Espondilitis anquilosante

- Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con espondilitis anquilosante. La AS es un subconjunto de enfermedades dentro de una clasificación de enfermedades más amplia de espondiloartropatía. Los pacientes afectados por diferentes subconjuntos de espondiloartropatías tienen etiologías de la enfermedad que a menudo son muy diferentes, que van desde infecciones bacterias a hereditarias. Además, en todos los subgrupos, el resultado final de la enfermedad es la artritis axial. A pesar de las diferencias clínicas tempranas vistas en diferentes poblaciones de pacientes, muchas de ellas acaban prácticamente idénticas después



de una evolución de la enfermedad de diez a veinte años. Estudios recientes sugieren que el tiempo medio para el diagnóstico clínico de la espondilitis anquilosante desde el inicio de la enfermedad es de 7,5 años (Khan, 1998). Estos mismos estudios sugieren que las espondiloartropatías pueden tener una prevalencia cercana a la de la artritis reumatoide (Feldtkeller *et al.*, 2003; Doran *et al.*, 2003).

5 La AS es un trastorno reumático inflamatorio sistémico crónico del esqueleto axial con o sin manifestaciones extraequeleticas. Las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral están afectadas principalmente, pero también pueden estar implicadas articulaciones de cadera y hombro, y menos comúnmente articulaciones periféricas o algunas estructuras extraarticulares tales como los ojos, vasculatura, sistema nervioso y sistema gastrointestinal. Su etiología todavía no se comprende completamente (Wordsworth, 1995; Calin y Taurog, 1998). Está muy asociada con el alelo HLA-B27 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) HLA-B27 (Calin y Taurog, 1998). La AS afecta a individuos en la flor de la vida y es temida por su potencial para causar dolor crónico y daño irreversible de tendones, ligamentos, articulaciones y huesos (Brewerton *et al.*, 1973a; Brewerton *et al.*, 1973b; Schlosstein *et al.*, 1973). La AS puede ocurrir sola o asociada con otra forma de espondiloartropatía tal como la artritis reactiva, psoriasis, artritis psoriásica, entesitis, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable o enfermedad de Crohn, en cuyo caso se clasifica como AS secundaria.

15 Típicamente, los sitios afectados incluyen articulaciones discovertebrales, apofisiarias, costovertebrales y costotransversas de la columna vertebral, y estructuras ligamentosas paravertebrales. La inflamación de la entesis, que son sitios de uniones musculotendinosas y ligamentosas a los huesos, también es prominente en esta enfermedad (Calin y Taurog, 1998). El sitio de entesitis también se sabe que es infiltrado por células del plasma, linfocitos y células polimorfonucleares. El proceso inflamatorio con frecuencia da como resultado la anquilosis fibrosa y ósea (Ball, 1971; Khan, 1990).

20 El diagnóstico retrasado es común porque los síntomas se atribuyen con frecuencia a problemas de espalda más comunes. Una pérdida notable de flexibilidad en la columna lumbar es un signo temprano de AS. Otros síntomas comunes incluyen el dolor crónico y rigidez en la parte baja de la espalda que normalmente empieza donde la columna inferior se une a la pelvis o cadera. Aunque la mayoría de los síntomas empiezan en las zonas lumbar y sacroilíaca, pueden implicar también el cuello y parte superior de la espalda. La artritis también se puede encontrar en hombros, caderas y pies. Algunos pacientes tienen inflamación ocular, y en los casos más graves debe observarse la implicación de las válvulas cardíacas.

25 La forma más frecuente es el dolor de espalda, pero la enfermedad puede empezar de forma atípica en articulaciones periféricas, en especial en niños y mujeres, y raramente con iritis aguda (uveítis anterior). Síntomas y signos tempranos adicionales son la menor expansión torácica por la implicación costovertebral difusa, fiebre baja, fatiga, anorexia, pérdida de peso y anemia. El dolor de espalda recurrente, a menudo nocturno y de intensidad variable, es una queja recurrente, como lo es la rigidez matinal que se alivia mediante actividad. Una postura flexionada o inclinada facilita el dolor de espalda y el espasmo del músculo paraspinal; por lo tanto, es común algún grado de cifosis en pacientes no tratados.

30 Pueden aparecer manifestaciones sistémicas en 1/3 pacientes. La iritis aguda (uveítis anterior) normalmente autolimitada, recurrente, raramente es prolongada o suficientemente grave para deteriorar la visión. Ocasionalmente pueden resultar signos neurológicos de radiculitis o ciática por compresión, fractura vertebral o subluxación, y síndrome de cauda equina (que consiste en impotencia, incontinencia urinaria nocturna, menor sensación de la vejiga y rectal, y ausencia de sacudidas del tobillo). Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir insuficiencia aórtica, angina, pericarditis, y anomalías en la conducción del ECG. Un hallazgo pulmonar raro es la fibrosis en lóbulos superiores, ocasionalmente con cavitación que se puede confundir con TB y puede estar complicada por infección con *Aspergillus*.

35 La AS se caracteriza por brotes leves o moderados de espondilitis activa que alternan con periodos de inflamación casi o totalmente inactiva. El tratamiento adecuado en la mayoría de los pacientes da como resultado una incapacidad mínima o sin incapacidad, y vidas completas productivas a pesar de la rigidez de la espalda. Ocasionalmente, el curso es grave y progresivo, produciendo deformidades incapacitantes pronunciadas. El pronóstico es malo para los pacientes con iritis refractaria y para el paciente raro con amiloidosis secundaria.

#### N. Colitis ulcerosa

50 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con colitis ulcerosa. La colitis ulcerosa es una enfermedad que causa inflamación y llagas, llamadas úlceras, en el revestimiento del intestino grueso. La inflamación normalmente ocurre en el recto y parte inferior del colon, pero puede afectar al colon entero. La colitis ulcerosa raramente afecta al intestino delgado salvo la sección final, llamada ileon terminal. La colitis ulcerosa también se puede llamar colitis o proctitis. La inflamación hace vaciar el colon con frecuencia, causando diarrea. Se forman úlceras donde la inflamación ha matado las células que revisten el colon; las úlceras sangran y producen pus.

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino (EII), el nombre general para las enfermedades que causan inflamación en el intestino delgado y colon. La colitis ulcerosa puede ser difícil de diagnosticar porque sus

síntomas son similares a otros trastornos intestinales y a otro tipo de EI, la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn difiere de la colitis ulcerosa porque causa inflamación más profunda dentro de la pared intestinal. Además, la enfermedad de Crohn normalmente ocurre en el intestino delgado, aunque puede ocurrir también en la boca, esófago, estómago, duodeno, intestino grueso, apéndice y ano.

5 La colitis ulcerosa se puede producir en personas de cualquier edad, pero lo más a menudo empieza en edades entre 15 y 30, o con menos frecuencia también en edades entre 50 y 70. Los niños y adolescentes a veces desarrollan la enfermedad. La colitis ulcerosa afecta a hombres y mujeres por igual y parece que ocurre en algunas familias. Las teorías sobre qué causa la colitis ulcerosa abundan, pero no se ha probado ninguna. La teoría más popular es que el sistema inmunitario del cuerpo reacciona contra un virus o bacteria produciendo una inflamación constante. Las personas con colitis ulcerosa tienen anomalías del sistema inmunitario, pero los médicos no saben si estas anomalías son una causa o un resultado de la enfermedad. La colitis ulcerosa no es causada por estrés emocional o por sensibilidad a ciertos alimentos o productos alimenticios, pero estos factores pueden desencadenar los síntomas en algunas personas.

15 Los síntomas más comunes de la colitis ulcerosa son el dolor abdominal y la diarrea con sangre. Los pacientes también pueden experimentar fatiga, pérdida de peso, pérdida de apetito, sangrado rectal y pérdida de fluidos corporales y nutrientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen síntomas leves. Otros padecen fiebre frecuente, diarrea sangrienta, náuseas y calambres abdominales graves. La colitis ulcerosa también puede causar problemas tales como la artritis, inflamación del ojo, enfermedad hepática (hepatitis, cirrosis y colangitis esclerosante primaria), osteoporosis, erupciones cutáneas y anemia. Nadie sabe con seguridad por qué se producen problemas fuera del colon. Los científicos creen que estas complicaciones se pueden producir cuando el sistema inmunitario desencadena la inflamación en otras partes del cuerpo. Algunos de estos problemas desaparecen cuando se trata la colitis.

25 Pueden ser necesarios una exploración física completa y una serie de análisis para diagnosticar la colitis ulcerosa. Se pueden hacer análisis de sangre para comprobar la anemia, que podría indicar hemorragia en el colon o recto. Los análisis de sangre también pueden descubrir un recuento alto de leucocitos, que es un signo de inflamación en alguna parte del cuerpo. Mediante el análisis de una muestra de heces, el médico puede detectar hemorragia o infección en el colon o recto. El médico puede hacer una colonoscopia o sigmoidoscopia. Para cualquiera de las pruebas, el médico inserta un endoscopio, un tubo con luz, flexible, largo conectado a un ordenador o monitor de TV, en el ano para ver dentro del colon y el recto. El médico será capaz de ver cualquier inflamación, hemorragia o úlceras en la pared del colon. Durante la exploración, el médico puede hacer una biopsia, que implica tomar una muestra de tejido del revestimiento del colon para mirar con un microscopio. También puede ser necesario enema de bario para análisis por rayos X del colon. Este procedimiento implica llenar el colon con bario, una solución blanquecina. El bario se muestra blanco en la película de rayos X, permitiendo que el médico tenga una visión clara del colon, incluyendo cualesquiera úlceras y otras anomalías que pueda haber.

35 El tratamiento para la colitis ulcerosa depende de la gravedad de la enfermedad. La mayoría de la gente se trata con medicación. En casos graves, un paciente puede necesitar cirugía para eliminar el colon enfermo. La cirugía es la única cura para la colitis ulcerosa. Algunas personas cuyos síntomas son desencadenados por determinados alimentos, pueden controlar los síntomas evitando alimentos que alteran su intestino, como alimentos muy sazonados, frutas y verduras crudas o lactosa. Cada persona puede experimentar la colitis ulcerosa de forma diferente, de modo que el tratamiento se ajusta para cada individuo. Es importante el apoyo emocional y psicológico. Algunas personas tienen remisiones, periodos en los que desaparecen los síntomas, que duran meses o incluso años. Sin embargo, los síntomas de la mayoría de los pacientes finalmente reaparecen. Este patrón cambiante de la enfermedad significa que no siempre se puede decir cuando ha ayudado un tratamiento. Algunas personas con colitis ulcerosa pueden necesitar atención médica durante algún tiempo, con visitas periódicas al médico para controlar la afección.

#### O. Enfermedad de Crohn

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con enfermedad de Crohn. Otro trastorno para el que se ha intentado la inmunosupresión es la enfermedad de Crohn. Los síntomas de la enfermedad de Crohn incluyen inflamación intestinal y el desarrollo de estenosis intestinal y fistulas; a menudo la neuropatía acompaña a estos síntomas. Típicamente se prescriben fármacos antiinflamatorios, tales como los 5-aminosalicilatos (p. ej., mesalamina) o corticosteroides, pero no siempre son eficaces (revisado en Botoman et al., 1998). La inmunosupresión con ciclosporina a veces es beneficiosa para pacientes resistentes a o intolerantes a los corticosteroides (Brynskov et al., 1989).

55 Los esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico y tratamiento contra la enfermedad de Crohn se han centrado en la función central de las citoquinas (Schreiber, 1998; van Hogezaand y Verspaget, 1998). Las citoquinas son proteínas o factores secretados pequeños (5 a 20 kD) que tienen efectos en las interacciones de célula a célula, comunicación intercelular o el comportamiento de otras células. Las citoquinas son producidas por linfocitos, en especial linfocitos T<sub>H1</sub> y T<sub>H2</sub>, monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales y fibroblastos (revisado en Rogler y Andus, 1998; Galley y Webster, 1996). Algunas citoquinas son proinflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1( $\alpha$  y  $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-12, o factor inhibidor de leucemia [LIF]); otras son antiinflamatorias (p. ej., antagonista del

receptor de IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 y TGF- $\beta$ ). Sin embargo, puede haber solapamiento y redundancia funcional en sus efectos bajo determinadas condiciones inflamatorias.

En casos activos de la enfermedad de Crohn, son secretadas concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  e IL-6 en la circulación sanguínea, y TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 son producidos en exceso localmente por las células de la mucosa (véase antes; Funakoshi et al., 1998). Estas citoquinas pueden tener efectos de gran alcance en sistemas fisiológicos que incluyen el desarrollo de huesos, hematopoyesis y función hepática, tiroidea y neuropsiquiátrica. También se ha observado un desequilibrio de la relación de IL-1 $\beta$ /IL-1ra, en favor de la IL-1 $\beta$  proinflamatoria, en pacientes con enfermedad de Crohn (Rogler y Andus, 1998; Saiki et al., 1998; Dionne et al., 1998; pero véase Kuboyama, 1998). Un estudio sugería que los perfiles de citoquinas en muestras de heces podrían ser una herramienta de diagnóstico útil para la enfermedad de Crohn (Saiki et al., 1998).

Los tratamientos que se han propuesto para la enfermedad de Crohn incluyen el uso de diferentes antagonistas de citoquinas (p. ej., IL-1ra), inhibidores (p. ej., enzima convertidora de IL-1 $\beta$  y antioxidantes) y anticuerpos anticitoquinas (Rogler y Andus, 1998; van Hogezaand y Verspaget, 1998; Reimund et al., 1998; Lugerling et al., 1998; McAlindon et al., 1998). En particular, se han probado anticuerpos monoclonales contra el TNF- $\alpha$ , con algún éxito en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (Targan et al., 1997; Stack et al., 1997; van Dullemen et al., 1995). Estos compuestos se pueden usar en terapia de combinación con compuestos de la presente descripción.

Otro planteamiento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn se ha centrado en la erradicación, al menos parcialmente, de la comunidad bacteriana que puede desencadenar la respuesta inflamatoria, y sustituirla por una comunidad no patógena. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.599.795 describe un método para prevenir y tratar la enfermedad de Crohn en pacientes humanos. Su método se dirigía a esterilizar el tracto intestinal con al menos un antibiótico y al menos un agente antifúngico para matar la flora existente y sustituirla por diferentes bacterias seleccionadas, bien caracterizadas de personas normales. Borody enseñaba un método para tratar la enfermedad de Crohn mediante la eliminación al menos parcial de la microflora intestinal existente mediante lavado y sustitución por una nueva comunidad bacteriana introducida por inóculo fecal de un donante humano cribado de la enfermedad o por una composición que comprendía especies de *Bacteroides* y *Escherichia coli*. (Patente de EE.UU. 5.443.826).

#### P. Lupus eritematoso sistémico

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con LES. Tampoco se conoce la causa de enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmunitaria caracterizada por la deposición en tejidos de autoanticuerpos y complejos inmunitarios que conducen a la lesión del tejido (Kotzin, 1996). A diferencia de enfermedades autoinmunitarias como la EM y diabetes mellitus tipo 1, la LES implica potencialmente múltiples sistemas de órganos directamente, y sus manifestaciones clínicas son diversas y variables (revisado por Kotzin y O'Dell, 1995). Por ejemplo, algunos pacientes pueden mostrar erupciones cutáneas y dolor articular principalmente, muestran remisiones espontáneas y requieren poca medicación. En el otro extremo del espectro están los pacientes que muestran implicación renal grave y progresiva que requiere terapia con altas dosis de esteroides y fármacos citotóxicos tales como la ciclofosfamida (Kotzin, 1996).

La característica serológica de la LES y la prueba de diagnóstico principal disponible, son los niveles elevados en el suero de anticuerpos IgG contra constituyentes del núcleo celular, tales como ADN bicatenario (ADNbc), ADN monocatenario (ADNmc) y cromatina. Entre estos anticuerpos, los anticuerpos IgG anti-ADNbc tienen una función principal en el desarrollo de la glomerulonefritis lúpica (GN) (Hahn y Tsao, 1993; Ohnishi et al., 1994). La glomerulonefritis es una afección grave en la que las paredes capilares de los glomérulos que purifican la sangre en el riñón se vuelven gruesos por acumulaciones en el lado epitelial de las membranas basales glomerulares. La enfermedad a menudo es crónica y progresiva y puede conducir a la insuficiencia renal final.

#### Q. Síndrome del intestino irritable

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). El SII es un trastorno funcional caracterizado por dolor abdominal y hábitos intestinales alterados. El síndrome puede empezar en la adolescencia y puede estar asociado con incapacidad significativa. Este síndrome no es un trastorno homogéneo. Más bien se han descrito subtipos de SII basándose en el síntoma predominante de diarrea, estreñimiento o dolor. En ausencia de síntomas de "alarma", tales como fiebre, pérdida de peso y hemorragia gastrointestinal, se necesita un tratamiento limitado. Una vez que se ha hecho un diagnóstico de SII, un planteamiento de tratamiento integrado puede reducir eficazmente la gravedad de los síntomas. El SII es un trastorno común, aunque las tasas de prevalencia han variado. En general, el SII afecta a aproximadamente 15% de los adultos en EE.UU. y ocurre con una frecuencia aproximadamente tres veces mayor en mujeres que en hombres (Jailwala et al., 2000).

El SII da cuenta de entre 2,4 millones y 3,5 millones de visitas al médico cada año. No solo es la afección vista más habitualmente por los gastroenterólogos sino que también es una de las afecciones gastrointestinales más comunes vistas por los médicos de atención primaria (Everhart et al., 1991; Sandler, 1990).

El SII también es un trastorno costoso. Comparado con personas que no tienen síntomas intestinales, las personas con SII faltan tres veces más días de trabajo y son más propensos a informar que están demasiado enfermos para trabajar (Drossman et al., 1993; Drossman et al., 1997). Además, los que tienen SII tienen cientos de dólares más de gastos en cargos médicos que las personas sin trastornos intestinales (Talley et al., 1995).

5 No hay anomalías específicas que expliquen las exacerbaciones y remisiones del dolor abdominal y hábitos intestinales alterados experimentados por pacientes con SII. La teoría evolutiva del SII sugiere desregulación en múltiples niveles del eje cerebro-intestino. Dismotilidad, hipersensibilidad visceral, modulación anormal del sistema nervioso central (SNC) e infección, se han implicado todos. Además, los factores psicosociales tienen una función modificadora importante. La motilidad intestinal anómala se ha considerado durante mucho tiempo un factor en la patogénesis del SII. Se ha mostrado que el tiempo de tránsito a través del intestino delgado después de una comida es más corto en pacientes con SII con diarrea predominante que en paciente que tienen el subtipo con estreñimiento dominante o dolor dominante (Cann et al., 1983).

10 En estudios del intestino delgado durante el ayuno, se ha descrito la presencia tanto de contracciones agrupadas discretas como de contracciones propagadas prolongadas, en pacientes con SII (Kellow y Phillips, 1987). También experimentan dolor con contracciones irregulares con más frecuencia que las personas sanas (Kellow y Phillips, 1987; Horwitz y Fisher, 2001)

15 Estos hallazgos en la motilidad no explican el complejo síntoma completo en los pacientes con SII; de hecho, la mayoría de estos pacientes no tienen anomalías demostrables (Rothstein, 2000). Los pacientes con SII tienen mayor sensibilidad al dolor visceral. Los estudios que implican distensión con balón del colon rectosigmoide han mostrado que los pacientes con SII experimentan dolor e hinchamiento con presiones y volúmenes mucho menores que los sujetos de control (Whitehead et al., 1990). Estos pacientes mantienen la percepción normal de estímulos somáticos.

20 Se han propuesto múltiples teorías para explicar este fenómeno. Por ejemplo, los receptores viscerales pueden tener mayor sensibilidad en respuesta a la distensión o contenido intraluminal. Las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal pueden tener mayor excitabilidad. Además, puede estar implicada la alteración del procesamiento de sensaciones en el SNC (Drossman et al., 1997). Los estudios de imágenes de resonancia magnética funcional han mostrado recientemente que comparado con los sujetos de control, los pacientes con SII tienen mayor activación de la corteza cingulada anterior, un centro de dolor importante, en respuesta a un estímulo rectal doloroso (Mertz et al., 2000).

25 Cada vez más evidencias sugieren una relación entre la enteritis infecciosa y el posterior desarrollo del SII. Las citoquinas inflamatorias pueden tener una función. En un estudio de pacientes con antecedentes de gastroenteritis bacteriana confirmada (Neal et al., 1997), un 25% informó de alteración persistente de los hábitos intestinales. La persistencia de los síntomas puede deberse al estrés psicológico en el momento de la infección aguda (Gwee et al., 1999).

30 Datos recientes sugieren que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado puede tener una función en los síntomas de SII. En un estudio (Pimentel et al., 2000), 157 (78%) de 202 pacientes con SII examinados en la prueba de hidrógeno espirado tuvieron resultados de la prueba que eran positivos para el sobrecrecimiento bacteriano. De los 47 sujetos a los que se realizó pruebas de seguimiento, 25 (53%) informaron de mejora en los síntomas (es decir, dolor abdominal y diarrea) con el tratamiento con antibióticos.

35 El SII se puede presentar con una variedad de síntomas. Sin embargo, el dolor abdominal y los hábitos intestinales alterados siguen siendo las características principales. La incomodidad abdominal a menudo se describe como de tipo calambre y situada en el cuadrante inferior izquierdo, aunque la gravedad y la situación pueden diferir mucho. Los pacientes pueden referir diarrea, estreñimiento o episodios que alternan de diarrea y estreñimiento. Los síntomas diarreicos típicamente se describen como heces sueltas de pequeño volumen, y las heces a veces van acompañadas de descarga de mucosa. Los pacientes también pueden referir hinchamiento, urgencia fecal, evacuación incompleta y distensión abdominal. También pueden estar presentes síntomas gastrointestinales superiores, tales como reflujo gastroesofágico, dispepsia o náuseas (Lynn y Friedman, 1993).

40 La persistencia de los síntomas no es una indicación para pruebas adicionales; es una característica del SII y es por sí mismo un síntoma esperado del síndrome. Está indicada una evaluación del diagnóstico más extensa en pacientes cuyos síntomas empeoran o cambian. Las indicaciones para pruebas adicionales también incluyen la presencia de síntomas de alarma, inicio de los síntomas después de los 50 años, y un antecedente familiar de cáncer de colon. Las pruebas pueden incluir colonoscopia, tomografía computarizada del abdomen y pelvis, y estudios de bario del intestino delgado y grueso.

#### R. Síndrome de Sjögren

45 Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con SS. El síndrome de Sjögren primario (SS) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, de progresión lenta, crónica, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad (relación de mujeres a hombres 9:1), aunque se puede ver en todas las edades incluyendo la infancia (Jonsson et al., 2002): Se caracteriza por infiltración linfocítica y destrucción de las glándulas exocrinas, que son infiltradas por células mononucleares que incluyen linfocitos CD4+, CD8+ y

linfocitos B (Jonsson et al., 2002). Además, se ven manifestaciones extraglandulares (sistémicas) en una tercera parte de los pacientes (Jonsson et al., 2001).

La infiltración linfocítica glandular es una característica progresiva (Jonsson et al., 1993), que cuando es de gran extensión puede reemplazar partes grandes de los órganos. Es interesante que los infiltrados glandulares en algunos pacientes se parecen mucho a microestructuras linfoides ectópicas en las glándulas salivales (indicadas como centros germinales ectópicos) (Salomonsson et al., 2002; Xanthou et al., 2001). En el SS, los GC se definen como agregados de linfocitos T y B de células que proliferan con una red de células dendríticas foliculares y células endoteliales activadas. Estas estructuras de tipo GC formadas dentro del tejido diana también reflejan propiedades funcionales con producción de anticuerpos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) (Salomonsson y Jonsson, 2003).

En otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, tales como la AR, se han identificado factores críticos para los GC ectópicos. Se mostró que los tejidos sinoviales reumatoides con GC producían quimioquinas CXCL13, CCL21 y linfotoxina (LT)- $\beta$  (detectados en el centro folicular y linfocitos B de la zona del manto). El análisis de regresión multivariante de estos analitos identificó CXCL13 y LT- $\beta$  como las citoquinas únicas que predecían los GC en la sinovitis reumatoide (Weyand y Goronzy, 2003). Recientemente, se ha mostrado que CXCL13 y CXCR5 en glándulas salivales tienen una función esencial en el proceso inflamatorio reclutando linfocitos B y T, contribuyendo, por lo tanto, a la neogénesis linfoide y formación de GC ectópico (Salomonsson et al., 2002).

#### S. Psoriasis

Los compuestos y métodos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes con psoriasis. La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel con descamación e inflamación que afecta de 2 a 2,6 por ciento de la población de Estados Unidos, o entre 5,8 y 7,5 millones de personas. Aunque la enfermedad se encuentra en todos los grupos de edad, afecta principalmente a adultos. Aparece por igual en hombres y mujeres. La psoriasis se produce cuando las células de la piel suben rápidamente desde su origen debajo de la superficie de la piel y se acumulan en la superficie antes de que hayan tenido la oportunidad de madurar. Normalmente este movimiento (llamado también renovación) tarda aproximadamente un mes, pero en la psoriasis puede producirse en solo unos días. En su forma típica, la psoriasis produce parches de piel gruesa, roja (inflamada) cubiertos de escamas plateadas. Estos parches, que a veces se denominan placas, normalmente pican o se sienten doloridos. Se encuentran con más frecuencia en codos, rodillas, otras partes de las piernas, cuero cabelludo, región lumbar, cara, palmas y plantas de los pies, pero se pueden encontrar en la piel en cualquier parte del cuerpo. La enfermedad también puede afectar a las uñas de los dedos y uñas de los pies, y tejidos blandos de los genitales y dentro de la boca. Mientras que no es poco frecuente que la piel de alrededor de las articulaciones afectadas se agriete, aproximadamente 1 millón de personas con psoriasis experimentan inflamación en las articulaciones que producen síntomas de artritis. Esta afección se llama artritis psoriásica.

La psoriasis es un trastorno de la piel dirigido por el sistema inmunitario, que implica en especial un tipo de leucocitos llamados linfocitos T. Normalmente, los linfocitos T ayudan a proteger el cuerpo contra infecciones y enfermedades. En el caso de la psoriasis, los linfocitos T entran en acción por error y se vuelven tan activados que pueden desencadenar otras respuestas inmunitarias, que conducen a la inflamación y a la renovación rápida de las células de la piel. En aproximadamente una tercera parte de los casos, hay un antecedente familiar de psoriasis. Los investigadores han estudiado un gran número de familias afectadas por psoriasis y han identificado genes asociados con la enfermedad. Las personas con psoriasis pueden notar que hay momentos en los que la piel empeora, y después mejora. Las condiciones que pueden causar exacerbaciones incluyen infecciones, estrés y cambios en el tiempo que secan la piel. Algunos medicamentos, que incluyen litio y bloqueadores beta, que se prescriben para hipertensión arterial, también pueden desencadenar un brote o empeoramiento de la enfermedad.

#### T. Enfermedades infecciosas

Los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen infecciones víricas y bacterianas. Como se ha indicado antes, dichas infecciones pueden estar asociadas con respuestas inflamatorias localizadas graves o sistémicas. Por ejemplo, la gripe puede causar inflamación grave del pulmón y la infección bacteriana puede causar la respuesta hiperinflamatoria sistémica, que incluye la producción excesiva de múltiples citoquinas inflamatorias, que es una característica de la septicemia. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para inhibir directamente la multiplicación de patógenos víricos. Estudios previos han demostrado que compuestos relacionados tales como CDDO pueden inhibir la multiplicación del VIH en macrófagos (Vazquez et al., *J. Virol.* 2005 Apr; 79(7):4479-91). Otros estudios han indicado que la inhibición de la señalización de NF-kappa B puede inhibir la multiplicación del virus influenza, y que las prostaglandinas ciclopentanonas pueden inhibir la multiplicación vírica (p. ej., Mazur et al., 2007; Pica et al., 2000).

#### V. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de la presente descripción se pueden administrar por una variedad de métodos, p. ej., por vía oral o por inyección (p. ej., subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Dependiendo de la vía de administración, los compuestos activos se pueden recubrir con un material para proteger el compuesto de la acción de ácido y otras

condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. También se pueden administrar por perfusión/infusión continua en el sitio de la enfermedad o herida.

5 Para administrar el compuesto terapéutico por una vía distinta de la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo adecuado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y acuosas tamponadas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite, así como liposomas convencionales (Strejan et al., 1984).

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

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de administrar por inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar conservada frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

20 Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar por incorporación del compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes citados antes, según sea necesario. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los citados antes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado con vacío y liofilización que da un polvo del principio activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado, a partir de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

30 El compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes también se pueden encerrar en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, prensado en comprimidos, o incorporado directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos para ingerir, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones, por supuesto, puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

35 Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma farmacéutica unitaria para la facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias de la invención vienen dadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

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

45 Los compuestos activos se administran como una dosis terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" preferiblemente reduce la cantidad de síntomas de la afección en el paciente infectado en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y todavía más preferiblemente en al menos aproximadamente 80% con respecto a los sujetos no tratados. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede predecir la

eficacia en el tratamiento de enfermedades en seres humanos, tal como los sistemas modelos mostrados en los ejemplos y dibujos.

La cantidad de dosis real de un compuesto de la presente descripción, o composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrado a un sujeto, se puede determinar por factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se va a tratar, intervenciones terapéuticas previas o simultáneas, idiopatía del sujeto y la vía de administración. Estos factores los puede determinar un experto. El profesional responsable de la administración típicamente determinará la concentración del o de los ingredientes activos en una composición y la o las dosis adecuadas para el sujeto individual. La dosis la puede ajustar el médico individual en caso de cualquier complicación.

Una cantidad eficaz típicamente variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones diarias de dosis, durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y los factores descritos anteriormente). Otros intervalos de dosis adecuados incluyen de 1 mg a 10000 mg al día, de 100 mg a 10000 mg al día, de 500 mg a 10000 mg al día, y de 500 mg a 1000 mg al día. En algunas realizaciones particulares, la cantidad es menor de 10.000 mg al día, con un intervalo de 750 mg a 9000 mg al día.

La cantidad eficaz puede ser menor de 1 mg/kg/día, menor de 500 mg/kg/día, menor de 250 mg/kg/día, menor de 100 mg/kg/día, menor de 50 mg/kg/día, menor de 25 mg/kg/día o menor de 10 mg/kg/día. Alternativamente puede estar en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día. Por ejemplo, en relación con el tratamiento de pacientes diabéticos, la dosis unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa en la sangre en al menos 40% comparado con un sujeto no tratado. En otra realización, la dosis unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en la sangre a un nivel que es  $\pm$  10% del nivel de glucosa en la sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis puede comprender también de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivado de estos. En ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de las cifras citadas en la presente memoria, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, de aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., basándose en las cifras descritas antes.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1% de un compuesto de la presente descripción. En otras realizaciones, el compuesto de la presente descripción puede comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo derivable del mismo.

Están contempladas dosis individuales o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para el suministro de múltiples dosis los puede determinar el experto en la técnica, usando solamente experimentación rutinaria. Como un ejemplo, se puede administrar a los sujetos dos dosis diarias en intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez al día.

El o los agentes se pueden administrar en un programa establecido. Como se usa en la presente memoria un programa establecido se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El programa establecido puede abarcar periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en duración, siempre que el programa esté predeterminado. Por ejemplo, el programa establecido puede implicar la administración dos veces al día, diaria, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente o cualquier número de días o semanas entre los mismos. Alternativamente, el programa establecido predeterminado puede implicar la administración dos veces al día durante la primera semana, seguido de una vez al día durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención proporciona que el o los agentes se pueden tomar por vía oral y que el momento de la toma sea o no dependiente de la ingestión de alimento. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar cada mañana y/o cada tarde, independientemente de cuando haya comido o vaya a comer el sujeto.

## VI. Terapia de combinación

Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en terapias de combinación. La terapia de combinación eficaz se puede lograr con una sola composición o formulación

farmacológica que incluye ambos agentes, o dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye el derivado de ácido oleanólico de acuerdo con los métodos de esta invención, y el otro incluye el o los segundos agentes. Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir el tratamiento con el otro agente en intervalos que van desde minutos a meses.

- 5 Se pueden usar diferentes combinaciones, tales como cuando un compuesto de la presente descripción es "A" y "B" representa un agente secundario, los ejemplos no limitantes de estas se describen a continuación:

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

La administración de los compuestos de la presente descripción a un paciente seguirá protocolos generales para la administración de productos farmacéuticos, teniendo en cuenta la toxicidad, si tiene, del fármaco. Se espera que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario.

- 10 Los interferones beta pueden ser agentes secundarios adecuados. Estos son medicamentos derivados de citoquinas humanas que ayudan a regular el sistema inmunitario. Incluyen interferón  $\beta$ -1b e interferón  $\beta$ -1a. El betaserón ha sido aprobado por la FDA para las formas recidivantes de EM progresiva secundaria. Además, la FDA ha aprobado el uso de varios interferones  $\beta$  como tratamientos para personas que han experimentado un solo ataque que sugiere esclerosis múltiple, y que pueden estar en riesgo de futuros ataques y que desarrollan EM definida. Por ejemplo, se puede sugerir riesgo de EM cuando una MRI cerebral muestra lesiones que predicen un riesgo alto de conversión en EM definida.

15 El acetato de glatiramer es otro ejemplo de un agente secundario que se puede usar en un tratamiento de combinación. El glatiramer se usa actualmente para tratar la EM con recaída-remisión. Esta hecho de cuatro aminoácidos que se encuentran en la mielina. Se ha descrito que este fármaco estimula los linfocitos T en el sistema inmunitario corporal para cambiar de agentes proinflamatorios dañinos a agentes antiinflamatorios beneficiosos que funcionan para reducir la inflamación en sitios de lesión.

20 Otro agente secundario potencial es la mitoxantrona, un fármaco quimioterapéutico usado para muchos cánceres. Este fármaco también está aprobado por la FDA para el tratamiento de formas agresivas de EM con recaída-remisión, así como algunas formas de EM progresiva. Se da por vía intravenosa, típicamente cada tres meses. Esta medicación es eficaz, pero está limitada por la toxicidad cardíaca. Novantrone ha sido aprobado por la FDA para la EM progresiva secundaria, progresiva recidivante y con recaída-remisión que empeora.

25 Otro agente secundario potencial es natalizumab. En general, el natalizumab funciona bloqueando la unión de células inmunitarias a vasos sanguíneos cerebrales, lo cual es una etapa necesaria para que las células inmunitarias crucen al cerebro, reduciendo así la acción inflamatoria de las células inmunitarias en las neuronas del cerebro. Se ha mostrado que natalizumab reduce significativamente la frecuencia de ataques en personas con EM recidivante.

30 En el caso de la EM con recaída-remisión, se puede dar a los pacientes corticosteroides intravenosos, tales como metilprednisolona, como un agente secundario, para terminar el ataque más pronto y dejar menos deficiencias duraderas.

35 Otros fármacos comunes para la EM que se pueden usar en combinación con los derivados de ácido oleanólico, incluyen fármacos inmunosupresores tales como azatioprina, cladribina y ciclofosfamida.

40 Está contemplado que se pueden usar otros agentes antiinflamatorios junto con los tratamientos de la presente invención. Se pueden usar otros inhibidores de COX que incluyen ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclufenámico y ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofen, indoprofeno, ácido tiaprofánico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepirac, clopinac, indometacina y sulindaco) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, e isoxicam). Véase también la patente de EE.UU. n° 6.025.393.

45 También se pueden usar agentes de bloqueo del receptor de histamina H2 junto con los compuestos de la presente invención, que incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

50 Está contemplado el tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa tales como tacrina, donepizilo, metrifonato y rivastigmina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, junto con los compuestos de la presente descripción. Se pueden desarrollar otros inhibidores de acetilcolinesterasa que se pueden usar una vez aprobados, que incluyen rivastigmina y metrifonato. Los inhibidores de acetilcolinesterasa aumentan la cantidad del neurotransmisor acetilcolina en el terminal nervioso disminuyendo su descomposición por la enzima colinesterasa.



Se pueden usar inhibidores de la MAO-B tales como la selegilina junto con los compuestos de la presente invención. La selegilina se usa para la enfermedad de Parkinson e inhibe de forma irreversible la monoaminoxidasa de tipo B (MAO-B). La monoaminoxidasa es una enzima que inactiva los neurotransmisores tipo monoamina norepinefrina, serotonina y dopamina.

- 5 Se pueden usar los complementos dietéticos y nutricionales con beneficios descritos para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y todas las demás enfermedades en cuya patogénesis se cree que está implicada la producción excesiva de bien el óxido nítrico (NO) o prostaglandinas, tales como acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de onagra, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, o una combinación de varios  
10 antioxidantes, junto con los compuestos de la presente invención.

- Para el tratamiento o prevención del cáncer, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: radiación, agentes quimioterapéuticos (p. ej., agentes citotóxicos tales como antraciclinas, vincristina, vinblastina, agentes que se dirigen a los microtúbulos tales como paclitaxel y docetaxel, 5-FU y agentes relacionados, cisplatino y otros compuestos que contienen platino, irinotecán y topotecán, gemcitabina, temozolomida, etc.), terapias dirigidas, (p. ej., imatinib, bortezumib, bevacizumab, rituximab), o terapias con vacunas  
15 diseñadas para promover una respuesta inmunitaria potenciada que se dirige a células de cáncer.

- Para el tratamiento o prevención de la enfermedad autoinmunitaria, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más de los siguientes: corticosteroides, metotrexato, anticuerpos anti-TNF, otras terapias con proteínas que se dirigen al TNF y AINES. Para el tratamiento de prevención de enfermedades cardiovasculares, los  
20 compuestos de la invención se pueden combinar con terapias anti-trombóticas, terapias anticolesterol tales como estatinas (p. ej., atorvastatina), e intervenciones quirúrgicas tales como colocación de endoprótesis vascular o injerto de derivación de arteria coronaria. Para el tratamiento de la osteoporosis, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes anti-resorción tales como bisfosfonatos o terapias anabólicas tales como teriparatida u hormona paratiroidea. Para el tratamiento de afecciones neuropsiquiátricas, los compuestos de la invención se  
25 pueden combinar con antidepresivos (p. ej., imipramina o SSRI tales como fluoxetina), agentes antipsicóticos (p. ej., olanzapina, sectindol, risperidona), estabilizantes del estado de ánimo (p. ej., litio, valproato semisódico), u otros agentes convencionales tales como agentes ansiolíticos. Para el tratamiento de trastornos neurológicos, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes anticonvulsivos (p. ej., valproato sódico, gabapentina, fenitoina, carbamazepina, y topiramato), agentes anti-trombóticos (p. ej., activador del plasminógeno tisular), o analgésicos (p. ej., opiáceos, bloqueadores de canales de sodio y otros agentes anticonceptivos).  
30

- Para el tratamiento de trastornos que implican el estrés oxidativo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con tetrahidrobiopterina (BH4) o compuestos relacionados. BH4 es un cofactor para las formas constitutivas de la óxido nítrico sintasa, y se puede disminuir por reacciones con peroxinitrito. El peroxinitrito se  
35 forma por la reacción del óxido nítrico y superóxido. Por lo tanto, en condiciones de estrés oxidativo, niveles excesivos de superóxido pueden reducir los niveles beneficiosos normales de óxido nítrico convirtiendo el NO en peroxinitrito. La disminución resultante de BH4 por reacción con peroxinitrito da como resultado el "desacoplamiento" de las óxido nítrico sintasas de modo que forman superóxido en lugar de NO. Esto se añade al exceso de suministro de superóxido y prolonga la disminución de NO. La adición de BH4 exógeno puede invertir este fenómeno de desacoplamiento, restableciendo la producción de NO y reduciendo el nivel de estrés oxidativo en los tejidos. Se  
40 espera que este mecanismo complemente las acciones de compuestos de la invención, que reducen el estrés oxidativo por otros medios, como se ha descrito antes y a lo largo de esta invención.

## VII. Ejemplos

Cualquiera de los siguientes ejemplos que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, se describe simplemente con fines ilustrativos y no se pretende poner en duda el alcance de las reivindicaciones.

### 45 Ejemplo 1 - Métodos y materiales

Producción de óxido nítrico y viabilidad celular. Macrófagos RAW264.7 se trataron previamente con DMSO o fármacos durante 2 horas, y después se trataron con IFN $\gamma$  recombinante de ratón (Sigma) durante 24 horas. La concentración de NO en el medio se determinó usando el sistema reactivo Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando el reactivo WST-1 (Roche).

- 50 Fosforilación de STAT3. Células HeLa se trataron con los compuestos y concentraciones indicados durante 6 horas y posteriormente se estimularon con IL-6 recombinante humana 20 ng/ml (R&D Systems) durante 15 minutos. Los lisatos se inmunotransfirieron con anticuerpos contra STAT3 fosforilado o total (Cell Signaling).

- Activación de NF- $\kappa$ B. Células HeLa se transfectaron con plásmidos indicadores de pNF- $\kappa$ B-Luc (inducible, Stratagene) y pRL-TK (constitutivo, Promega). Veinticuatro horas más tarde las células se pretrataron con los  
55 compuestos indicados durante 2 horas. El DMSO servía como vehículo. Después del pretratamiento, las células se estimularon con TNF $\alpha$  recombinante humano 20 ng/ml (BD Biosciences) durante 3 horas. La actividad descrita se midió usando el sistema indicador de luciferasa DualGlo (Promega) y la actividad de luciferasa de pNF- $\kappa$ B se normalizó respecto a la actividad de luciferasa de pRL-TK. Se muestra el número de veces de inducción de la

actividad de luciferasa media con respecto a las muestras no estimuladas (-TNF $\alpha$ ). Las barras de error representan la DE de la media de 6 muestras.

Degradación de I $\kappa$ B $\alpha$ . Las células HeLa se trataron con los compuestos y concentraciones indicadas durante 6 horas y posteriormente se estimularon con TNF $\alpha$  20 ng/ml durante 15 minutos. Los lisatos se transfirieron con anticuerpos contra I $\kappa$ B $\alpha$  (Santa Cruz) y actina (Chemicon).

5

Transferencia Western de inducción de COX-2. Células RAW264.7 se pretrataron durante 2 horas con los compuestos indicados y posteriormente se estimularon con IFN $\gamma$  10 ng/ml durante 24 horas adicionales. Los niveles de proteína COX-2 se ensayaron por inmunotransferencia usando un anticuerpo de Santa Cruz. La actina se usó como un control de carga.

10 Inducción de genes diana Nrf2. Células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos y concentraciones indicados durante 16 horas. Los niveles de ARNm de la cadena pesada de HO-1, tioredoxina reductasa-1 (TrxR1),  $\gamma$ -glutamilcisteína sintetasa ( $\gamma$ -GCS), y ferritina se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron con respecto a una muestra tratada con DMSO experimentada en paralelo. Los valores son medias de pocillos por duplicado. Las secuencias de cebadores son las siguientes.

15 HO-1 directo: TCCGATGGGTCCTTACTC (SEQ ID NO: 1),

HO-1 inverso: TAGGCTCCTTCCTCCTTTCC (SEQ ID NO: 2),

TrxR1 directo: GCAGCACTGAGTGGTCAAAA (SEQ ID NO: 3),

TrxR1 inverso: GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO: 4),

$\gamma$ -GCS directo: GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO: 5),

20  $\gamma$ -GCS inverso: ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO: 6),

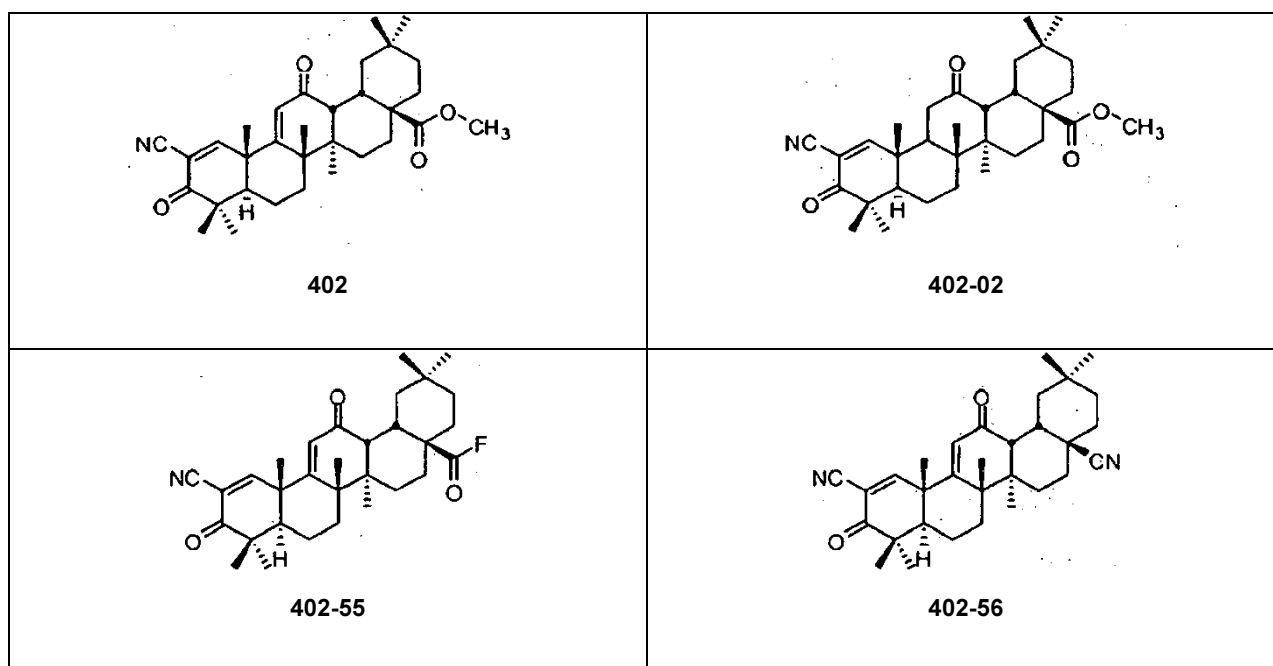
Ferritina HC directo: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO: 7),

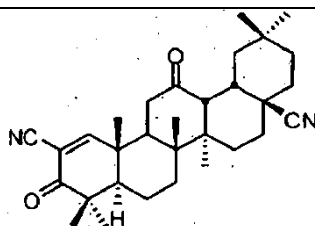
Ferritina HC inverso: TAAAGGAAACCCCAACATGC (SEQ ID NO: 8),

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

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

25 Compuestos de comparación. En algunos de los experimentos, (p. ej., figura 5), algunos compuestos de esta invención se compararon con otros compuestos, tales como los mostrados aquí:





402-57

Los compuestos 402 y 402-56 se pueden preparar de acuerdo con los métodos enseñados por Honda et al. (1998), Honda et al. (2000b), Honda et al. (2002), Yates et al. (2007), patente de EE.UU. 6.974.801, solicitud provisional de EE.UU. nº 61/046.332, 61/046.342, 61/046.352, 61/046.363, 61/111.333, y 61/111.269. También se describe la síntesis de otros compuestos en las siguientes solicitudes separadas presentadas simultáneamente con la presente:

5 solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian y Melean Visnick, titulada "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use," presentada el 20 de abril, 2009; solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring," presentada el 20 de abril, 2009; solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Xin Jiang y Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17," presentada el 20 de abril, 2009; solicitud de patente de EE.UU. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid," presentada el 20 de abril, 2009.

15 Determinación de la solubilidad acuosa. Se usó el siguiente procedimiento para obtener los resultados de la solubilidad acuosa resumidos en el ejemplo 4. Etapa 1. Determinación de las longitudes de onda UV/Vis óptimas y generación de curvas patrón para un compuesto de interés:

(1) Para ocho curvas de calibración patrón (una placa), preparar 34 ml de tampón universal:acetonitrilo 50:50 (v:v) en un tubo de 50 ml.

20 (2) Usando una pipeta de multicanales, dispensar (en µl) el tampón:acetonitrilo en una placa de pocillos profundos como sigue:

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

(3) Usando una pipeta de multicanales, dispensar DMSO en la misma placa como sigue:

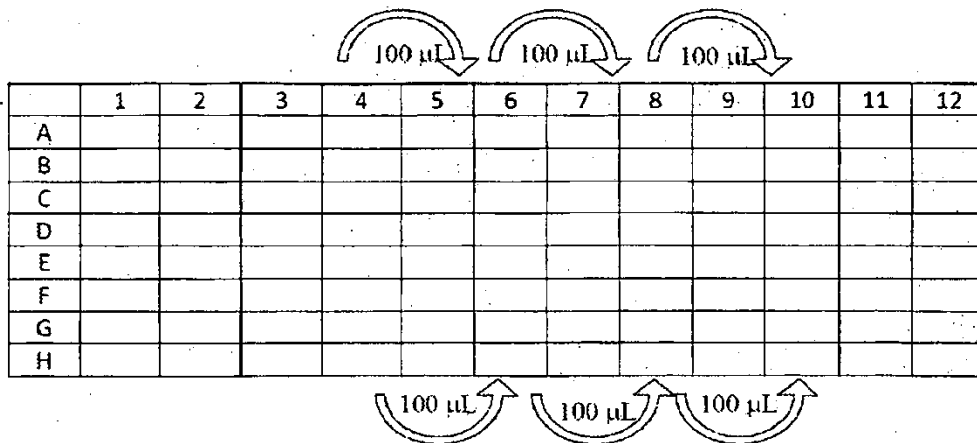
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D			12 µl	12 µl	15 µl	15 µl	15 µl	15 µl	15 µl	15 µl	15 µl	15 µl

E													
F													
G													
H													

(4) Añadir el compuesto 10 mM en DMSO en las placas como sigue:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 $\mu$ l comp. 1	15 $\mu$ l comp. 1	8 $\mu$ l comp. 1	8 $\mu$ l comp. 1								
B	15 $\mu$ l comp. 2	15 $\mu$ l comp. 2	8 $\mu$ l comp. 2	8 $\mu$ l comp. 2								
C	15 $\mu$ l comp. 3	15 $\mu$ l comp. 3	8 $\mu$ l comp. 3	8 $\mu$ l comp. 3								
D	15 $\mu$ l comp. 4	15 $\mu$ l comp. 4	8 $\mu$ l comp. 4	8 $\mu$ l comp. 4								
E	15 $\mu$ l comp. 5	15 $\mu$ l comp. 5	8 $\mu$ l comp. 5	8 $\mu$ l comp. 5								
F	15 $\mu$ l comp. 6	15 $\mu$ l comp. 6	8 $\mu$ l comp. 6	8 $\mu$ l comp. 6								
G	15 $\mu$ l comp. 7	15 $\mu$ l comp. 7	8 $\mu$ l comp. 7	8 $\mu$ l comp. 7								
H	15 $\mu$ l comp. 8	15 $\mu$ l comp. 8	8 $\mu$ l comp. 8	8 $\mu$ l comp. 8								

5 (5) Mezclar las columnas 1 y 2 mediante pipeteo de cada una hacia arriba y abajo 10 veces. Mezclar las columnas 3 y 4 mediante pipeteo hacia arriba y abajo 10 veces. Hacer diluciones seriadas como sigue (pipetear hacia arriba y abajo 10 veces después de cada transferencia):



Obsérvese que las columnas 11 y 12 contienen solo DMSO y por lo tanto no debe transferirse compuesto a estos pocillos.

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

(7) Mezclar todos los pocillos mediante pipeteo hacia arriba y abajo 10 veces.

5 (8) Transferir 120  $\mu$ l de cada pocillo a una placa transparente al UV. Cubrir y agitar durante 3-5 minutos. Eliminar cualquier burbuja en los pocillos usando una pipeta.

(9) Leer de 220 nm a 500 nm en incrementos de 10 nm en un espectrofotómetro (p. ej., SpectraMax®).

Etapa 2. Procedimientos de ensayo de la solubilidad de los compuestos usando la placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

10 Consumibles: Placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen® n° MSSLBPC10

Placa de análisis UV-Star desechable de 96 pocillos Greiner®, VWR n° 655801

Placa de recolección de fondo en V de polipropileno, de 96 pocillos, Greiner® 96, VWR n° 651201

Tampón acuoso universal:

15 (a) Para preparar 500 ml de tampón universal, añadir lo siguiente: 250 ml de agua nanopura; 1,36 ml (45 mM) de etanolamina; 3,08 g (45 mM) de dihidrogenofosfato potásico; 2,21 g (45 mM) de acetato potásico; mezclar completamente.

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

(c) Filtrar para separar las partículas y reducir el crecimiento bacteriano.

(d) Almacenar a 4°C en la oscuridad.

20 Protocolo de solubilidad:

(a) Añadir 285  $\mu$ l de tampón acuoso universal a los pocillos deseados de la placa de filtración de solubilidad Millipore™ Multiscreen®.

(b) Añadir 15  $\mu$ l de compuesto 10 mM en DMSO a los pocillos adecuados. Añadir 15  $\mu$ l de DMSO al 100% solo a 6 pocillos de la placa de filtro para los blancos.

25 (c) Usando una pipeta multicanales, mezclar los pocillos mediante pipeteo hacia arriba y abajo 10 veces. Tener cuidado de no tocar los filtros en la placa con las puntas.

(d) Cubrir y agitar suavemente (200-300 rpm) durante 90 minutos a temperatura ambiente.

(e) Filtrar con vacío la solución acuosa de la placa de filtro de solubilidad Multiscreen® a una placa de polipropileno de fondo en V.

30 (f) Transferir 60  $\mu$ l del filtrado a una placa transparente al UV (Placa de análisis UV-Star Greiner®).

(g) Añadir 60  $\mu$ l de acetonitrilo a cada pocillo y mezclar pipeteando hacia arriba y abajo 10 veces.

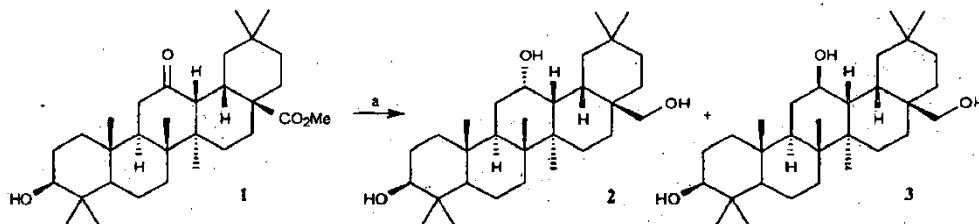
(h) Cubrir y agitar suavemente durante 3-5 minutos. Eliminar cualquier burbuja con una pipeta.

35 (i) Medir la absorbancia de cada pocillo en la placa en el espectrofotómetro (UV/vis) a la longitud de onda deseada. Para compuestos en una placa con diferentes picos de absorbancia, ajustar el espectrofotómetro para leer un espectro (p. ej., de 220 nm a 460 nm).

(j) Identificar la concentración usando la absorbancia medida para cada compuesto y la curva patrón predeterminada (véase la etapa 1).

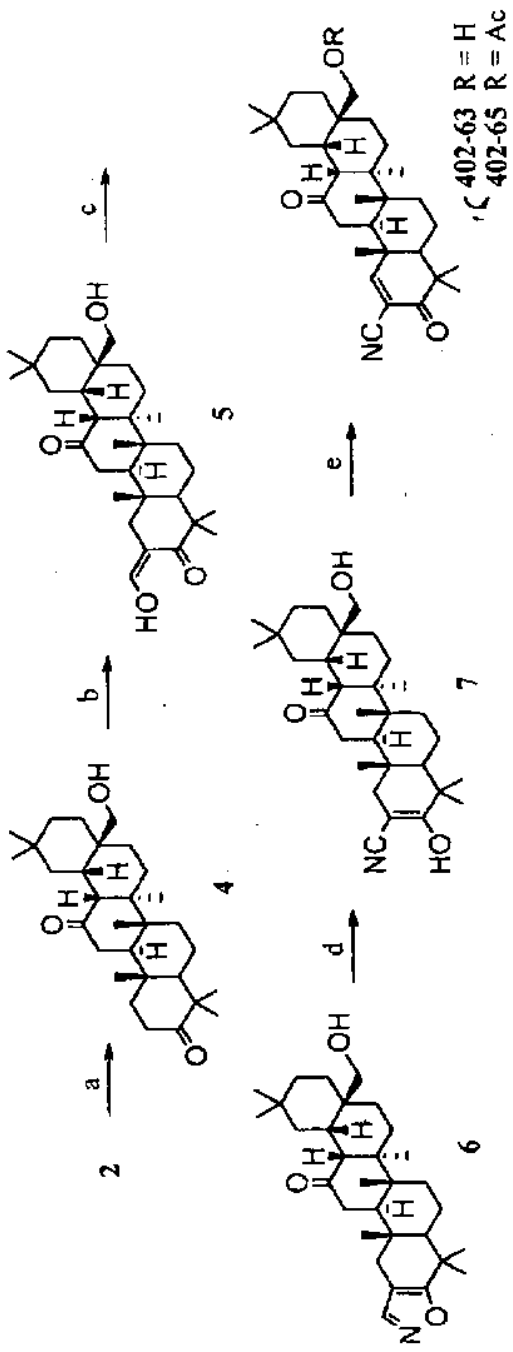
Ejemplo 2 - Síntesis de derivados del ácido oleanólico

Esquema 1:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 1 son: (a) LAH, t.a. a 65 °C, 1,5 h, 52% (compuesto 2) y 27% (compuesto 3). El compuesto 2 se transformó en el compuesto 402-63 en 5 etapas (esquema 2). El compuesto 2 se trató con lejía, oxidando selectivamente los dos alcoholes secundarios para dar el compuesto 4 con 83% de rendimiento. La formilación de 4 con formiato de etilo usando metóxido sódico como la base proporcionó el compuesto 5, que se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina en EtOH acuoso a 60°C para dar el isoxazol 6 con 76% de rendimiento (a partir del compuesto 4). La escisión del isoxazol en condiciones básicas dio la  $\alpha$ -cianocetona 7 con rendimiento cuantitativo como una mezcla de las formas de cetona y enol. El compuesto 7 se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, seguido de eliminación de HBr usando piridina como base, para dar el compuesto 402-63 con 79% de rendimiento. El tratamiento del alcohol 402-63 con Ac<sub>2</sub>O/piridina dio el compuesto 402-65 con 70% de rendimiento.

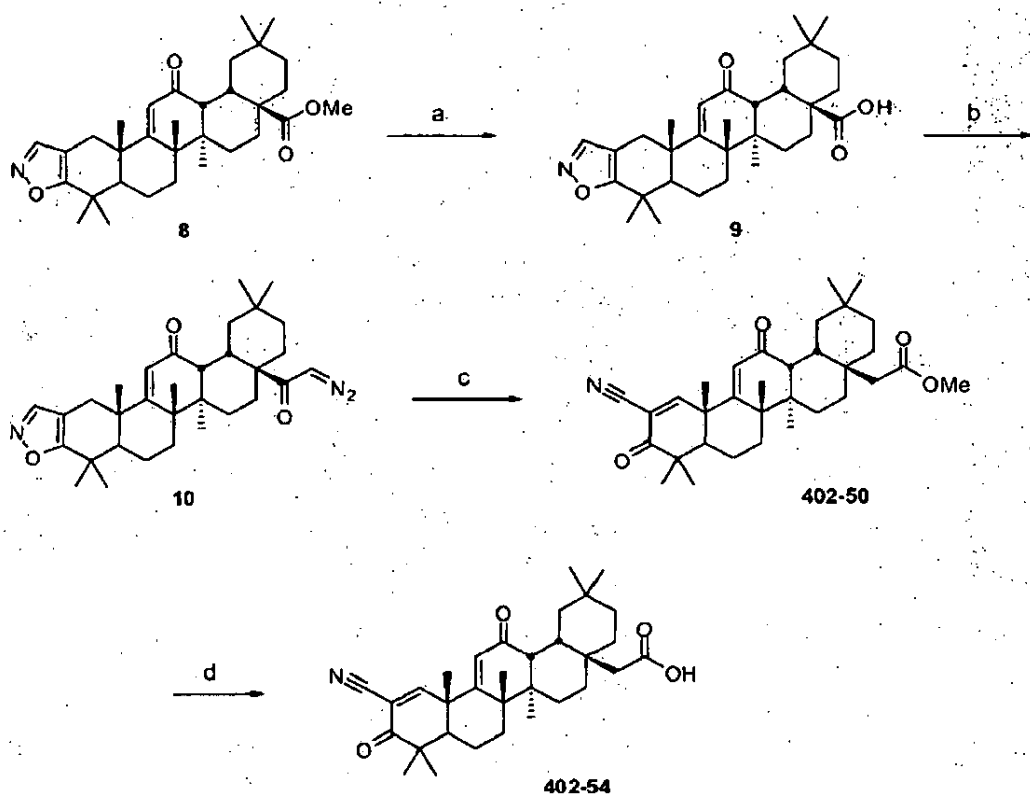
Esquema 2:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 2 son: (a) AcOH, lejía, t.a., 1 h, 83%; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a t.a., 1 h; (c) NH<sub>2</sub>OH·HCl, 60°C, 16 h, 76% (a partir del compuesto 4); (d) NaOMe, 55°C, 2 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, t.a., 2 h; (ii) piridina, 55°C, 3 h, 79% (a partir del compuesto 6); (f) Ac<sub>2</sub>O, Py, DMAP, t.a., 30 min, 70%.

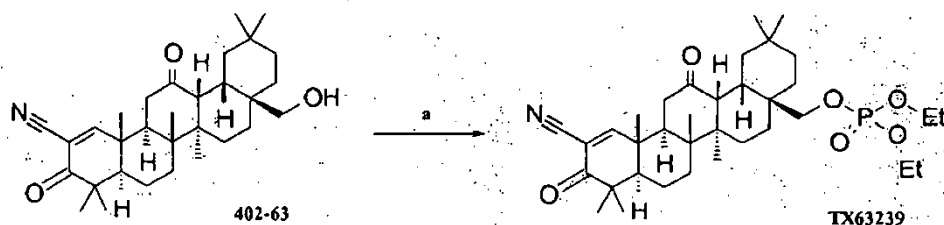
- 5 La síntesis de los compuestos 402-50 y 402-54 empieza con el ácido 8 (esquema 3). El compuesto 8 se convirtió en el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo, y el posterior tratamiento con trimetilsilildiazometano dio la diazometilcetona 9. La transposición de Wolff de la diazometilcetona 9 se llevó a cabo con benzoato de plata para dar el éster de metilo homologado. La conversión del anillo de isoxazol en la α-cianoenona se llevó a cabo en tres etapas de acuerdo con el mismo protocolo que en el esquema 2 para dar el compuesto 402-50 con 8% de rendimiento global (a partir del compuesto 9). El tratamiento del éster 402-50 con hidróxido de litio acuoso dio el ácido 402-54 con 52% de rendimiento.
- 10

### Esquema 3:



- Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 3 son: (a) TMSI, CHCl<sub>3</sub>, 50°C a 55°C, 9 h, 39%; (b) (i) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 15 h; (ii) TMSCHN<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 50°C a t.a., 24 h, 74%; (c) (i) AgCO<sub>2</sub>Ph, Et<sub>3</sub>N, MeOH, 50°C, 2 h; (ii) NaOMe, MeOH, 50°C, 3 h; (iii) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, t.a., 20 min; (iv) piridina, 50 a 60°C, 11 h, 8% (a partir del compuesto 9); (d) LiOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, t.a. a 50°C, 19 h, 52%.
- 15

### Esquema 4:



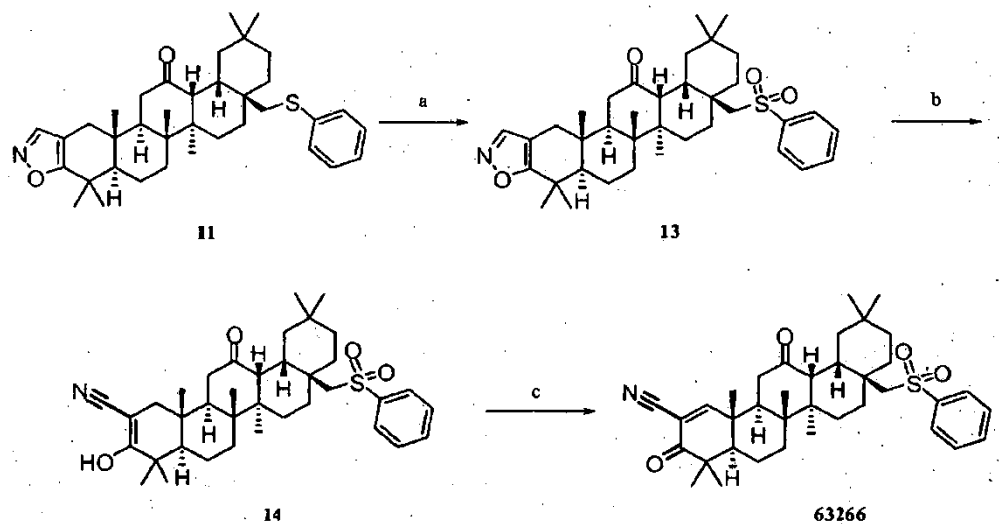
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 4 son: (a) Et<sub>3</sub>N, (EtO)<sub>2</sub>POCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 94 h, 34%.





Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 5 son: (a) N-(feniltio)-ftalimida, Bu<sub>3</sub>P, benceno, t.a., 22 h, 42%; (b) Oxone, EtOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 0°C a t.a., 70 h, d.r. ~ 3:1; (c) (i) NaOMe, 55°C, 4 h; (ii) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0°C, 2,5 h; (iii) piridina, 55°C, 4 h, 64% (63255) y 6% (63288) a partir del compuesto 11.

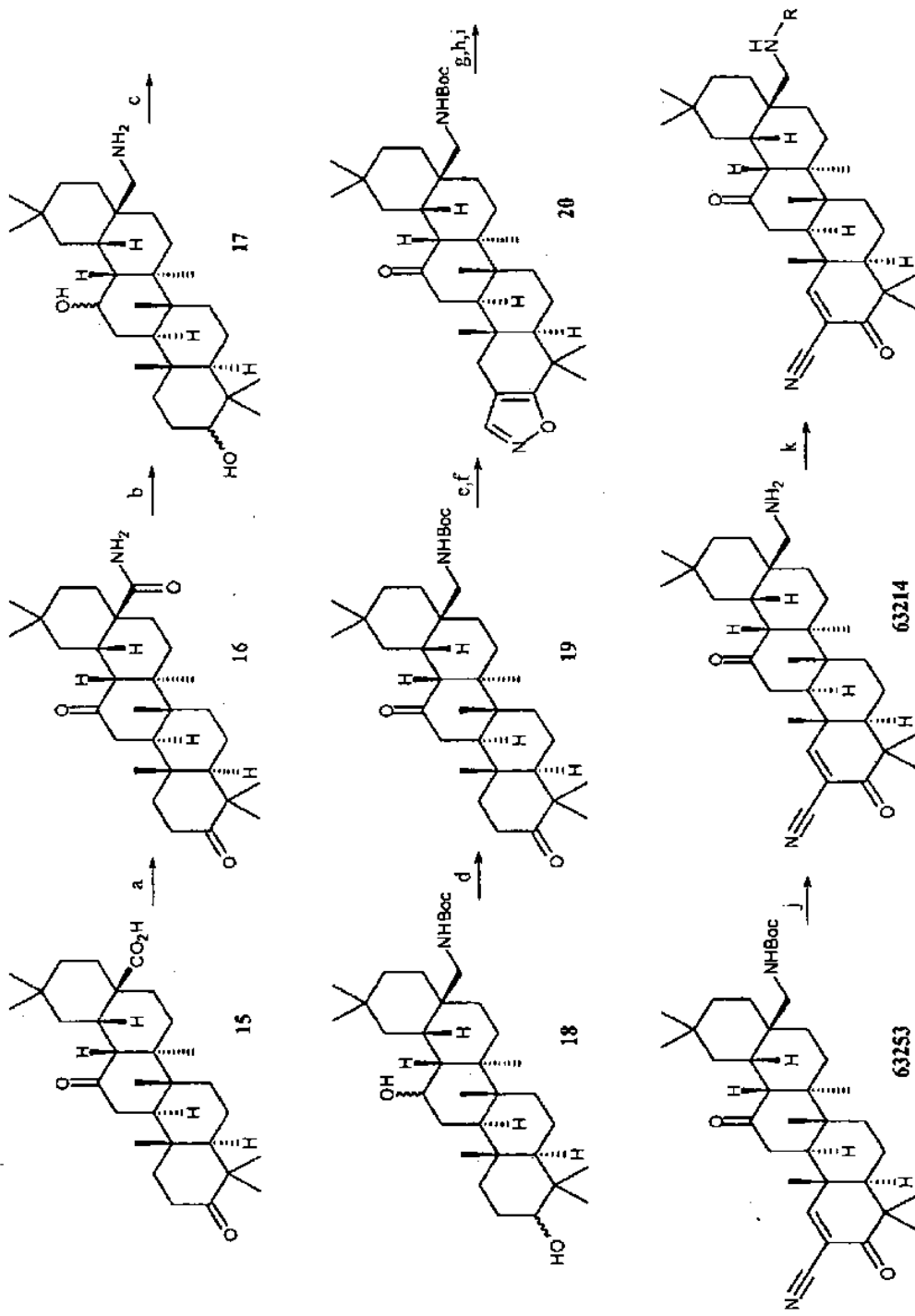
Esquema 6:



5

Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 6 son: (a) Oxone, EtOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 24 h, 91%; (b) NaOMe, 55°C, 2 h; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0°C, 1,5 h; (ii) piridina, 55°C, 3,5 h, 64% a partir del compuesto 13.

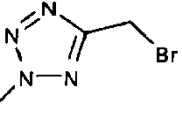
Esquema 7:



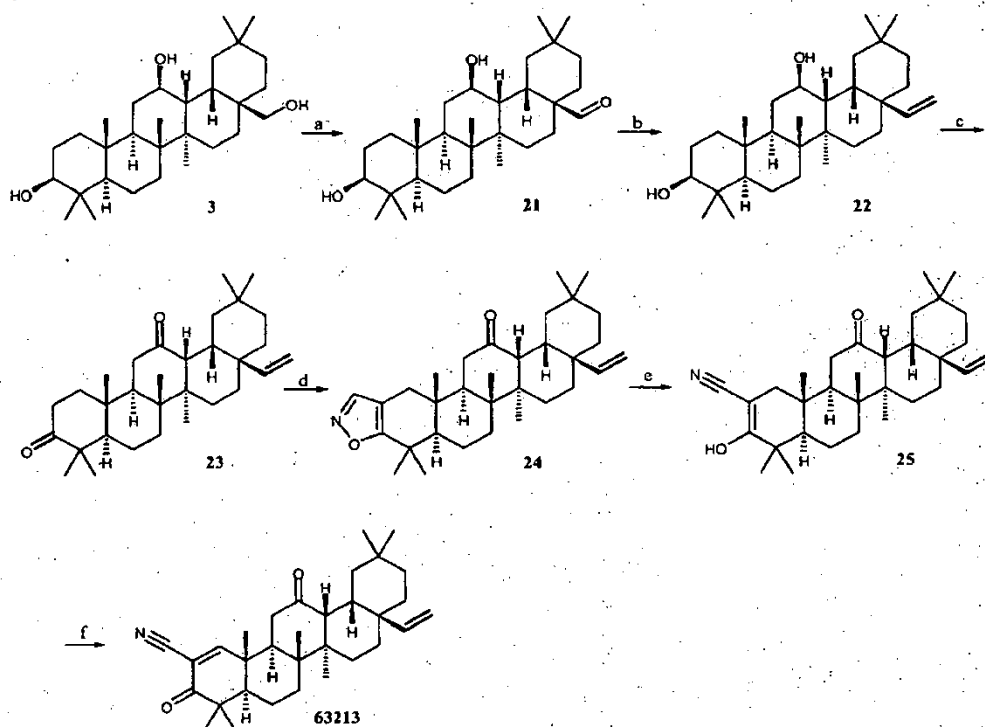
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 7 son: (a) (i) cloruro de oxalilo, 0°C a t.a., 2 h; (ii) NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH), 0°C a t.a., 1 h, 94%; (b) LAH, t.a. a 65°C, 4 h; (c) (Boc)<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, t.a., 4 h, 60% a partir del compuesto 16; (d) PCC, NaOAc, t.a., 4 h, 94%; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, t.a., 1,5 h; (f) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 60°C, 2,5 h, 75%; (g) NaOMe, 55°C, 2 h, 89%; (h) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, t.a., 2 h; (i) piridina, 55°C, 3 h, 94%; (j) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 0°C, 4 h, 99%; (k) RX, base, véase la tabla 1 para los detalles.

5

Tabla 2.

ID	RX	Base	Disolvente	Tiempo de reacción	Temp. de reacción	Rendimiento
63218	CNCH <sub>2</sub> Br	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NEt	MeCN	3,5 h	0°C a t.a.	4 %
63220	MeSO <sub>2</sub> Cl	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0°C	2 %
63226	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 h	0°C a t.a.	67 %
63232		( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NEt	MeCN	72 h	t.a.	8 %
63233		( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NEt	MeCN	5 h	t.a.	3 %

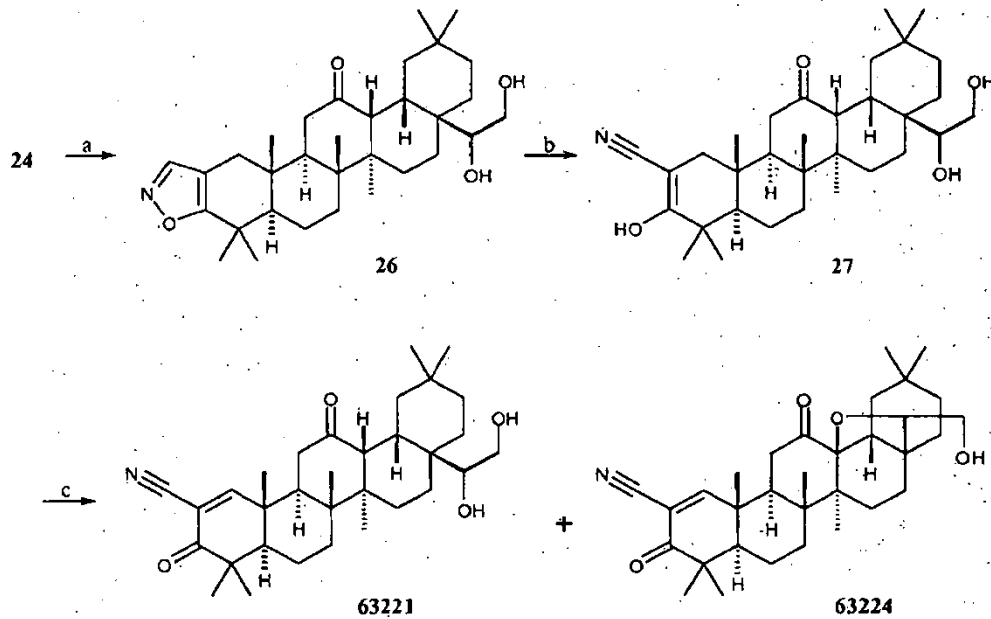
Esquema 8:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 8 son: (a) TEMPO, IPh(OAc)<sub>2</sub>, t.a., 72 h, 77% ; (b) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, KO<sup>t</sup>Bu, t.a., 14 h, 95%; (c) PCC, NaOAc, t.a., 2 h, 87%; (d) (i) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, t.a., 1,5 h; (ii) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 60°C, 3 h, 90%; (e) NaOMe, 55°C, 2 h; (f) DDQ, 80°C, 34% a partir del compuesto 24.

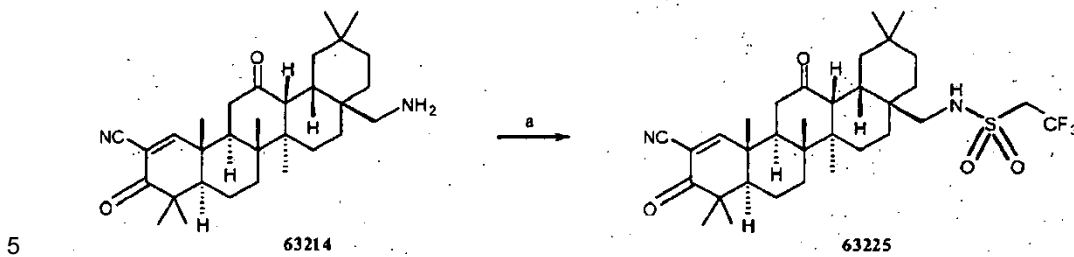
10

Esquema 9:



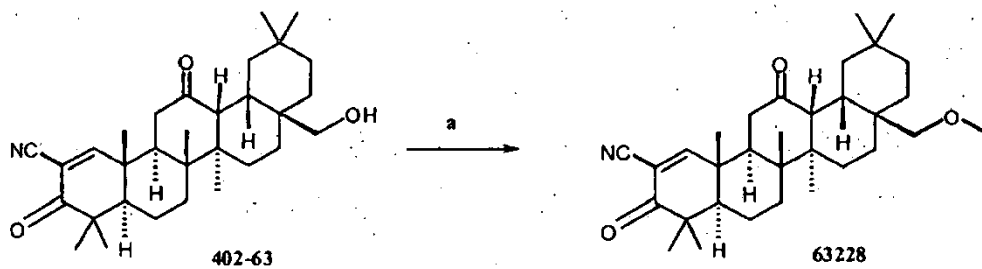
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 9 son: (a) NMO, OsO<sub>4</sub> (cat.), t.a., 24 h, 79%; (b) NaOMe, 55°C, 3 h; (c) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, t.a., 2 h; (ii) piridina, 55°C, 16 h, 42% para el compuesto 63221 a partir del compuesto 26; 18% para el compuesto 63224 a partir del compuesto 26.

Esquema 10:



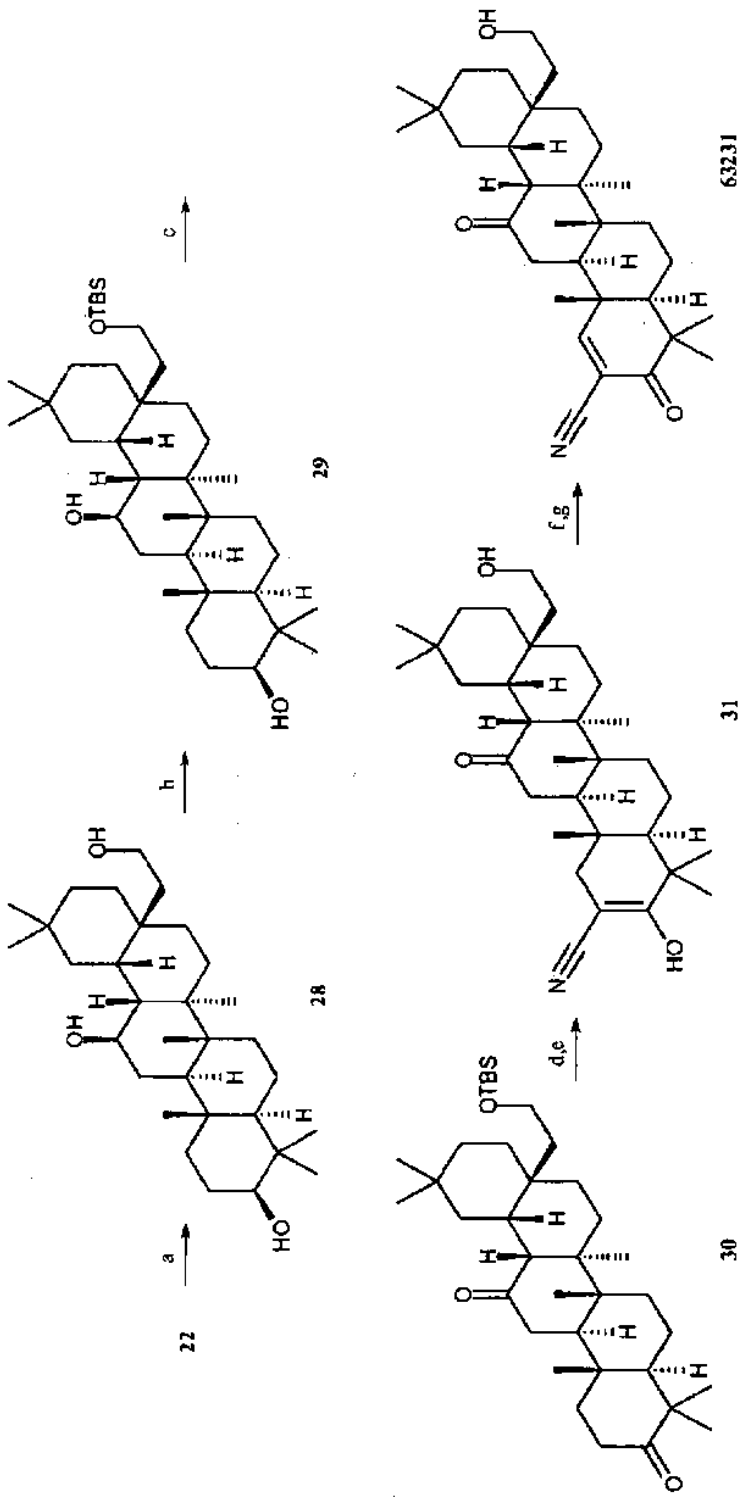
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 10 son: (a) Et<sub>3</sub>N, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1,5 h, 53%.

Esquema 11:



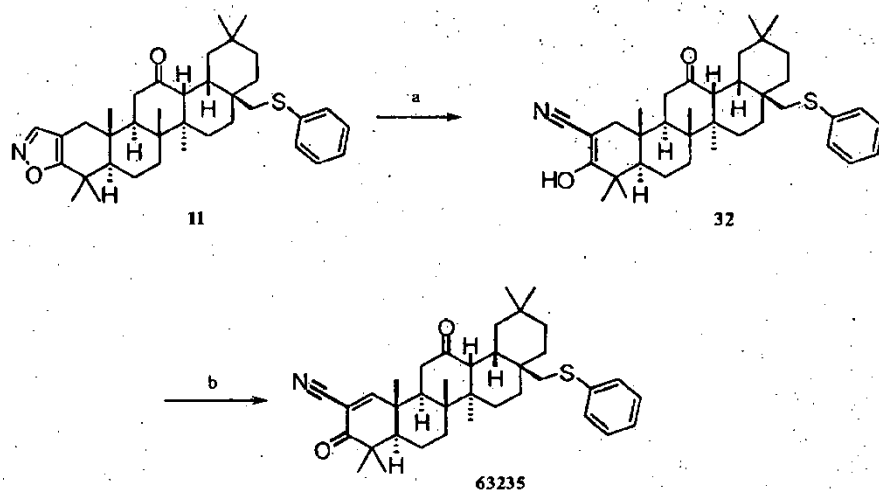
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 11 son: (a) CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 2,6-Di-*tert*-butil-4-metilpiridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 72 h, 66%.

Esquema 12:



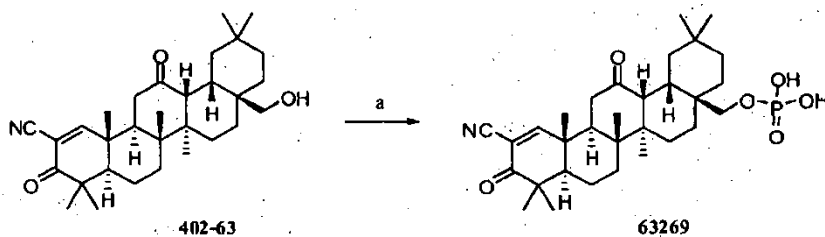
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 12 son: (a) (i)  $\text{BH}_3$ -THF,  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 3 h; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NaOH, t.a., 14 h, 86%; (b) TBSCl, imidazol,  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 1 h, 69%; (c) NMO, TPAP, t.a., 1 h, 95%; (d) (i) LDA,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min; (ii) TsCN,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h; (e) HCl 3 N (ac.), t.a., 20 min, 49%; (f) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, t.a., 2 h; (g) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 14 h, 51%.

**Esquema 13:**



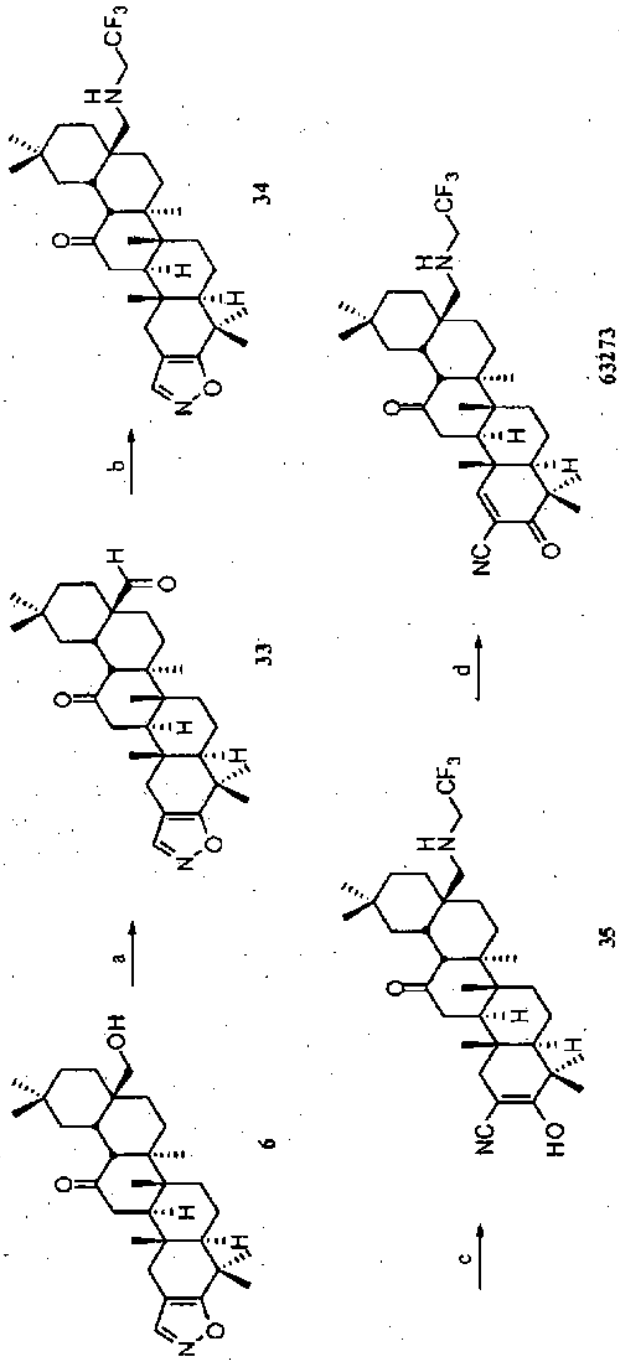
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 13 son: (a) NaOMe,  $55^\circ\text{C}$ , 8 h; (b) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 35% a partir del compuesto 11.

**Esquema 14:**



Reactivos y condiciones: (a) (i)  $\text{POCl}_3$ , piridina, 4-DMAP, THF,  $0^\circ\text{C}$  2 h, después t.a., 1 h; (ii) HCl 1 N (ac.), THF, t.a., 23 h, 48%.

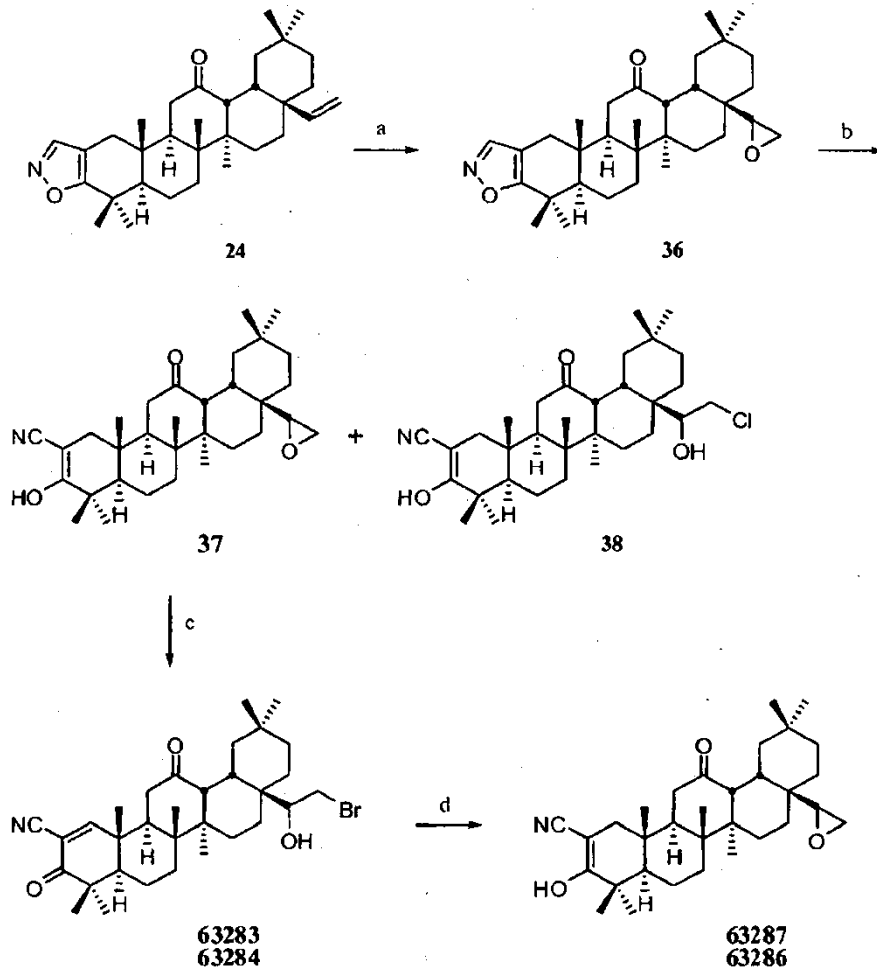
Esquema 15:





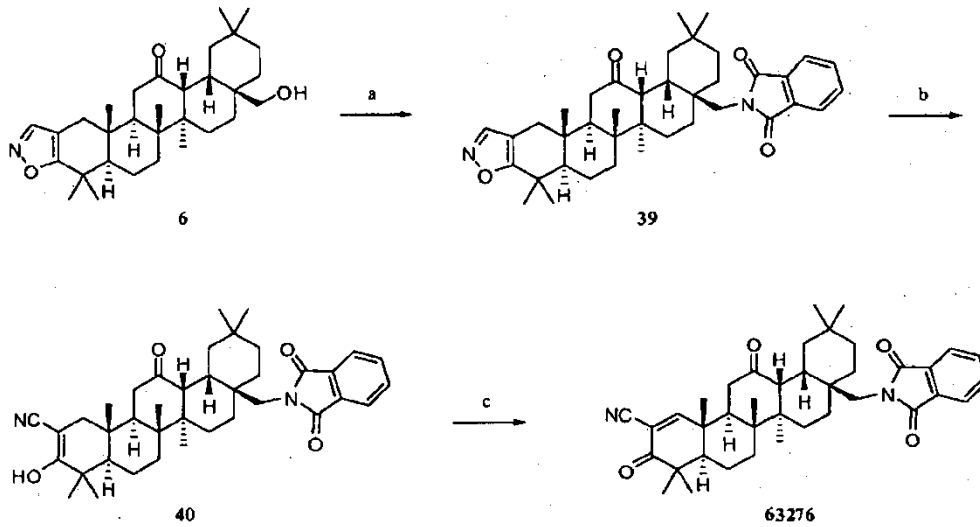
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 15 son: (a) Peryodinato de Dess-Martin, NaHCO<sub>3</sub>, t.a., 1 h, 48%; (b) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, t.a., 3 h, 85%; (c) NaOMe, 55°C, 1 h, 74%; (d) (i) DBDMH, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 55°C, 3 h, 55%.

Esquema 16:



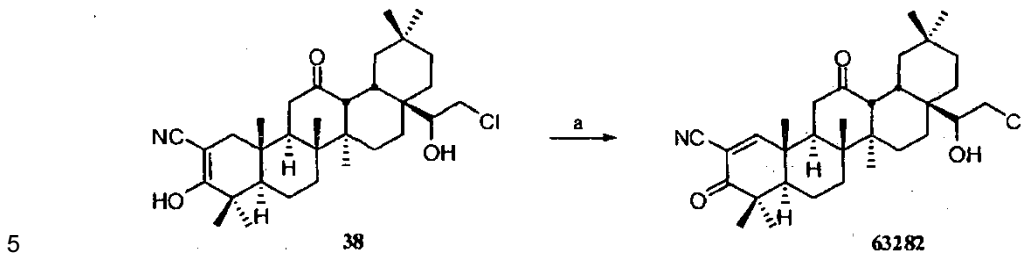
- 5 Los reactivos y condiciones relativos al esquema 16 son: (a) *m*-CPBA, t.a., 24 h, 81%; (b) (i) NaOMe, 55°C, 3 h; (ii) HCl 1 N (ac.), t.a., 5 min, 66% (para el compuesto 37) y 20% (para el compuesto 38); (c) (i) DBDMH, 0°C, 1,5 h; (ii) piridina, 55°C, 4 h, 15% (para 63283) y 32% (para 63284); (d)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

Esquema 17:



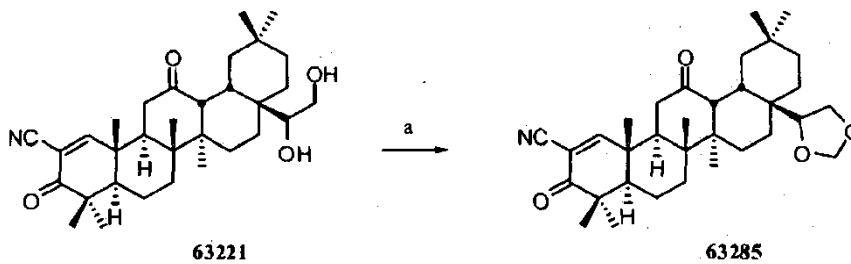
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 17 son: (a) *N*-(metil)io-ftalimida, Bu<sub>3</sub>P, benceno, t.a., 143 h, 6,5%; (b) NaOMe, 55°C, 1,5 h; (c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, DMF, 0°C, 3 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 30% a partir del compuesto 39.

Esquema 18:



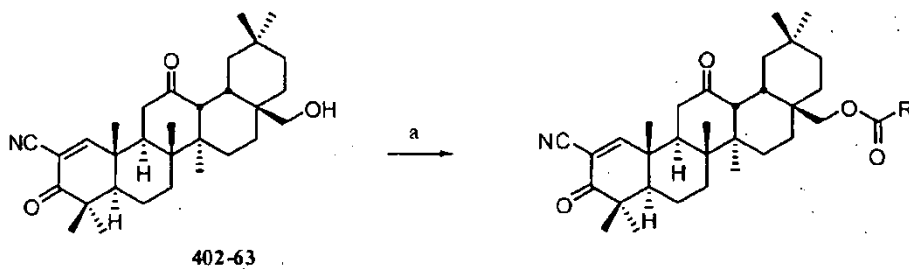
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 18 son: (a) (i) DBDMH, DMF, 0°C, 1,5 h; (ii) piridina, 55°C, 4 h, 78%.

Esquema 19:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 19 son: (a) paraformaldehido, TsOH, 110°C, 1 h, 38%.

Esquema 20:

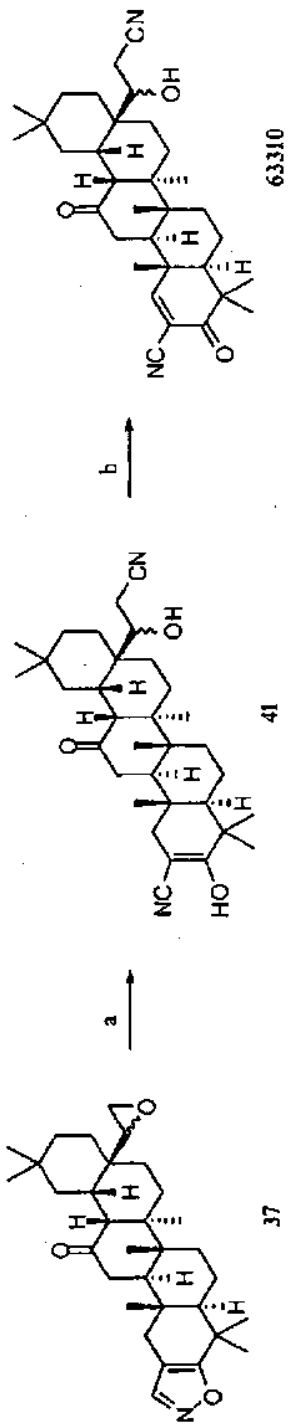


Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 20 son: (a) (RCO)<sub>2</sub>O, piridina, DMF, 80°C.

Tabla 3.

Nombre del compuesto	R	Agente de acilación	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
63294	CF <sub>3</sub>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O (1,2 eq)	14 h	12
63297	<i>t</i> -Bu	( <i>t</i> -BuCO) <sub>2</sub> O (1,2 eq)	14 h	36
63298	Ph	(PhCO) <sub>2</sub> O (1,2 eq)	14 h	28

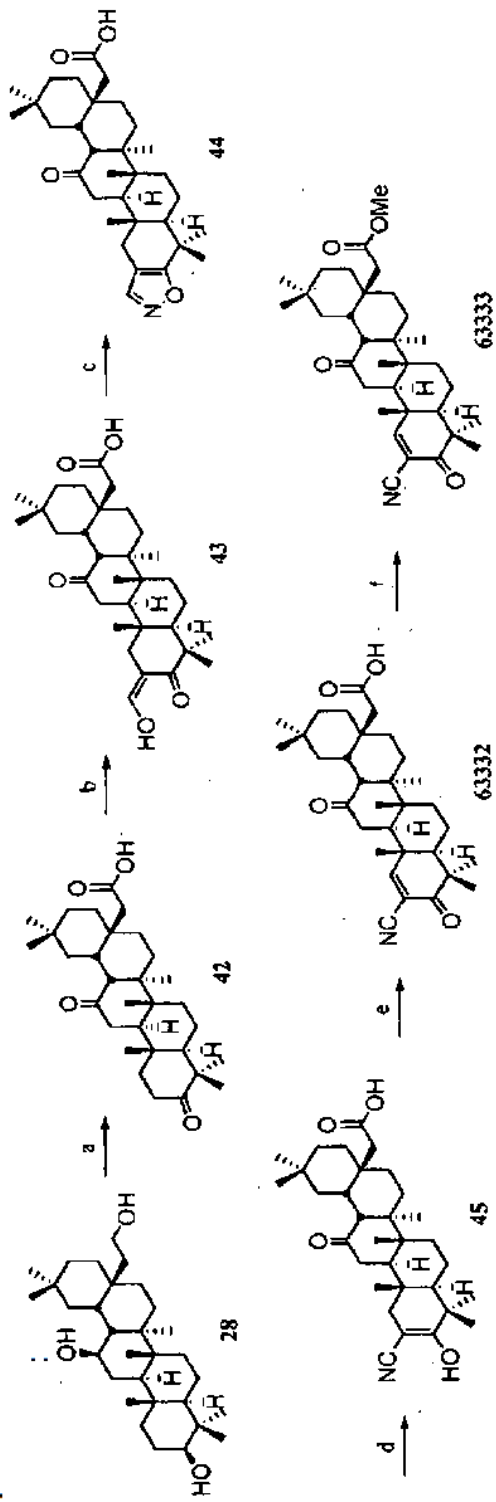
Esquema 21:



## ES 2 613 964 T3

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

Esquema 22:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 22 son: (a)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ , acetona,  $-4^\circ\text{C}$  a  $11^\circ\text{C}$ , 1 h, 57%; (b)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-10^\circ\text{C}$  a  $3^\circ\text{C}$ , 1,5 h, 93%; (c)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $54^\circ\text{C}$ , 1,5 h, 97%; (d)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 2,5 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $\text{DMF}$ ,  $-35^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 30 min; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 92% a partir del compuesto 45; (f) sulfato de dimetilo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{THF}$ , t.a., 18 h, después  $50^\circ\text{C}$ ; 5 h, después  $80^\circ\text{C}$ , 3 h, 48%.

5





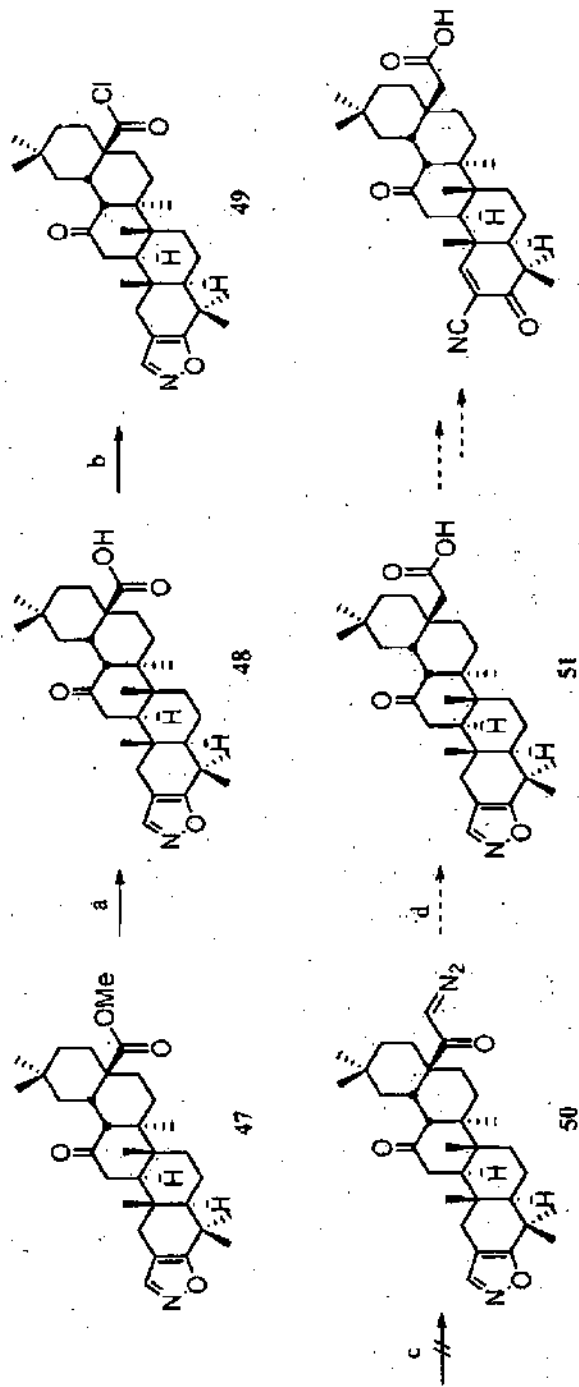
Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 23 son: (a) (i) cloruro de oxalilo, 35°C, 20 min, cuantitativo; (b) RNH<sub>2</sub>-HCl, Et<sub>3</sub>N, THF, véase la tabla 1 para los detalles.

Tabla 4.

ID	R	Tiempo de reacción	Temp. de reacción	% Rendimiento
63334	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	40 min	t.a.	39
63335	FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	40 min	t.a.	28
63336	F <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	40 min	t.a.	36
63337	F <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	40 min	t.a.	39

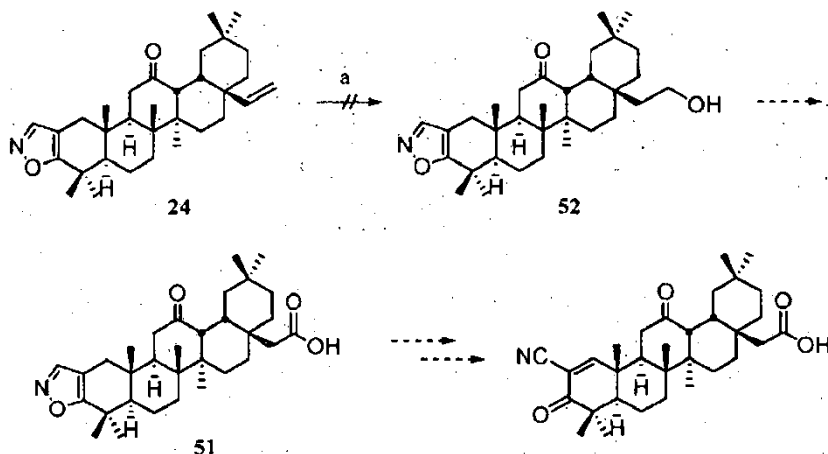
- 5 La síntesis del compuesto 63332 no era directa y requirió varios planteamientos diferentes antes de lograr una síntesis satisfactoria (esquema 22). La ruta sintética que se usó para la síntesis satisfactoria del compuesto 402-54 (esquema 3) falló para la síntesis del compuesto 63332 (esquema 24). Esta ruta falló cuando la conversión del compuesto 49 en la diazocetona 50 no fue satisfactoria. También se intentó una síntesis alternativa partiendo de la olefina 24 (esquema 25). La hidrobioración del compuesto 24 no dio el alcohol primario 52 necesario, llevando a la
- 10 finalización de este planteamiento.

Esquema 24:



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 24 son: (a) (i)  $\text{PhSiMe}_3$ ,  $\text{I}_2$ , 39%; (b)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 3 h, 93%; (c)  $\text{TMSCH}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (d)  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ .

**Esquema 25:**



Los reactivos y condiciones aplicables al esquema 25 son: (a) dicalohexilborano o catcecolborano.

5 Ejemplo 3 - Caracterización de algunos derivados del ácido oleanólico

Compuestos 2 y 3: Se añadió solución de  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF, 42 ml, 42 mmol) a una solución del compuesto 1 (5,0 g, 10,3 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, se añadió de nuevo solución de  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF, 21 ml, 21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$  (10 ml) se añadió agua gota a gota, seguido de la adición de  $\text{HCl}$  (ac.) 1 N (300 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El residuo obtenido se mezcló con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). El sólido blanco que precipitó se recogió por filtración y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml) para dar el compuesto 3 (500 mg, 10%). Los filtrados combinados se cargaron en una columna de gel de sílice y se eluyó con  $\text{EtOAc}$  en hexanos de 0% a 100% para dar el compuesto 2 (2,60 g, 52%) y el compuesto 3 adicional (800 mg, 17%). Tanto el compuesto 2 como el 3 son sólidos blancos. Compuesto 2 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,98 (s ancho, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,22 (dd, 1H,  $J = 4,8, 11,2$  Hz), 1,46-1,86 (m, 19H), 1,34 (s, 3H), 1,15-1,42 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85-1,06 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), 0,77 (s, 3H); m/z 443,3 (M-H $_2\text{O}+1$ ), 425,3 (100%, M-2xH $_2\text{O}+1$ ). Compuesto 3: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H,  $J = 4,8, 10,8$  Hz), 1,98 (m, 1H), 1,12-1,88 (m, 23H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,65-1,10 (m, 3H); m/z 443,3 (M-H $_2\text{O}+1$ ), 425,3 (100%, M-2xH $_2\text{O}+1$ ).

Compuesto 4: Se añadió gota a gota lejía ( $\text{NaClO}$  (ac.) al 5,25%, 9,3 ml, 6,52 mmol) a una solución del compuesto 2 (1,00 g, 2,17 mmol) en  $\text{AcOH}$  (30 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua (300 ml). Después de agitar durante 5 min, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido blanco obtenido se disolvió en  $\text{EtOH}$ , y la solución se lavó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  (ac.), después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. La espuma blanca sólida obtenida se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,  $\text{EtOAc}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de 0% a 40%) para dar el compuesto 4 (830 mg, 83%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,51 (m, 2H), 2,67 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 2,54 (ddd, 1H,  $J = 7,2, 10,8, 18,0$  Hz), 2,39 (ddd, 1H,  $J = 3,6, 7,2, 16,0$  Hz), 2,28 (dd, 1H,  $J = 5,2, 16,8$  Hz), 2,23 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz), 2,18 (m, 1H), 1,56-1,90 (m, 8H), 1,50 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 8H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03-1,14 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 457,3 (M+1).

Compuesto 5: Se añadió gota a gota solución de  $\text{NaOMe}$  (al 25% p/p en  $\text{MeOH}$ , 6,24 ml, 27,3 mmol) a una mezcla del compuesto 4 (830 mg, 1,82 mmol) y  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (4,40 ml, 54,6 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió *t*-BuOMe (50 ml). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió lentamente  $\text{HCl}$  (ac.) 12 N (2,28 ml, 27,3 mmol). La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. Se obtuvo el compuesto 5 bruto y se usó en la siguiente etapa. Compuesto 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,90 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 8,61 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 3,51 (m, 2H), 2,70 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 2,14-2,36 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02-1,92 (m, 17H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 485,3 (M+1).

Compuesto 6: El compuesto 5,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (190 mg, 2,73 mmol),  $\text{EtOH}$  (75 ml), y agua (10 ml) se mezclaron entre sí y se calentaron a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 h. El  $\text{EtOH}$  se separó por evaporación y la suspensión blanca obtenida se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,  $\text{EtOAc}$  en hexanos de 0% a 60%) para dar el compuesto 6 (662 mg, 76% a partir del compuesto 4) en forma de un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,70 (d, 1H, 4,8 Hz), 2,23-2,39 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,97 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz), 1,42-1,92

(m, 10H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,12-1,40 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); m/z 482,3 (M+1).

5 Compuesto 7: Se añadió una solución de NaOMe (al 25% p/p en MeOH, 114  $\mu$ l, 0,50 mmol) a una suspensión de isoxazol 6 (200 mg, 0,42 mmol) en MeOH (2,5 ml) y THF (0,25 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h y se enfrió a 0°C. Se añadieron sucesivamente *t*-BuOMe (10 ml) y HCl (ac.) 1 N (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La espuma blanca sólida 7 (200 mg) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El compuesto 7 es una mezcla de dos formas en equilibrio, la forma enólica (mayoritaria, como se muestra en el esquema 2) y la forma cetónica (minoritaria). En el RMN <sup>1</sup>H de la mezcla, los picos que se pueden identificar para la forma enólica son: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,88 (s ancho, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,67 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 482,3 (M+1).

15 Compuesto 402-63: Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (52 mg, 0,18 mmol) a una solución del compuesto 7 (145 mg, 0,30 mmol) en DMF (0,70 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió piridina (73  $\mu$ l, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (30 ml) y la mezcla se lavó con HCl (ac.) 1 N, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 70%) para dar el compuesto 402-63 (115 mg, 79%) en forma de un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,65 (s, 1H), 3,50 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 2,71 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, *J* = 4,8, 16,0 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* = 13,6, 15,6 Hz), 2,21 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, *J* = 4,8, 13,6 Hz), 1,64-1,92 (m, 7H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10-1,35 (m, 6H), 1,05 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 480,3 (M+1).

25 Compuesto 402-65: Se añadió DMAP (1 mg, 0,008 mmol) a una mezcla del compuesto 402-63 (18 mg, 37,5  $\mu$ mol), anhídrido acético (50  $\mu$ l) y piridina (0,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.), HCl 1 N (ac.), y agua, y después se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el compuesto 402-65 (13,6 mg, 70%) en forma de una espuma sólida blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,63 (s, 1H), 4,13 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 3,86 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 2,78 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,44 (dd, 1H, *J* = 5,2, 16,0 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* = 13,2, 16,0 Hz), 2,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (dd, 1H, *J* = 5,2, 12,8 Hz), 1,93 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16-1,33 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 522,3 (M+1).

35 Compuesto 9: Una mezcla del compuesto 8 (362 mg, 0,71 mmol) y TMSI (0,11 ml, 0,77 mmol) en cloroformo (2,1 ml) se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 1,5 h. Se añadió una segunda porción de TMSI (0,22 ml, 1,5 mmol) y se calentó durante cuatro horas adicionales. Se añadió una tercera porción de TMSI (0,33 ml, 2,32 mmol) y la solución se calentó a 50°C durante 2 h, seguido de una cuarta porción de TMSI (1,0 ml, 7,0 mmol) con calentamiento 1,5 h a 55°C. Al enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre agua (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml). Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 20%) para dar el compuesto 9 (136 mg, 39%) en forma de un sólido blanco.

40 Compuesto 10: Una solución del compuesto 9 (2,20 g, 4,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y cloruro de oxalilo (2 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12,5 ml, 25 mmol) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se añadieron cloruro de oxalilo (2 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,0 ml, 10 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) adicionales. La solución se agitó durante una hora y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida, para dar el compuesto cloruro de ácido bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. A una solución del cloruro de ácido en acetonitrilo (40 ml) se añadió (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 6,0 ml, 12,0 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C. Después de tres horas, se añadió (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 3,0 ml, 6,0 mmol) adicional. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 15 h, y se añadió una tercera porción de (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 0,5 ml, 1,0 mmol). El calentamiento de la solución a 50°C durante 4 h no dio como resultado ningún progreso adicional basándose en el análisis de TLC (EtOAc en hexanos al 40%). La solución se repartió con ácido cítrico 1 M (100 ml) y la fase de cloruro de metileno se lavó secuencialmente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 40%) para dar la diazometilcetona 10 (1,78 g, 74% de rendimiento).

55 Compuesto 402-50: Se preparó una solución de la diazocetona 10 (498 mg, 0,963 mmol), benzoato de plata (106 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57 mmol) en MeOH (100 ml) y se calentó a 50°C durante 2 h. Después de repartir la mezcla de reacción entre acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), la capa de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto bruto aislado al concentrar el filtrado se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató gota a gota con NaOMe (solución al 30% en peso en metanol, 0,24 g, 1,33 mmol). Después de calentar la solución a 50°C durante 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La solución se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El éster bruto aislado al concentrar el filtrado se usó sin más purificación. A una solución de éster en DMF (10 ml) se añadió 1,3-dibromo-5,5-

5 dimetilhidantoína (173 mg, 0,60 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después se añadió piridina (4,6 ml, 56,87 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 7,5 h, después a 60°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El filtrado se concentró y el residuo se pasó por un pequeño tapón de gel de sílice (~10 g) usando EtOAc (250 ml). El filtrado se concentró y el éster bruto se purificó por TLC preparativa de fase inversa, para dar el compuesto 402-50 (44 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,04 (d ancho, 1H, J = 4,8 Hz), 2,52 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,32 (m, 1H), 2,27 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 1,04-1,96 (m, 15H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 520,44 (M+1), 561,39 (M+1+CH<sub>3</sub>CN).

15 Compuesto 402-54: A una solución del compuesto 402-50 (26 mg, 0,05 mmol) en MeOH:H<sub>2</sub>O 3:1 (6 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (138 mg, 3,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después a 50°C durante 4 h. Después de repartir la solución entre EtOAc (75 ml) y HCl 1 M (25 ml), la fase orgánica de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto bruto aislado al concentrar el filtrado se cromatografió usando TLC preparativa para dar el compuesto 402-54 (13 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,04 (d ancho, 1H, J = 4,4 Hz), 2,54 (d, 1H, J = 13,2 Hz); 2,37 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 1,12-2,02 (m, 15H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 506,38 (M+1), 547,43 (M+1+CH<sub>3</sub>CN).

20 Compuesto 63239: A una solución del compuesto 402-63 (24,0 mg, 50 μmol) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se añadió una solución de (EtO)<sub>2</sub>POCl (7,2 μl, 50 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5,5 h a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de (EtO)<sub>2</sub>POCl (72 ul, 500 μmol) y la reacción se agitó durante 88,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), después se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 40% a 50%) para dar el producto 63239 (10,6 mg, 34 %) en forma de una espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (1H, s), 4,20-4,31 (1H, m), 3,98-4,15 (4H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,31-2,50 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 1,72-2,04 (5H, m), 1,56-1,72 (5H, m), 1,43-1,56 (2H, m), 1,27-1,41 (7H, m), 1,02-1,26 (3H, m), 1,28 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,15 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,90 (3H, s); m/z 616,3 (M+1).

30 Compuesto 11: A una suspensión agitada de N-(feniltio)-ftalimida (228 mg, 900 μmol) en benceno (2,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió tributilfosfina (238 μl, 900 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para formar una solución transparente amarillo claro. Esta solución se añadió a una solución agitada del compuesto 6 (204,5 mg, 425 μmol) en benceno (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, después de lo cual la reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en hexanos de 0% a 10% a 30%) para dar el compuesto 11 (103,3 mg, 42%) en forma de una espuma amarillo pálido.

40 Compuesto 12a: A una solución del compuesto 11 (53,0 mg, 92,4 μmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió una solución de Oxone (34,6 mg, 56 μmol) en H<sub>2</sub>O (5,0 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, después a temperatura ambiente durante 27 h. Se añadió CH<sub>3</sub>CN (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h, y los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluyó con agua (5,0 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 20% a 40%) para dar el compuesto 12a (35,5 mg, 65%, diastereoisómero mayoritario) en forma de una espuma blanca.

45 Compuesto 63255: Después se usó el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir de 6 (esquema 2) para convertir el compuesto 12a (35 mg, 59 μmol) en 63255 (22,4 mg, 64%) en forma de una espuma amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 3H), 3,19 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H, J = 16,8, 4,4 Hz), 2:23 (dd, 1H, J = 16,4, 13,2 Hz), 1,94-2,10 (m, 3H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,38-1,74 (m, 9H), 1,23-1:37 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); m/z 588,3 (M+1).

55 Compuesto 12b: A una solución del compuesto 11 (53,0 mg, 92,4 μmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió una solución de Oxone (34,6 mg, 56 μmol) en H<sub>2</sub>O (5,0 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, después a temperatura ambiente durante 26,5 h. Se añadió CH<sub>3</sub>CN (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h, y los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluyó con agua (5,0 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 20% a 40%), seguido de una segunda cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el compuesto 12b (5,2 mg, 9,5%, diastereoisómero minoritario) en forma de una espuma blanca.

- 5 Compuesto 63288: Se usó el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir de 6 para convertir el compuesto 12b (5,2 mg, 8,8  $\mu$ mol) en 63288 (2,4 mg, 46%) en forma de una espuma blanca: RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,36-2,53 (m, 3H), 2,07-2,24 (m, 3H), 1,84-2,06 (m, 3H), 0,96-1,78 (m, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). m/z 588,3 (M+1).
- 10 Compuesto 13: A una solución del compuesto 11 (50,3 mg, 87,7  $\mu$ mol) en EtOH- $\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1 v/v, 6,0 ml) se añadió una solución de Oxone (270,8 mg, 438  $\mu$ mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y los disolventes orgánicos se separaron a presión reducida. La mezcla acuosa residual se diluyó con agua (15,0 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el compuesto 13 (48,5 mg, 91,3%) en forma de un sólido incoloro.
- 15 Compuesto 63266: Después se usó el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir de 6 (esquema 2) para convertir el compuesto 13 (48 mg, 79  $\mu$ mol) en 63266 (8,5 mg, 17,6% a partir del compuesto 8) en forma de una espuma amarillo pálido; RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86-7,94 (2H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 3,18 (1H, d,  $J = 14,4$  Hz), 3,11 (1H, d,  $J = 14,4$  Hz), 2,64 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 2,32-2,54 (2H, m), 2,14-2,32 (2H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 1,42-1,88 (9H, m), 1,19-1,40 (2H, m), 1,23-1,37 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,16 (6H, s), 1,00 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,90 (3H, s); m/z 604,3 (M+1).
- 20 Compuesto 16: Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (1,54 ml, 18,19 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una solución del compuesto 15 (2,85 g, 6,07 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de separar el disolvente por evaporación, se obtuvo el cloruro de ácido en forma de una espuma sólida blanca, que después se disolvió en THF (60 ml), y se trató con  $\text{NH}_3$  (2,0 M en MeOH, 30 ml) a 0°C. La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después de lo cual el disolvente se separó por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 100%) para dar el compuesto 16 (2,70 g, 94% de rendimiento) en forma de una espuma sólida amarilla: m/z 470,3 (M+1).
- 25 Compuesto 17: Se añadió LAH (2,0 M en THF, 17,2 ml, 34,4 mmol) a una solución del compuesto 16 (2,70 g, 5,76 mmol) en THF (115 ml) a t.a. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h y después se enfrió a 0°C. Después se añadieron secuencial y lentamente EtOAc (10 ml) y agua (5 ml) para inactivar la reacción. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 5 min, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con THF caliente adicional. Los filtrados combinados se concentraron para dar el producto 17 (2,69 g) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto 17 era una mezcla de epimeros en C3 y C12, los cuales tienen todos m/z 460,3 (M+1).
- 30 Compuesto 18: Se añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1,61 ml, 7,02 mmol) a una mezcla del compuesto 17 (2,69 g, 5,86 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (3,20 g, 38,09 mmol), agua (12 ml) y THF (59 ml) a t.a. Después de agitar a t.a. durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 60%) para dar el compuesto 18 (1,96 g, 60% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto 18 era una mezcla de epimeros en C3 y C12, todos los cuales tienen m/z 468,3 (M-C $_4$ H $_8$ -2  $\times$  H $_2$ O+1).
- 35 Compuesto 19: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 4 a partir del compuesto 3, se produjo el compuesto 19 (680 mg, 94% de rendimiento) a partir del compuesto 18 (725 mg, 1,30 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 500,3 (M-C $_4$ H $_8$ +1), 456,3 (M-Boc+1+1).
- 40 Compuesto 20: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 6 a partir del compuesto 4, se produjo el compuesto 20 (545 mg, 75% de rendimiento) a partir del compuesto 19 (700 mg, 1,26 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 581,4 (M+1).
- 45 Compuesto 63253: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir del compuesto 6, se produjo el producto 63253 (460 mg, 84% de rendimiento) a partir del compuesto 20 (545 mg, 0,94 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 523,3 (M-C $_4$ H $_8$ +1), 479,3 (M-Boc+1+1).
- 50 Compuesto 63214: Se añadió  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (2,98 ml, 38,7 mmol) a una solución del compuesto 63253 (458 mg, 0,79 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) a 0°C. Después de agitar la reacción a 0°C durante 4 h, el disolvente se separó por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  (ac.). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el producto 63214 en forma de una espuma sólida blanca: RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (s, 1H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,52 (d, 1H,  $J = 12,8$  Hz), 2,45 (dd, 1H,  $J = 5,2, 16,8$  Hz), 2,35 (dd, 1H,  $J = 12,8, 16,4$  Hz), 2,09 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H,  $J = 5,2, 12,8$  Hz), 1,49-1,87 (m, 13H), 1,21 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06-1,33 (m, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 479,3 (M+1).
- 55

Procedimiento general para hacer derivados del compuesto 63214: Se añadió RX a una solución del compuesto 63214 y la base en el disolvente. (Véase la tabla 1 para detalles). Después de agitar durante el tiempo indicado en la tabla 1, se añadió entonces EtOAc. Después la mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto objetivo deseado.

5  
10  
Compuesto 63218: espuma sólida blanca; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,73 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,63 (s, 2H), 2,47 (dd, 1H, J = 5,0, 16,5 Hz), 2,38 (dd, 1H, J = 13,5, 16,5 Hz), 2,16 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, J = 5,0, 13,0 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,04-1,12 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 518,3 (M+1).

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

25  
30  
Compuesto 63226: espuma sólida blanca; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H, J = 7,2, 13,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 6,0, 13,6 Hz), 2,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,36-2,47 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 6H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,19-1,34 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,90 (s, 6H); m/z 575,3 (M+1).

35  
40  
Compuesto 63232: espuma sólida blanca; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,40 (d, 3H, J = 0,8 Hz), 2,38-2,51 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,40-1,69 (m, 8H), 1,30 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 574,4 (M+1).

45  
50  
55  
Compuesto 63233: espuma sólida blanca; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 2,67 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,61 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,44 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,41 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,34 (dd, 1H, J = 13,2, 16,4 Hz), 2,10 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H, J = 5,2, 12,8 Hz), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 5H), 1,44-1,59 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13-1,33 (m, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 575,4 (M+1).

60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
Compuesto 21: Se añadieron TEMPO (27 mg × 4, 0,17 mmol × 4) y IPh(OAc)<sub>2</sub> (563 mg × 4, 1,74 mmol × 4) a una suspensión blanca del compuesto 3 (725 mg, 1,59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y agua (0,1 ml) a las 0 h, 2 h, 24 h y 48 h a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h (tiempo de reacción total), la mezcla de reacción se volvió una solución rosa transparente, que después se transfirió a un embudo de separación y se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 75%) para dar el compuesto 21 (560 mg, 77%) en forma de un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,37 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,77 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, J = 4,8, 11,2 Hz), 2,51 (m, 1H), 0,98-1,87 (m, 23H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,65 (m, 1H); m/z 441,3 (M-H<sub>2</sub>O+1), 423,3 (M-2 × H<sub>2</sub>O+1).

100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995  
Compuesto 22: A una suspensión de KO<sup>t</sup>-Bu (100 mg, 0,89 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (390 mg, 1,09 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución del compuesto 21 (100 mg, 0,22 mmol) en THF (2,5 ml) a la reacción; la jeringa de adición se lavó con THF (~0,5 ml), y el lavado se añadió a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h (la TLC indicaba que la reacción se había completado en 1 h). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (~100 ml) y se lavó con agua (~50 ml) y salmuera (~50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 60%) para dar el compuesto 22 (95 mg, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 23: Se añadieron acetato sódico (81 mg, 0,99 mmol) y PCC (160 mg, 0,74 mmol) a una solución del compuesto 22 (113 mg, 0,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadieron hexanos:EtOAc 1:1 (~20 ml). La mezcla de reacción se agitó 5 min y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La gel de sílice se lavó bien con hexanos:EtOAc 1:1 adicional. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el compuesto 23 (97 mg, 87% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 453,3.

Compuesto 24: El compuesto 23 (643 mg, 1,42 mmol) se suspendió en formiato de etilo (3,43 ml, 42,64 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió metóxido sódico (solución al 25% en peso en MeOH) (4,88 ml, 21,34 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h, y después se enfrió a 0°C. Se añadieron secuencialmente EtOH (22 ml) y HCl 12 N (ac.) (1,79 ml, 21,48 mmol), después de lo cual se añadieron NH<sub>2</sub>OH-HCl (198 mg, 2,85 mmol) y agua (1,1 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 h. El EtOH se separó por evaporación y el residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se

evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 20%) para dar el compuesto 24 (613 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino blanco.  $m/z$  478,3 (M+1).

5 Compuesto 25: Se añadió una solución de NaOMe (al 25% p/p en MeOH, 0,13 ml, 0,56 mmol) a una suspensión del isoxazol 24 (200 mg, 0,42 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (1 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h y se enfrió a 0°C. Se añadieron sucesivamente *t*-BuOMe (10 ml) y HCl (ac.) 1 N (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar la cianocetona 25 bruta (200 mg, 100% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca:  $m/z$  478,3 (M+1).

10 Compuesto 63213: Se añadió DDQ (100 mg, 0,44 mmol) en benceno (2 ml) a una solución a reflujo de la cianocetona 25 bruta (200 mg, 0,42 mmol) en benceno (6 ml) a lo largo de 30 min. Después de la adición, la reacción se continuó calentando a reflujo durante 1 h más, después se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de reacción se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 20%) para dar una mezcla del producto 63213 y el compuesto 25 sin cambiar (154 mg) como una espuma sólida blanca que después se disolvió en piridina (1 ml), y se trató con Ac<sub>2</sub>O (0,2 ml) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min, después de lo cual se añadió solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y se agitó durante 5 min. El producto bruto se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (ac.) 1 N y agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 20%) para dar el producto 63213 (67 mg, 34% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H, *J* = 11,2, 18,0 Hz), 5,09 (dd, 1H, *J* = 0,8, 11,2 Hz), 5,00 (dd, 1H, *J* = 0,8, 18,0 Hz), 2,77 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 2,43 (dd, 1H, *J* = 4,8, 16,4 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 12,8, 16,4 Hz), 2,24 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 4H), 1,24-1,36 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,95 (s, 6H), 0,90 (s, 3H);  $m/z$  476,3 (M+1).

25 Compuesto 26: Se añadió OsO<sub>4</sub> (0,1 M en *t*-BuOH, 0,30 ml, 0,01 mmol) a una solución del compuesto 24 (145 mg, 0,30 mmol) y NMO (142 mg, 1,21 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (0,3 ml) a t.a. La reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.) y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 0% a 80%) para dar el compuesto 25 (123 mg, 79% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto 26 era una mezcla de dos epímeros en C28, los cuales tienen ambos:  $m/z$  512,3 (M+1).

30 Compuesto 27: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 6 a partir del compuesto 5, se produjo el compuesto 27 (157 mg, 100% de rendimiento) a partir del compuesto 26 (156 mg, 0,30 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: El compuesto 27 era una mezcla de dos epímeros en C28 con isómeros cetoenólicos en el anillo A. Los cuatro isómeros tenían:  $m/z$  494,3 (M-18+1).

35 Compuestos 63221 y 63224: Se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (57 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,5 ml) a una solución del compuesto 27 (157 mg), 0,30 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, después de lo cual se añadió piridina (74 µl, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 16 h y después se enfrió a t.a. Se añadió EtOAc y la mezcla se transfirió a un embudo de separación, se lavó con HCl 1 N (ac.), agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 100%) para dar los compuestos 63221 (67 mg, 42% de rendimiento) y 63224 (29 mg, 18% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

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

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

50 Compuesto 63225: A una solución del compuesto 63214 (35,8 mg, 75 µmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (15,2 µl) y seguido de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl (11,1 µl, 100,4 µmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 1,5 h a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto 63225 bruto (56,4 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 10% a 30%) para dar el producto 63225 (29,4 mg, 53 %) en forma de una espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (1H, s), 4,71 (1H, dd, *J* = 7,6, 5,6 Hz), 3,81 (2H, q, *J* = 9,2 Hz), 3,23 (1H, dd, *J* = 12,8, 8,0 Hz), 2,97 (1H, d, *J* = 12,8, 5,2 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,30-2,52 (2H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 1,76-1,96 (3H, m), 1,60-1,73 (3H, m),



1,44-1,56 (3H, m), 1,18-1,41 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,02-1,15 (2H, m), 0,99 (3H, s), 0,92 (3H, s), 0,91 (3H, s); m/z 625,3 (M+1).

5 Compuesto 63228: A una solución del compuesto 402-63 (43,2 mg, 90  $\mu$ mol) y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (37,8 mg, 0,18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml) se añadió  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$  (18,1  $\mu$ l, 162  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), después se inactivó con HCl (1 N, 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 10% a 20%) para dar el producto 63228 (29,3 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (1H, s), 3,31 (3H, s), 3,19 (2H, q,  $J = 8,8$  Hz), 2,76 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 2,30-2,50 (2H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,02 (1H, dd,  $J = 12,8, 5,2$  Hz), 1,60-1,90 (7H, m), 1,45-1,56 (2H, m), 1,06-1,32 (5H, m), 1,24 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,16 (3H, s), 0,97-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,88 (3H, s); m/z 494,3 (M+1).

15 Compuesto 28: Se añadió  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1,0 M en THF, 1,80 ml, 1,80 mmol) a una solución del compuesto 22 (165 mg, 0,36 mmol) en THF (7,2 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se enfrió de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió agua (0,60 ml) con cuidado, seguido de la adición de NaOH (ac.) 3 N (1,20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (ac.) al 30% (1,20 ml). La mezcla de reacción obtenida se agitó a t.a. durante 14 h, y después se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 100%) para dar el compuesto 2 (148 mg, 86% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca. m/z 439,3 (M-2 $\times$ 18+1).

20 Compuesto 29: Se añadió TBSCl (51 mg, 0,34 mmol) a una solución del compuesto 28 (133 mg, 0,28 mmol) e imidazol (38 mg, 0,56 mmol) en DMF (2,7 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min, la reacción se inactivó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) y se agitó durante 30 min. La mezcla después se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 40%) para dar el compuesto 29 (122 mg, 69% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca.

30 Compuesto 30: Se añadieron secuencialmente NMO (66 mg, 0,56 mmol) y TPAP (10 mg, 0,028 mmol) a una mezcla del compuesto 29 (110 mg, 0,19 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (110 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,7 ml) a t.a. La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, después de lo cual se añadió solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (ac.) y se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se usó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  adicional para lavar la celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el compuesto 30 (105 mg, 95% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca.

35 Compuesto 31: Se añadió LDA (1,0 M en THF, 0,264 ml, 0,264 mmol) a una solución del compuesto 30 (103 mg, 0,18 mmol) en THF (1,76 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 30 min, se añadió TsCN (64 mg, 0,35 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante otras 2 h. La reacción se inactivó con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac.) y después se calentó a t.a. El producto bruto se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 10%), y el producto obtenido se disolvió en THF (1,0 ml), que después se trató con HCl (ac.) 3 N (0,33 ml, 0,99 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 20 min, después de lo cual se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 70%) para dar el compuesto 31 (43 mg, 49% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca. El compuesto 31 era una mezcla de isómeros cetoenólicos del anillo A, y ambos isómeros tenían m/z 496,3 (M+1).

45 Compuesto 63231: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir del compuesto 7, se produjo el producto 63231 (22 mg, 51% de rendimiento) a partir del compuesto 31 (43 mg, 0,087 mmol) en forma de una espuma sólida blanca: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,88 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz), 2,46 (dd, 1H,  $J = 5,2, 16,4$  Hz), 2,37 (dd, 1H,  $J = 12,8, 16,4$  Hz), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,78-1,96 (m, 2H), 1,50-1,77 (m, 10H), 1,30 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13-1,23 (m, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 494,3 (M+1).

50 Compuesto 63235: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir del compuesto 6 (esquema 2), se produjo el producto 63235 (8,6 mg, 35% a partir del compuesto 11) a partir del compuesto 11 (25 mg, 44  $\mu$ mol) en forma de una espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (1H, s), 7,37-7,45 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 3,06 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz), 2,87 (1H, d,  $J = 12,8$  Hz), 2,29-2,46 (3H, m), 1,76-2,16 (5H, m), 1,54-1,73 (6H, m), 1,16-1,53 (6H, m), 1,21 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,90 (3H, s). LC-MS (perfil de MS, ESI); m/z 572,3 (M+1).

Compuesto 63269: A una solución del compuesto 402-63 (36,0 mg, 75  $\mu$ mol), piridina (48,2  $\mu$ l, 0,6 mmol), y 4-DMAP (9,2 mg, 75  $\mu$ mol) en THF (0,5 ml) se añadió  $\text{POCl}_3$  (68  $\mu$ l, 75  $\mu$ mol) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$  y después durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con THF (2,5 ml) y HCl (ac.) 1 N (3,0 ml), después se agitó durante 23 h a temperatura ambiente. Los compuestos orgánicos volátiles se separaron a

- vacío. La mezcla que quedaba se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl (ac.) 1 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto 63269. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 5% a 10% a 35%) para dar el compuesto 63269 (20,0 mg, 48%) en forma de un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 2,98 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,65-2,02 (m, 7H), 1,45-1,64, (m, 2H), 0,97-1,40 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 558,3 (M+1).
- 5
- Compuesto 33: Se añadieron secuencialmente NaHCO<sub>3</sub> (87 mg, 1,04 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (110 mg, 0,26 mmol) a una solución del compuesto 6 (50 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se inactivó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 25%) para dar el producto 33 (24 mg, 48 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 480,3 (M+1).
- 10
- Compuesto 34: Se añadió CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (36 µl, 0,46 mmol) a una solución del compuesto 33 (22 mg, 0,046 mmol) en MeOH (0,4 ml) y THF (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió AcOH (26 µl, 0,46 mmol). Después de otros 5 min, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (43 mg, 0,68 mmol) en MeOH (0,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>Cl (ac.). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua. La capa orgánica se separó, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 20%) para dar el producto 34 (22 mg, 85 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 563,3 (M+1).
- 15
- 20
- Compuesto 35: Se añadió NaOMe (solución al 25% en p/p en MeOH, 18 µl, 0,079 mmol) a una solución del compuesto 34 (22 mg, 0,039 mmol) en MeOH (0,2 ml) a temperatura ambiente. Después la reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a 0°C, se añadieron t-BuOMe y HCl (ac.) 1 N, y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 25%) para dar el producto 35 (16 mg, 74 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 563,3 (M+1). El compuesto 35 es una mezcla de isómeros de las formas de cetona y enol en C3.
- 25
- 30
- Compuesto 63273: A una solución del compuesto 35 (16 mg, 0,028 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4,2 mg, 0,015 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después se añadió piridina (7,0 µl, 0,087 mmol), y la mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación, que después se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.) y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por placa de TLC preparativa (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos al 28%) para dar el producto 63273 (9 mg, 55% de rendimiento) en forma de una espuma blanca sólida: m/z 561,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,70 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,67 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,59 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 13,2, 16,4 Hz), 2,14 (m, 1H), 2,03 (dd, 1H, J = 5,2, 13,2 Hz), 1,48-1,88 (m, 11H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14-1,30 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).
- 35
- 40
- Compuesto 36: Se añadió *m*-CPBA (77%, 299 mg, 1,34 mmol) a una solución del compuesto 24 (213 mg, 0,045 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h, la reacción se inactivó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 20%) para dar el producto 36 (179 mg, 81 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: El compuesto 36 es una mezcla de epímeros en C28 en la relación 2,8:1, ambos tienen m/z 494,3 (M+1).
- 45
- Compuesto 37 y compuesto 38: Se añadió NaOMe (solución al 25% en p/p en MeOH, 100 µl, 0,44 mmol) a una solución del compuesto 36 (179 mg, 0,36 mmol) en MeOH (3,6 ml) y THF (0,72 ml) a temperatura ambiente. Después la reacción se calentó a 55°C durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, se añadieron t-BuOMe y HCl (ac.) 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 5 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 25%) para dar el producto 37 (118 mg, 66 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 494,3 (M+1). El compuesto 37 es una mezcla de isómeros de las formas de cetona y enol en C3 de los epóxidos epímeros en C28. También se obtuvo de la columna el compuesto 38 (38 mg, 20% de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: m/z 530,2, 532,3 (M+1, isómeros isotópicos). El compuesto 38 es una mezcla de isómeros de las formas de cetona y enol en C3. La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.
- 50
- 55
- 60

- 5 Compuestos 63283 y 63284: A una solución del compuesto 37 (118 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (34,2 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,4 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se trató con piridina (58 µl, 0,72 mmol), y se calentó a 55°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación, el cual después se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.), HCl (ac.) 1 N y agua. Los extractos orgánicos se separaron, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0% a 10%) para dar el producto 63283 (20 mg, 15% de rendimiento) y 63284 (44 mg, 32% de rendimiento), los cuales se obtuvieron ambos en forma de espumas sólidas blancas.
- 10 Compuesto 63283: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H, J = 1,6, 10,4 Hz), 3,52 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,66 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,47 (dd, 1H, J = 5,2, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,02 (dd, 1H, J = 4,8, 12,8 Hz), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,36-1,52 (m, 4H), 1,24-1,32 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 572,3, 574,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.
- 15 Compuesto 63284: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H, J = 1,6, 10,4 Hz), 3,42 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,47 (dd, 1H, J = 4,8, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,18 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18-1,27 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,01-1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); m/z 572,3, 574,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.
- 20 Compuesto 63287: Se añadió THF a una mezcla de NaH (10 mg, 0,25 mmol) y el compuesto 63283 (19 mg, 0,033 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar 50 min, la reacción se trató con agua (1 gota). Después de otros 5 min, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por placa de TLC preparativa (gel de sílice, eluido con EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 7%) para dar el producto 63287 (7 mg, 43% de rendimiento) en forma de una espuma blanca sólida: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 3,02 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 2,8, 3,6 Hz), 2,62 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H, J = 5,6, 12,4 Hz), 1,44-1,80 (m, 8H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,32 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86-0,94 (m, 2H); m/z 492,3 (M+1). La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.
- 25
- 30 Compuesto 63286: Se añadió el compuesto 63284 (36 mg, 0,063 mmol) en THF (0,5 ml) a una suspensión de NaH (10 mg, 0,25 mmol) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente mediante jeringa. Se usó THF (0,5 ml) adicional para lavar la jeringa, y se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 45 min, la reacción se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y agua (0,2 ml), y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido, una mezcla ~1:1 de los compuestos 63284 y 63286, se volvió a someter a las condiciones de reacción descritas antes. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se trató con agua (1 gota). Después de otros 5 min, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación, que después se lavó con agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 7%) para dar el producto 63286 (17 mg, 55 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,86 (dd, 1H, J = 3,2, 4,0 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 3,2, 4,4 Hz), 2,63 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 2,32-2,46 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,48-1,56 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13-1,31 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 6H); m/z 492,3 (M+1). La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.
- 35
- 40
- 45 Compuesto 39: Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 11 a partir del compuesto 6 (esquema 5), se produjo el compuesto 12 (4,0 mg, 6,5%) a partir del compuesto 6 (49 mg, 101 µmol) en forma de un sólido blanco. Condiciones de purificación: 2x cromatografía en columna (1ª: gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 10% a 100%; 2ª: gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 15% a 25%), seguido de PTLC (placa de gel de sílice, EtOAc/hexanos/Et3N = 1/4/0,1); m/z 611,4 (M+1).
- 50 Compuesto 63276: Se usó el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir del compuesto 6 (esquema 2) para dar el producto 63276 (1,2 mg, 30%) a partir del compuesto 39 (4 mg, 6,5 µmol) en forma de una espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80-7,87 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,46 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,42-2,58 (m, 2H), 1,88-2,28 (m, 6H), 0,80-1,76 (m, 11 H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); m/z 609,3 (M+1).
- 55 Compuesto 63282: A una solución del compuesto 38 (36 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,73 ml) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10,4 mg, 0,036 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se trató con piridina (18 µl, 0,22 mmol), y se calentó a 55°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación, el cual después se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.), HCl (ac.) 1 N y agua. Los extractos orgánicos se separaron, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 25%) para dar el producto 63282 (28 mg, 78 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida
- 60

blanca: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H, J = 1,6, 11,2 Hz), 3,52 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J = 4,8, 16,4 Hz), 2,37 (dd, 1H, J = 12,8, 16,4 Hz), 2,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19-1,26 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); m/z 528,3, 530,3 (M+1, isómeros isotópicos). La configuración estereoquímica de C28 no se asignó.

5  
10  
15  
Compuesto 63285: Una mezcla del compuesto 63221 (54,5 mg, 0,11 mmol), paraformaldehído (31 mg) y TsOH (12 mg, 0,063 mmol) en tolueno (1,1 ml) se calentó en un vial sellado a 110°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó después con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 30%) para dar el producto 63285 (21 mg, 38 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida blanca: El compuesto 63285 es una mezcla de epímeros en C28 en una relación ~1,3:1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de dos epímeros) δ 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 3H), 3,73 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,00 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,58 (m, 1H), 2,32-2,50 (m, 4H), 1,40-2,08 (m, 23H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,20-1,32 (m, 7H), 1,18 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,02-1,10 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 6H); m/z 522,3 (M+1).

20  
25  
Compuesto 63294: Una mezcla del compuesto 402-63 (0,10 g, 0,208 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,052 g, 0,25 mmol) se suspendió en DMF (2 ml), seguido de la adición de piridina anhidra (2 ml). La solución se calentó a 80°C y se agitó durante la noche (~14 h). La solución caliente se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y HCl (ac.) 1 N (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl (ac.) 1 N (30 ml) y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando un líquido viscoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 30%) para dar el producto 63294 (0,014 g, 12 %) en forma de un sólido: blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,71 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 16 y 4 Hz), 2,40 (dd, 1H, J = 15 y 13 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,88 (d ancho, 1H, J = 12 Hz), 1,80-1,45 (m, 7H), 1,33-0,98 (m, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 576,1 (M+1).

30  
35  
Compuesto 63297: Una mezcla del compuesto 402-63 (0,10 g, 0,208 mmol) y anhídrido trimetilacético (0,047 g, 0,25 mmol) se suspendió en DMF (2 ml), seguido de la adición de piridina anhidra (2 ml). La solución se calentó a 80°C y se agitó durante la noche (~14 h). La solución caliente se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y HCl (ac.) 1 N (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl (ac.) 1 N (30 ml), NaOH (ac.) 1 N (30 ml), y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando un líquido viscoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 30%) para dar el producto 63297 (0,042 g, 36 %) en forma de una espuma: blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 11 Hz), 3,83 (d, 1H, J = 11 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,45 (dd, 1H, J = 17 y 4 Hz), 2,38 (dd, 1H, J = 16 y 13 Hz), 2,19 (d ancho, 1H, J = 13 Hz), 2,03-1,93 (m, 3H), 1,92-1,29 (m, 8H), 1,26-0,88 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); m/z 564,3 (M+1).

40  
45  
Compuesto 63298: Una mezcla del alcohol 402-63 (0,10 g, 0,208 mmol) y anhídrido benzoico (0,056 g, 0,25 mmol) se suspendió en DMF (2 ml), seguido de la adición de piridina anhidra (2 ml). La solución se calentó a 80°C y se agitó durante la noche (~14 h). La solución caliente se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y HCl (ac.) 1 N (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl (ac.) 1 N (30 ml), NaOH (ac.) 1 N (30 ml), y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando un líquido viscoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos al 30%) para dar el producto 63298 (0,034 g, 28 %) en forma de un sólido: amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,59 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 10 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 10 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,51-2,28 (m, 3H), 2,07-1,81 (m, 5H), 1,73-1,38 (m, 6H), 1,36-0,86 (m, 5H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); m/z 584,2 (M+1).

50  
55  
Compuesto 41: A una solución agitada del compuesto 37 (98,7 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de disolventes de MeOH (3,0 ml) y THF (0,5 ml) se añadió una solución de NaOMe (109 µl, 0,48 mmol, al 25% en p/p en MeOH) a 55°C. La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió KCN (18,2 mg, 0,28 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 21,5 h y después a 55°C durante 49,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con HCl (ac.) 1 N (10 ml). La mezcla se extrajo rápidamente con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 15% a 35%) para dar el compuesto 41 (36,7 mg, 35%) (mezcla de dos diastereoisómeros) en forma de un sólido blanco: m/z 521,3 (M+1).

60  
Compuesto 63310: Se usó el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 402-63 a partir del compuesto 7 (esquema 2) para convertir el compuesto 41 (23 mg, 0,044 mmol) en el producto 63310 (15,0 mg, 66%) en forma de un sólido blanco. El compuesto 63310 es una mezcla de dos diastereoisómeros con la relación ~3,56:1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (mayoritario) y 7,65 (minoritario) (s, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 2,76 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 1,98-2,18 (m, 2H), 1,77-1,94 (m, 2H), 0,90-1,76 (m, 12H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 519,3 (M+1).

Compuesto 42: A una solución con agitación magnética de óxido de cromo(VI) (4,56 g, 45,6 mmol), agua (17,2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3,85 ml) enfriada a -8°C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del compuesto 42 (4,80 g, 10,1 mmol) en acetona (425 ml), previamente burbujeada con nitrógeno durante ~20 min. La solución se añadió a lo largo de un periodo de 30 min mientras se mantenía la temperatura de -9 a -3°C. La suspensión marrón resultante se agitó durante ~40 minutos a ~-4°C para dar una solución sobrenadante naranja que contenía un precipitado verde. Al calentarse a 11°C a lo largo de un periodo de 15 min, la suspensión se transfirió a un matraz para separar la acetona usando un rotavapor ajustado a una temperatura del baño de ~20°C. Después de repartir el residuo oscuro entre H<sub>2</sub>O (1010 ml) y MTBE (506 ml), la fase acuosa inferior se separó y se extrajo con MTBE (4 x 300 ml). Las soluciones combinadas de MTBE se lavaron con H<sub>2</sub>O (100 ml), solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Después de separar el disolvente y secar a vacío, se obtuvieron dos muestras del compuesto 42. Una muestra se aisló directamente para dar el compuesto 42 (1,81 g) en forma de sólidos blancos cristalinos. Una segunda muestra se cromatografió en gel de sílice para dar el compuesto 42 (1,0 g) en forma de sólido blancos cristalinos. Las dos muestras se combinaron para dar el compuesto 42 compuesto 42 (2,81 g, 57% de rendimiento): m/z 485,5 (M+1), 517,6 (M+33).

Compuesto 43: A una suspensión con agitación magnética del compuesto 42 (2,67 g, 5,51 mmol) y formiato de etilo (30,2 ml, 375 mmol) enfriada de -8 a -15°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió a lo largo de 15 min una solución de NaOMe al 30% en peso en MeOH (9,82 ml, 54,5 mmol). Durante este tiempo, la suspensión se volvió menos viscosa, dando una transformación de color de verdoso a marrón para dar finalmente una solución de color herrumbre. Después de agitar 25 min adicionales, se había formado una suspensión naranja. El análisis (TLC y HPLC) de la suspensión después de una hora adicional a ~3°C indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción naranja se calentó y a 14°C se transfirió a un matraz y se separó parcialmente el disolvente (~10,6 g). A este residuo se añadió agua helada (150 g) para dar una disolución turbia, a la que se añadió gota a gota HCl al 10% (34 ml) a lo largo de 15 min de -3 a ~0°C. La suspensión blanquecina resultante se filtró y la torta de filtración húmeda se lavó en el filtro con H<sub>2</sub>O (3x33 ml). La torta de filtración húmeda se disolvió en EtOAc (50 ml) y después de separar la capa acuosa residual, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (4x10 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Por separación del disolvente y secado a vacío se obtuvo el compuesto 43 (2,62 g, 92,9%) en forma de sólido rosa pálido: m/z 513,5 (M+1), 545,6 (M+33).

Compuesto 44: A una solución naranja turbia con agitación magnética del compuesto 44 (2,62 g, 5,11 mmol) en EtOH absoluto (37 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de NH<sub>2</sub>OH HCl (0,426 g, 6,13 mmol) en H<sub>2</sub>O (6,4 ml) a lo largo de un periodo de 6 minutos. La mezcla se calentó a 54°C durante 1,5 h. El análisis (TLC, HPLC, LCMS) de la mezcla después de 0,5 h indicaba que la conversión se había completado. La mezcla se enfrió y se concentró. Después de repartir el residuo entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, la capa acuosa inferior se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera (2x) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Por separación del disolvente y secado a vacío se aisló el compuesto 44 (2,53 g, 97,1%) en forma de sólidos marrón claro: m/z 510,4 (M+1), 542 (M+33).

Compuesto 45: A una solución amarillo pálido con agitación magnética del compuesto 45 (2,50 g, 4,90 mmol) en MeOH anhidro (40 ml) enfriada a ~-3°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió a lo largo de 5 minutos una solución de NaOMe al 30% en peso en MeOH (1,86 ml, 10,35 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se calentó a ~55°C durante 2,5 h. El análisis previo (TLC, HPLC) después de calentar durante solo ~1,3 h indicaba que la conversión casi se había completado. Se separó el metanol en un rotavapor, y el residuo se transfirió a un vaso de precipitados con H<sub>2</sub>O (50 ml) y MTBE (130 ml). El sistema de dos fases se agitó enérgicamente hasta que se dispersaron todos los sólidos que habían coagulado inicialmente. Con agitación continua, se añadió en porciones HCl 1 N (~13 ml) para dar dos capas transparentes. La capa acuosa ácida inferior se separó y se extrajo con MTBE (3x25 ml). Las soluciones orgánicas amarillas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (1x50 ml) y solución saturada de NaCl (1x50 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Por separación del disolvente y secado a vacío se obtuvo el compuesto 45 (2,50 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólidos amarillo pálido: m/z 510,4 (M+1).

Compuesto 63332: A una solución amarilla con agitación magnética del cinaoetoácido 45 (2,50 g, 4,90 mmol) en DMF anhidra (13 ml) enfriada de -32 a -35°C (baño de hielo seco/acetona) en atmósfera de nitrógeno, se añadió a lo largo de un periodo de 7 min una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,78 g, 2,7 mmol) en DMF (4 ml). Después de completarse la adición, la temperatura de la mezcla se llevó hasta y se mantuvo a ~0°C durante 25 min y después se calentó a temperatura ambiente. El análisis (TLC, HPLC, LC-MS) de una muestra indicaba que la conversión del compuesto 45 en el compuesto intermedio monobromado era casi completa. Se añadió piridina (1,71 ml, 21,0 mmol) en una porción, y la solución se calentó a ~55°C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndola en una solución agitada de agua helada (200 ml) y HCl (ac.) 1 N (10 ml). Después de añadir agua helada adicional (100 ml), la suspensión blanquecina se agitó durante 0,5 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (200 ml) y se repartió. La capa acuosa inferior se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos se combinaron con la solución de EtOAc inicial y se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (3x50 ml). Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, la solución amarilla se concentró y el producto resultante se secó con vacío para dar el compuesto 63332 (2,30 g, 92,4%) en forma de un sólido marrón claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,28-2,52 (m, 4H), 2,21 (d ancho, 1H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,63-1,72 (m, 4H), 1,53 (ancho, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24-1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07-1,11 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 508,5 (M+1), 450,6 (M+33).

5 Compuesto 63333: A una solución blanca transparente con agitación magnética del compuesto 63332 (23,7 mg, 0,0467 mmol) en THF secado sobre tamices (1,0 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió sulfato de dimetilo (7,6 mg, 0,060 mmol) seguido de carbonato sódico (7,2 mg, 0,0679 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por TLC (hexanos/acetato de etilo: 75/25) mostró una nueva mancha de producto menos polar pero significativo material de partida sin reaccionar. La suspensión se agitó a 50°C durante 5 horas y a 80°C durante 3 horas adicionales para convertir la mayor parte del material de partida. El THF se separó por evaporación en rotavapor y el residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2x20 ml) y solución saturada de NaCl (10 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La solución filtrada se concentró para dar el producto bruto. La purificación del producto bruto por TLC preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 10 97,5/2,5) dio el producto 63333 (11,9 mg, 48%) en forma de un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,34-2,50 (m, 3H), 2,24 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,13 (m, 1H), 1,50-2,05 (m, 12H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14-1,34 (m, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 522,6 (M+1), 554,6 (M+33).

15 Compuesto 46: A una solución con agitación magnética del compuesto 63332 (160 mg, 0,315 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> secado sobre tamices (10 ml) a temperatura ambiente se añadió a lo largo de 10 minutos una solución de cloruro de oxalilo (0,054 ml, 0,63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). Se aplicó un baño de agua caliente para llevar la solución a reflujo ligero (~35-38°C) durante 20 min. Después de separar el disolvente por evaporación en rotavapor, se añadió más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al residuo y se continuó la separación de componentes volátiles para separar el exceso de cloruro de oxalilo. Tras completarse la evaporación, el compuesto 46 (170 mg, cuantitativo) se aisló y se usó directamente para 20 preparar los compuestos 63334-63337.

Procedimiento general para hacer los compuestos 63334-63337: A una suspensión con agitación magnética de R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente se añadió a lo largo de tres minutos una solución de trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (véase la tabla 4 para los detalles). A la solución transparente resultante enfriada a ~0°C se añadió a lo largo de 15 min una solución del compuesto 46. Se retiró el baño de enfriamiento y la solución amarillo pálido se agitó a 25 temperatura ambiente durante ~40 min. El análisis (TLC, HPLC) de la muestra indicaba la ausencia de cloruro de ácido. La solución de la reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó consecutivamente con H<sub>2</sub>O, HCl (ac.) 1 N, y salmuera. Después de secar (MgSO<sub>4</sub>) se separaron los componentes volátiles de la solución y se secó a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos de 0% a 50%) para dar el compuesto objetivo deseado.

30 Compuesto 63334: sólido blanquecino; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 3,28 (m, 2H), 2,91 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,52-2,04 (m, 12H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07-1,40 (m, 5H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

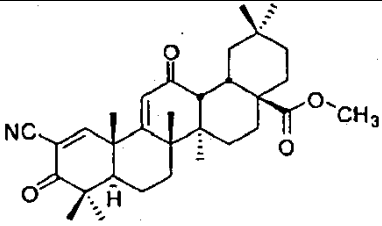
35 Compuesto 63335: sólido blanquecino; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 5,97 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 4,49 (dt, 2H, J = 5,0, 47,2 Hz), 3,56 (ddt, 2H, J = 5,0, 5,8, 28,0 Hz), 2,90 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 5H), 1,81 (m, 1H), 1,52-1,71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

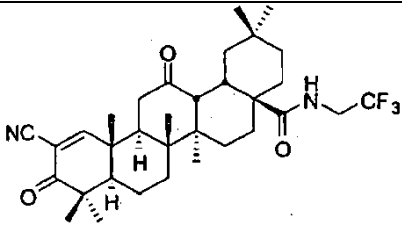
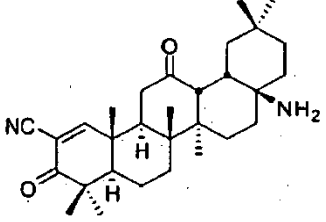
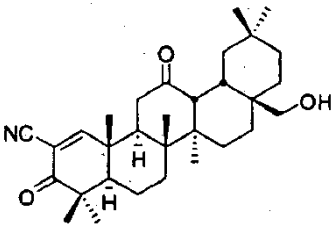
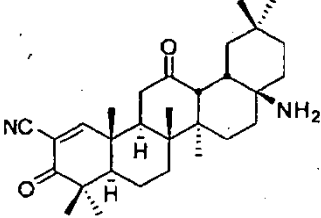
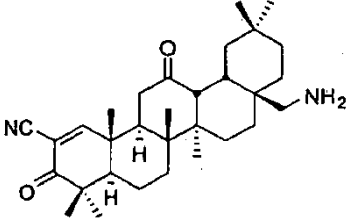
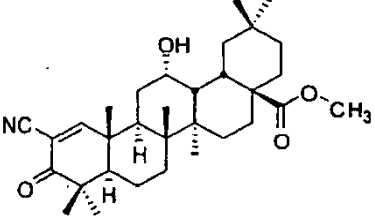
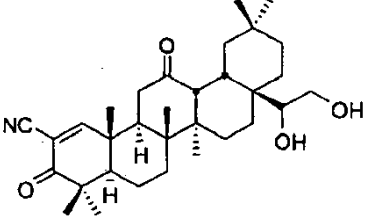
Compuesto 63336: sólido blanquecino; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1H), 5,77-6,03 (m, 2H), 3,50-3,72 (m, 2H), 2,87 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,32-2,54 (m, 3H), 1,56-2,22 (m, 13H), 1,04-1,40 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H),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

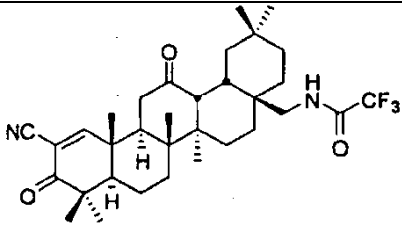
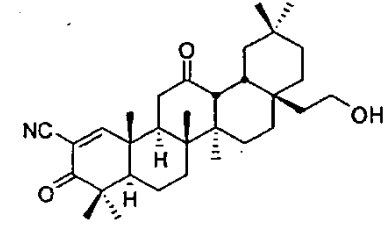
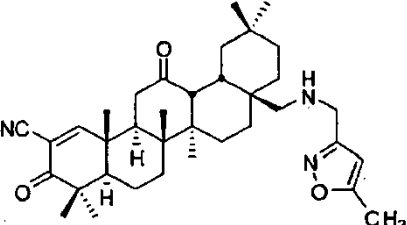
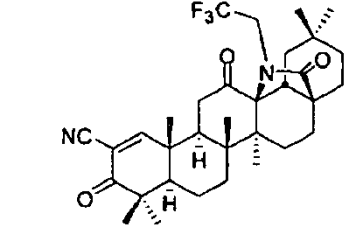
40 Compuesto 63337: sólido blanquecino; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 5,74 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,70-4,02 (m, 2H), 2,85 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,32-2,54 (m, 3H), 1,56-2,22 (m, 13H), 1,04-1,46 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (s, 3H),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

#### Ejemplo 4 - Solubilidad acuosa de derivados del ácido oleanólico

45 La solubilidad acuosa de los compuestos mostrados aquí, se determinó usando los procedimientos señalados en el ejemplo 1.

ID de los compuestos	Estructura	Solubilidad acuosa (µm)
Compuesto de referencia 63097 (402)		1,46

ID de los compuestos	Estructura	Solubilidad acuosa ( $\mu\text{m}$ )
Compuesto de referencia 63102 (dh404)		0,06
Compuesto de referencia 63198		163,6
63202		1,89
Compuesto de referencia 63208		9,49
63214		112,2
Compuesto de referencia 63219		13,58
63221		8,78

ID de los compuestos	Estructura	Solubilidad acuosa ( $\mu\text{m}$ )
63226		0,71
63231		1,23
63232		0,75
Compuesto de referencia 63237		5,16

### Referencias

- Patente de EE.UU. 5.443.826.  
 Patente de EE.UU. 5.599.795  
 5 Patente de EE.UU. 6.025.395  
 Patente de EE.UU. 6.974.801  
 N° de serie de EE.UU. 12/151.425  
 N° de serie de EE.UU. 12/352.473  
 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/046.332  
 10 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/046.342  
 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/046.352  
 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/046.363  
 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/046.366  
 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/111.333  
 15 Solicitud provisional de EE.UU. n° 61/111.269



- Solicitud provisional de EE.UU. nº 61/111.294
- Publicación de patente de EE.UU. 2009/0060873
- Solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian y Melean Visnick, titulada "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use," presentada el 20 de abril, 2009;
- 5 Solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring," presentada el 20 de abril, 2009.
- Solicitud de patente de EE.UU. por Eric Anderson, Xin Jiang y Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17," presentada el 20 de abril, 2009.
- 10 Solicitud de patente de EE.UU. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid," presentada el 20 de abril, 2009.
- Abraham y Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.
- Ahmad et al., *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.
- Ahmad et al., *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.
- 15 Akiyama et al., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):547-53, 2000.
- Angulo et al., *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.
- Araujo et al., *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Arend y Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.
- Arend et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.
- 20 Autenrieth et al., *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Bagasra et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.
- Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- Barrero et al., *Synlett*, 713, 1999.
- 25 Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.
- Bendzen et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.
- Blumberg et al., *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.
- Botoman et al., *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- Brandt et al., *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- 30 Braun et al., *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- Brewerton et al., *Lancet*, 1:904-907, 1973a.
- Brewerton et al., *Lancet*, 1:956-957, 1973b.
- Bronte et al., *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- Brown y DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- 35 Brynskov et al., *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger y Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.
- Cai et al., *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- Calin y Taurog, En: "The Spondylarthrides", Calin et al. (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann et al., *Gut*, 24(12):1135-1140, 1983.

- Chauhan y Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Chomarar et al., *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.
- Coyle y Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- 5 Culver et al., *Science*, 256:1550-1552, 1992.
- De Mico et al., *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.
- de Waal et al., *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.
- Dickerson et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo, 2007.
- Dinarelo, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.
- 10 Dinkova-Kostova et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dionne et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran et al., *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.
- Drossman et al., *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman et al., *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- 15 Dudhgaonkar et al., *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eikelenboom et al., *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- Everhart et al., *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.
- Fearon y Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- 20 Feldtkeller et al., *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein et al., *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fujikawa et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.
- Funakoshi et al., *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- 25 Galley y Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- Gehrmann et al., *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- Genain y Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.
- Gladman et al., *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- Gladman et al., *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- 30 Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman et al., *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- Graeber et al., *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten et al., *Cell*, 118:285-296, 2004.
- Griffin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7616, 1989.
- 35 Guilherme et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee et al., *Gut.*, 44(3):400-406., 1999.

- Hahn y Tsao, En: "Dubois' Lupus Erythematosus", 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.
- "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- 5 Hannum et al., *Nature*, 343:336-340, 1990.
- Hanson et al., *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Hansson et al., *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006.
- Harrison y Symmons et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.
- Harrison et al., *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.
- 10 Hart et al., *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- Hohler et al., *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.
- Hohler et al., *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.
- 15 Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- Horwitz y Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.
- Hotamisligilo, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- 20 Ishikawa et al., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Ishizawa y Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.
- Jacob et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.
- Jailwala et al., *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.
- 25 Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- Jones et al., *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.
- Jonsson et al., *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.
- Jonsson et al., *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.
- Jonsson et al., *Trends Immunol*, 22(12):653-654, 2001.
- 30 Kahle et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- Kaltschmidt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.
- Kawakami et al., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kellow y Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- 35 Khan et al., *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.
- Khan et al., *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.
- Kortylewski et al., *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.

- Kotake et al., *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.
- Kotzin y O'Dell, En: Samler's Immunologic Diseases, 5ª Ed., Frank et al. (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.
- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- 5 Kruger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.
- Lahesmaa et al., *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.
- Lee et al., *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz et al., *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- 10 Liby et al., *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.
- Lipsky, En: Harrison's principles of internal medicine, Fauci et al.(Eds.), 14ª Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lo et al., *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- Lugering et al., *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.
- 15 Lynn y Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.
- Macatonia et al., *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.
- "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.
- Marsal et al., *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.
- 20 Mazur et al., *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2001.
- Mazzoni et al., *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon et al., *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- McGeer y McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- McGeer et al., *Neurology*, 19:331-338, 1996.
- 25 McGonagle et al., *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- McGonagle et al., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.
- Mclver et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease et al., *Lancet*, 356:385-390, 2000.
- Merrill y Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996.
- 30 Mertz et al., *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.
- Moll y Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.
- Moll y Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- Morris et al., *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- 35 Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Nath et al., *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- Neal et al., *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.

- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- Nielen et al., *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.
- Ohnishi et al., *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- 5 Partsch et al., *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.
- Pica et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- Pimentel et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- Pociot et al., *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.
- Prieur et al., *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.
- 10 Rajakariar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Rantapaa-Dahlqvist et al., *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.
- Reimund et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- Ribbens et al., *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.
- Rogers et al., *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- 15 Rogler y Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- Rooney et al., *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.
- Ross et al., *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.
- Rostom et al., *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- 20 Ruster et al., *Scand. J Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Saiki et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson y Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- Salomonsson et al., *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- 25 Salvarani et al., *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- 30 Schellekens et al., *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.
- Schlaak et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.
- Schlaak et al., *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.
- Schlosstein et al., *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- 35 Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Sieper y Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.
- Simon et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.

- Simon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-85666, 1994.
- Simonian y Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- Sinha et al., *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack et al., *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- 5 Stewart et al., *Neurology*, 48:626-632; 1997.
- Strejan et al., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Talley et al., *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- 10 Tamir y Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.
- Targan et al., *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Sanguíneos Elevados de Colesterol en Adultos (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670.
- 15 Touzani et al., *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- Tumlin et al., *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.
- van Dullemen et al., *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezaand y Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- 20 Vazquez et al., *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.
- Vodovotz et al., En: *Handbook of Experimental Immunology, Volumes I-IV*, 1996.
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.
- Warrington et al., *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- Weyand y Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- 25 Whitehead et al., *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.
- Williams et al., *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245, 1994.
- Wordsworth, En: *Genes and Arthritis*, *Brit. Medical Bulletin*, 51:249-266, 1995.
- Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.
- Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.
- 30 Xanthou et al., *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.
- Yates et al., *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006.
- Yin et al., *Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997.
- Yin et al., *Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999.
- Yoh et al., *Kidney Int.*, 60(4):1343-1353, 2001.
- 35 Yu et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.
- Zhou et al., *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
- Zhou et al., *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.

Zingarelli et al., *J. Immunol.*, 1,71(12):6827-6837, 2003.

**Lista de secuencias**

5 <110> JIANG, XIN  
 LIU, XIAOFENG  
 GREINER, JACK  
 SZUCS, STEPHEN S.  
 VISNICK, MELEAN

10 <120> MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DE ÁCIDO OLEANÓLICO  
 HOMOLOGADO C-17

<130> REAT:031WO

15 <140> DESCONOCIDO  
 <141> 2009-04-20

<150> 61/046.366  
 <151> 2008-04-18

20 <150> 61/111.294  
 <151> 2008-11-04

<160> 10

25 <170> PatentIn versión 3,3

<210> 1  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 30 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cebador artificial

35 <400> 1  
 tccgatgggt ccttacactc 20

<210> 2  
 <211> 20  
 40 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cebador artificial

45 <400> 2  
 taggctcctt cctccttcc 20

<210> 3  
 <211> 20  
 50 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cebador artificial

55 <400> 3  
 gcagcactga gtggtcaaaa 20

60 <210> 4  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

65 <220>  
 <223> Cebador artificial



ES 2 613 964 T3

<400> 4  
 ggtaactgc ctcaattgct 20

5 <210> 5  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Cebador artificial

<400> 5  
 gctgtggcta ctgcggtatt 20

15 <210> 6  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador artificial

<400> 6  
 atctgcctca atgacacat 20

25 <210> 7  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Cebador artificial

<400> 7  
 atgagcaggt gaaagccatc 20

35 <210> 8  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Cebador artificial

<400> 8  
 taaaggaaac cccaacatgc 20

45 <210> 9  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

50 <220>  
 <223> Cebador artificial

<400> 9  
 gattacatcc tggcctgaa 20

60 <210> 10  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

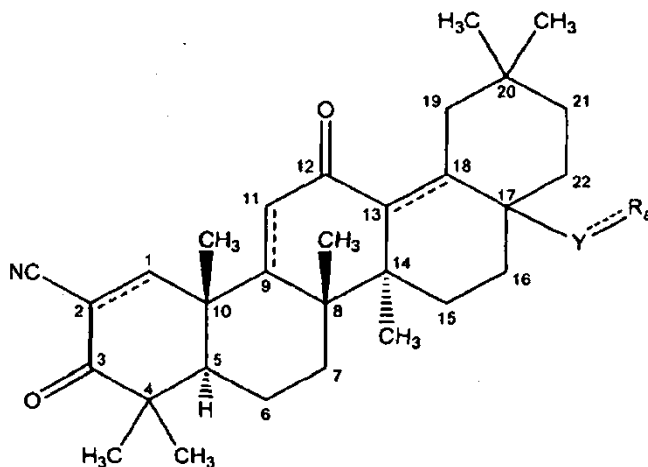
65 <220>  
 <223> Cebador artificial

# ES 2 613 964 T3

<400> 10  
gagcgcagag agaagtcgat 20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 en donde:

Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤8)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>a</sub> es:

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

10 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquil-amino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquiniil-amino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaril-amino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, alquiltio<sub>(C≤12)</sub>, alqueniiltio<sub>(C≤12)</sub>, alquiniiltio<sub>(C≤12)</sub>, ariltio<sub>(C≤12)</sub>, aralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroariltio<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquiltio<sub>(C≤12)</sub>, aciltio<sub>(C≤12)</sub>, tioacilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alquiniilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilsulfinilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonio<sub>(C≤12)</sub>, alquilsililo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

20 Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 7 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodiilo<sub>(C1-5)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-; o

Y, R<sub>a</sub>, y los carbonos número 13, 17 y 18 forman un anillo, de modo que R<sub>a</sub> está unido al carbono 13, en donde Y es alcanodiilo<sub>(C=1)</sub> o alquendiilo<sub>(C=1)</sub> sustituido y R<sub>a</sub> es -O-;

25 en donde el término "alqueniilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, que tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno;

30 en donde la expresión "alqueniilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, que tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionada del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S;

en donde el término "alquiniilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, que tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno;

35 en donde la expresión "alquiniilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión y al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S;

en donde el término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono de una estructura de anillo aromático de 6 miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste en átomos que no son distintos de carbono e hidrógeno;

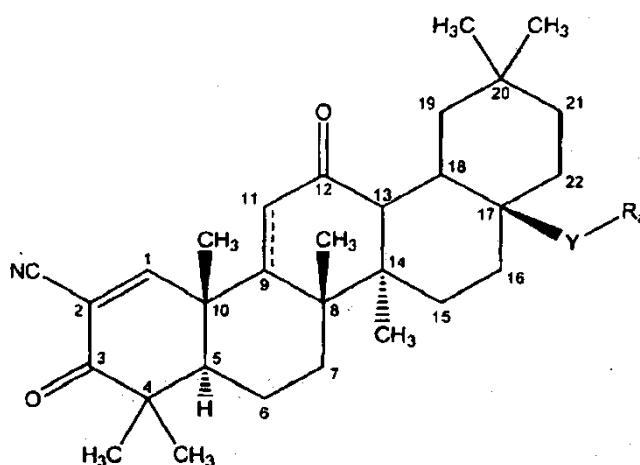
5 en donde la expresión "grupo alquilo" incluye grupos alquilo que pueden contener uno o más componentes cicloalquilo;

en donde los componentes hidrocarbonados requeridos de los grupos alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo incluyen componentes hidrocarbonados, que pueden contener una o más partes carbocíclicas;

10 en donde las partes alquilo de los grupos alcoxi, alquilamino, alquilimino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, alquilamonio y alquilsulfonio incluyen partes alquilo que pueden contener uno o más componentes cicloalquilo;

o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



en donde:

15 Y es alcanodiilo<sub>(C≤5)</sub> o alcanodiilo<sub>(C≤5)</sub> sustituido;

R<sub>a</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, fosfato, 1,3-dioxoisindolin-2-ilo o ciano; o

20 alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquiniloxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquil-amino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquencilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilil-amino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaril-amino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfonilo<sub>(C≤12)</sub>, arilsulfino<sub>(C≤12)</sub>, alquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, dialquilfosfato<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

25 Y y R<sub>a</sub> forman un anillo de 3 a 5 miembros, de modo que Y y R<sub>a</sub> están además conectados entre sí por uno o más de -O- y alcanodiilo<sub>(C1-3)</sub>, en donde además Y es -CH- y R<sub>a</sub> es -CH<sub>2</sub>-;

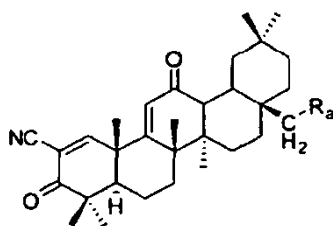
o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Y representa -CH<sub>2</sub>-; y/o

R<sub>a</sub> representa hidroxilo, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, amido<sub>(C≤8)</sub>, o amido<sub>(C≤8)</sub> sustituido;

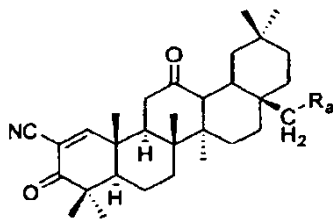
30 o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 2, definido además como:



en donde R<sub>a</sub> es hidroxí, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> o aciloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 2, definido además como:



5

en donde R<sub>a</sub> es hidroxí, ciano, acilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> o aciloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es -C(OH)HCH<sub>2</sub>-.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sub>a</sub> es -OH, -Cl, -Br o -H.

10 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R<sub>a</sub> es -OH.

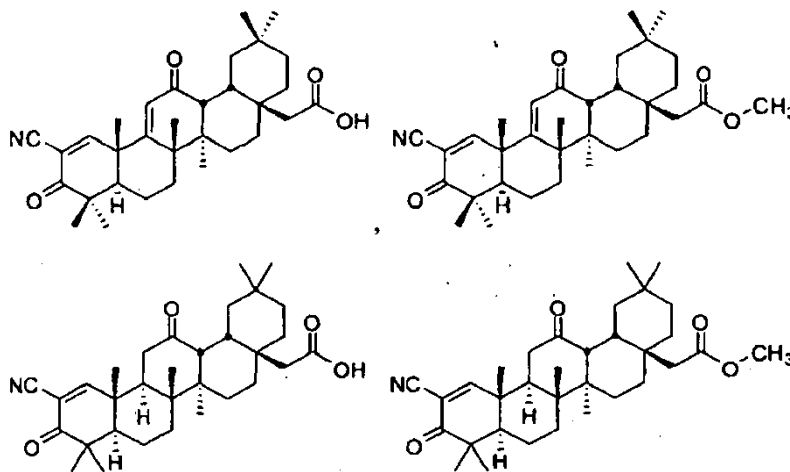
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

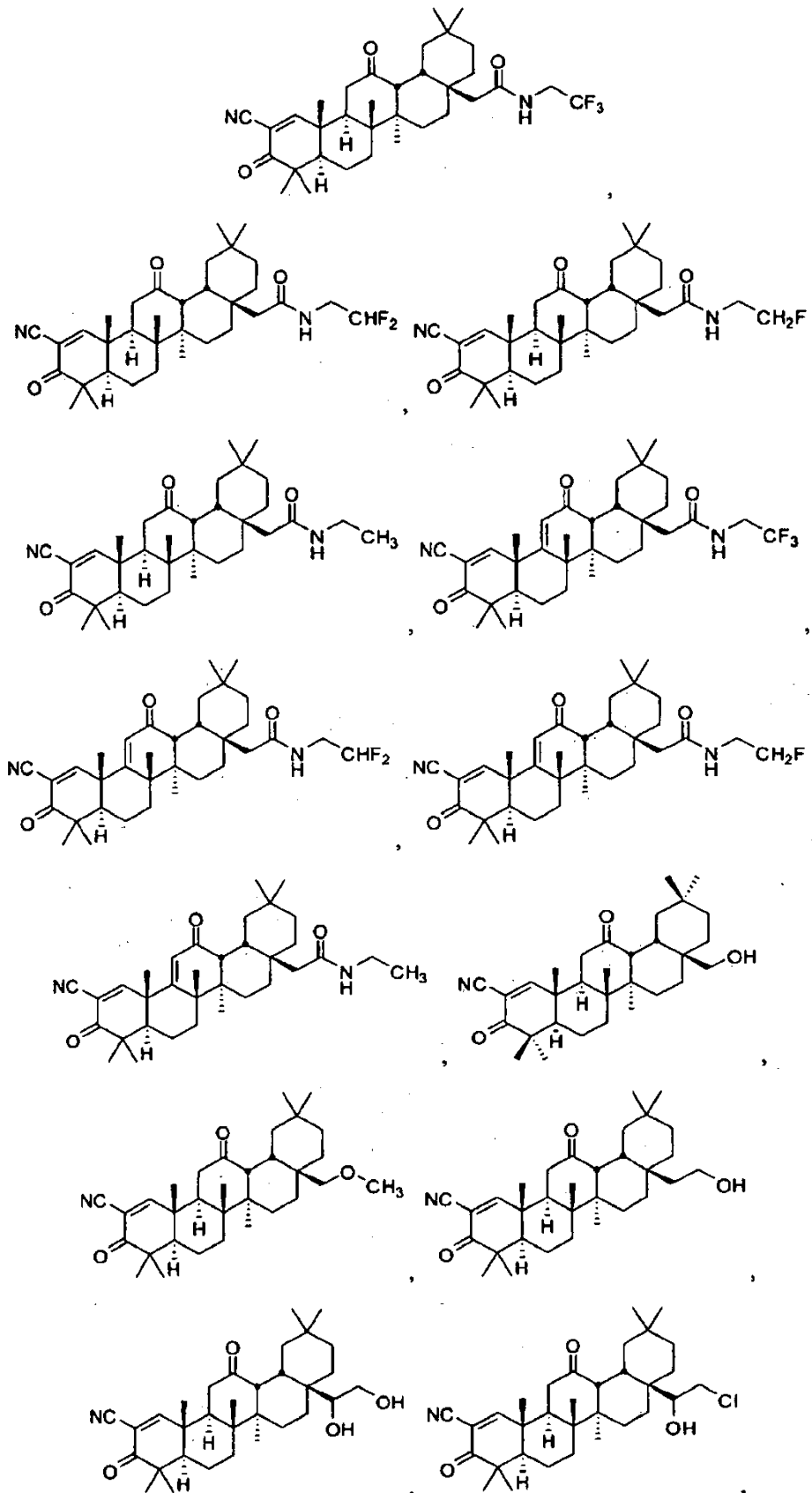
R<sub>a</sub> es acilo<sub>(C1-3)</sub> o acilo<sub>(C1-3)</sub> sustituido; o

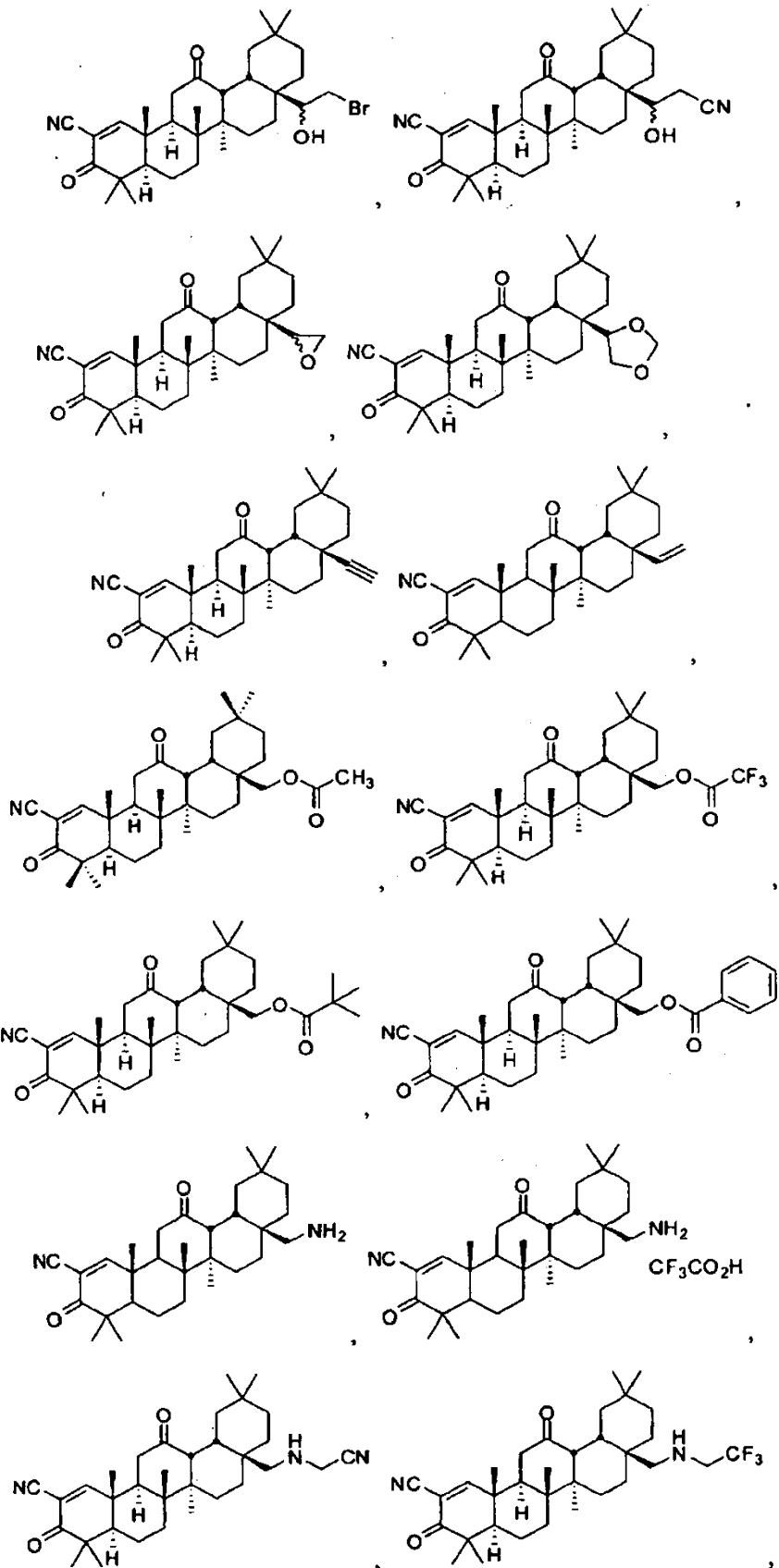
R<sub>a</sub> es aciloxi<sub>(C1-8)</sub> o aciloxi<sub>(C1-3)</sub> sustituido.

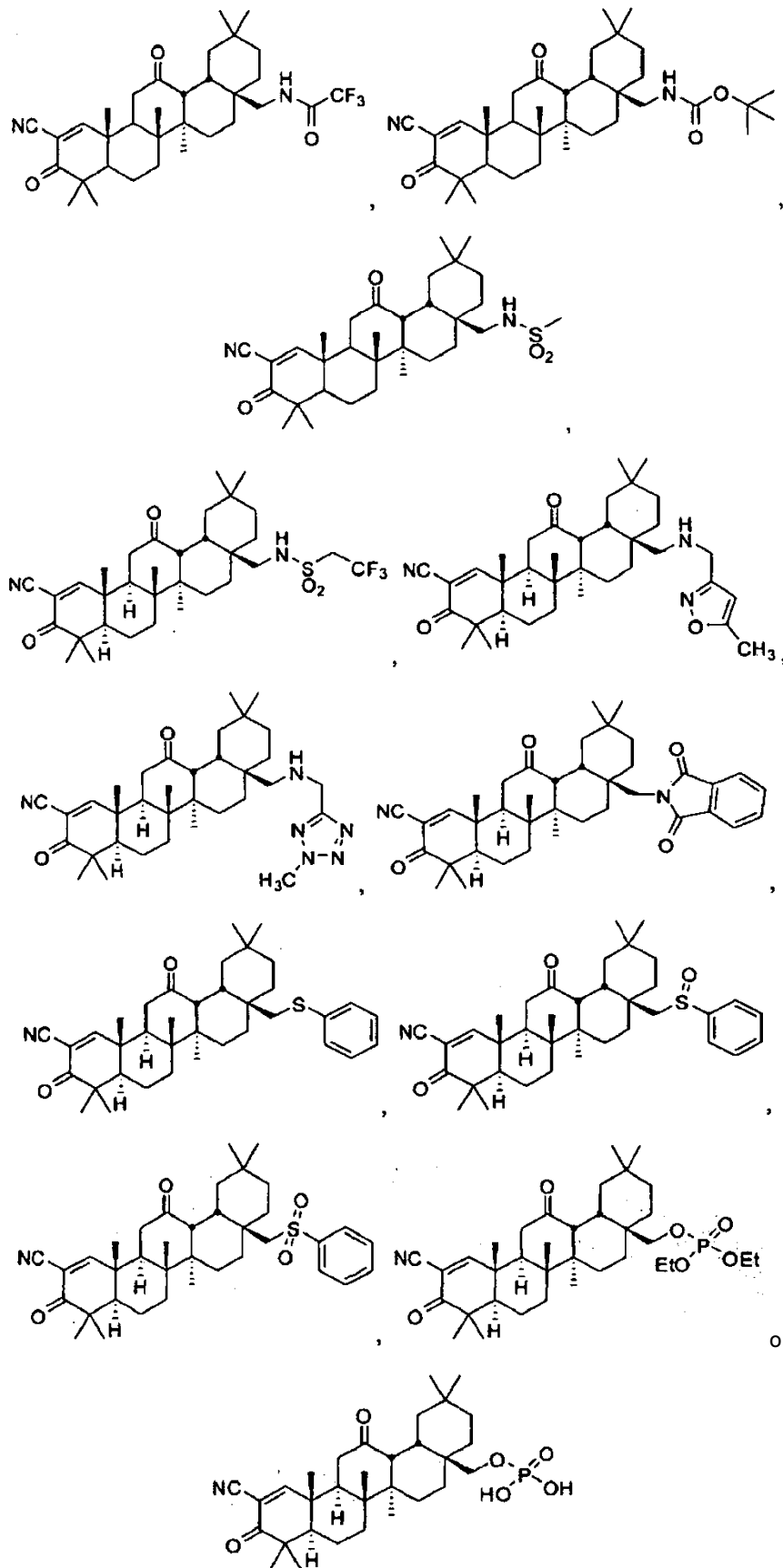
15 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R<sub>a</sub> es alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroaralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤12)</sub>, o amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

11. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



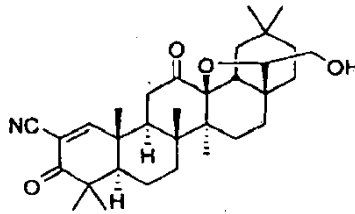




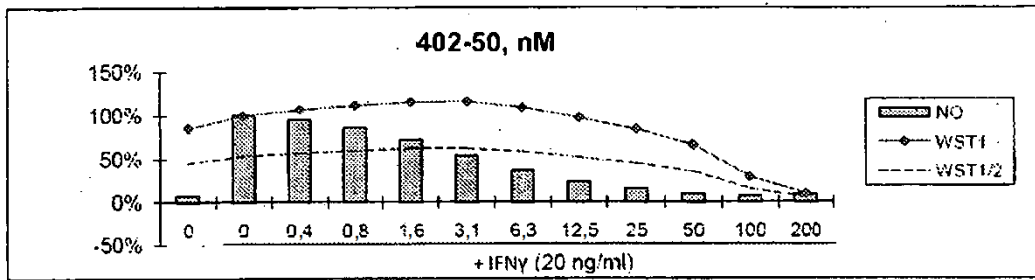


12. Un compuesto de fórmula:

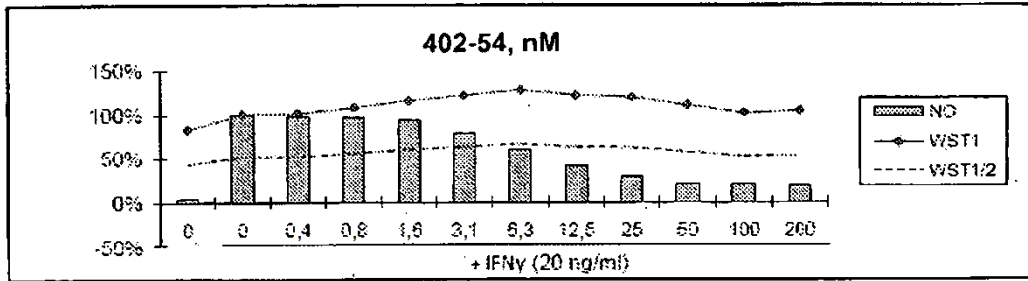




13. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar como un producto farmacéutico.
- 5 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento del cáncer, p. ej., un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma y/o el cáncer es de vejiga, sangre, óseo, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, trasto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículo.
- 10 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección con un componente inflamatorio en un sujeto, por ejemplo, en donde la enfermedad es lupus, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico, síndrome metabólico (síndrome X), psoriasis, acné o dermatitis atópica.
- 15 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, por ejemplo, en donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington o esclerosis lateral amiotrófica.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para usar en el tratamiento de la enfermedad renal/de riñón (RKD) en un sujeto.
19. Un kit que comprende:
- 20 un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; e
- instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el que se va a administrar el compuesto, información de conservación para el compuesto, información de dosis e instrucciones relacionadas con cómo administrar el compuesto.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

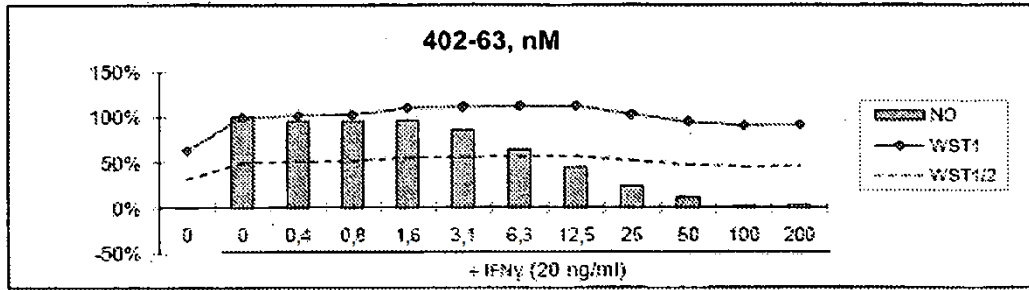


FIG. 3

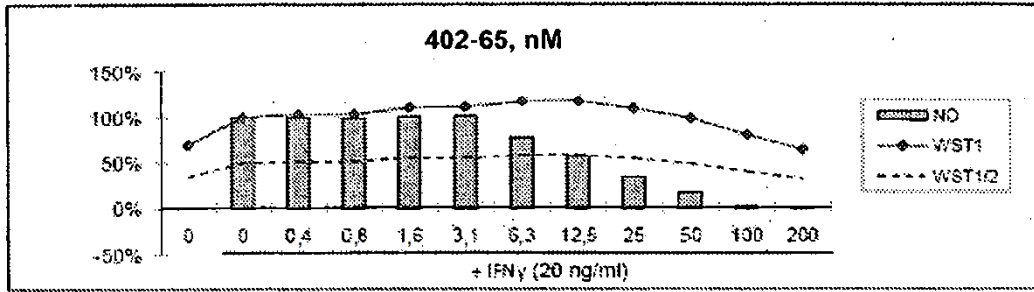


FIG. 4

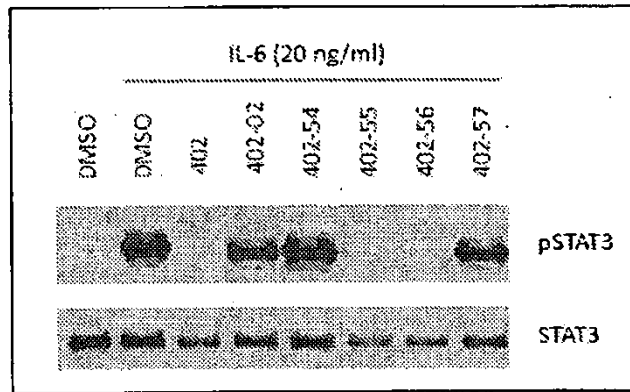


FIG. 5

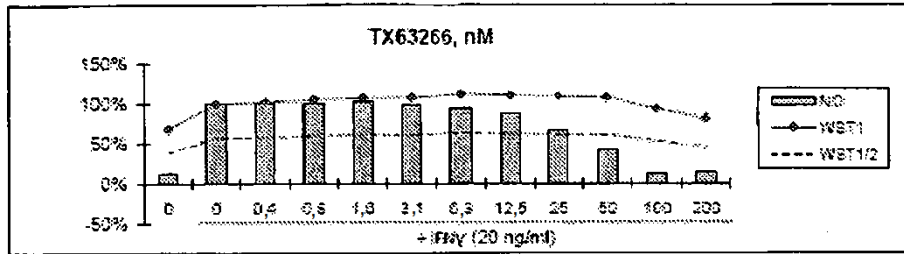


FIG. 6

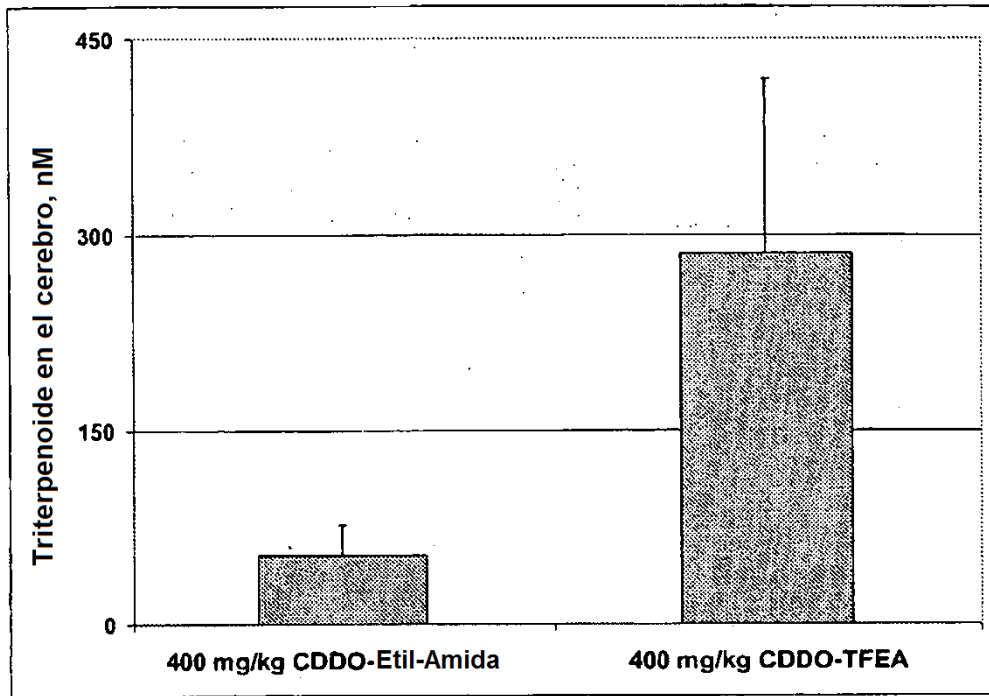
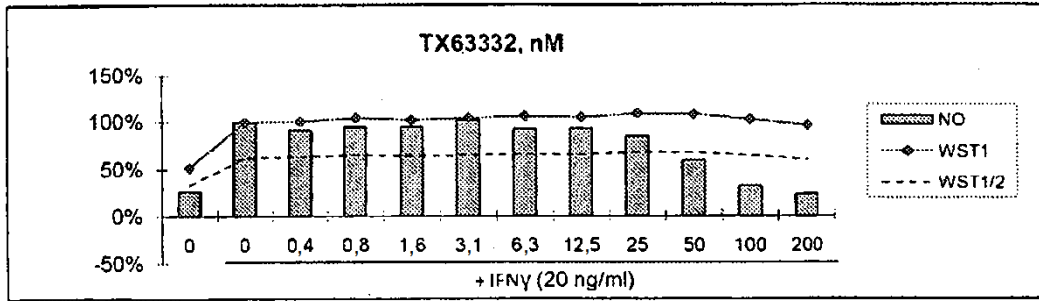


FIG. 7





**FIG. 8**