

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 615**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2013 PCT/US2013/059015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14040056**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2013 E 13767175 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2892911**

54 Título: **Derivados de heteroarilo C17 del ácido oleanólico y métodos de uso de éstos**

30 Prioridad:

10.09.2012 US 201261699199 P

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

29.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JIANG, XIN;
BENDER, CHRISTOPHER, F. y
VISNICK, MELEAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 644 615 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

Derivados de heteroarilo C17 del ácido oleanólico y métodos de uso de éstos

Antecedentes de la invención

I. Campo de la invención

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

Descripción de la técnica relacionada

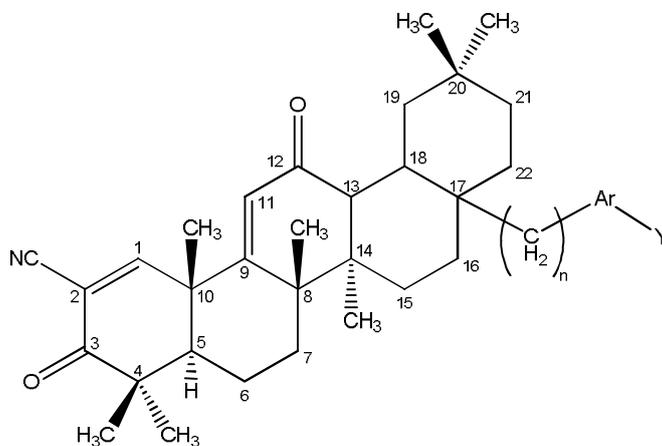
- 10 Las actividades antiinflamatoria y antiproliferativa del triterpenoide de origen natural, ácido oleanólico, han sido mejoradas por modificaciones químicas. Por ejemplo, se han desarrollado el ácido 2-ciano-3,12-diooxooleana-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y compuestos relacionados (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998; Honda *et al.*, 1999; Honda *et al.*, 2000a; Honda *et al.*, 2000b; Honda, *et al.*, 2002; Suh *et al.*, 1998; Suh *et al.*, 1999; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005 y Patentes U.S. 8.129.429; 7.915.402; 8.124.799; 8.071.632; 8.338.618; y 7.943.778). El metil éster, bardoxolona metilo (CDDO-Me), se ha evaluado clínicamente para el tratamiento de cáncer y enfermedad renal crónica (Pergola *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012).

- También se ha mostrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción por IFN- γ de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.*, (2000a); Honda *et al.*, (2000b) y Honda *et al.*, (2002). También se ha mostrado que los derivados sintéticos de otro triterpenoide, el ácido betulínico, inhiben los procesos inflamatorios celulares, a pesar de que estos compuestos se han caracterizado menos extensamente (Honda *et al.*, 2006). La farmacología de estas moléculas triterpenoides sintéticas es compleja. Se ha mostrado que los compuestos derivados del ácido oleanólico afectan la función de múltiples blancos proteicos y de este modo modulan la actividad de varias vías de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, control del ciclo celular, e inflamación (por ejemplo, Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007a). Los derivados del ácido betulínico, aunque han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parece que tienen diferencias significativas en su farmacología en comparación con compuestos derivados de OA (Liby *et al.*, 2007b). Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados triterpenoides conocidos varía, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que se pueden tratar o prevenir con compuestos que tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios potentes, y el alto grado de necesidades médicas insatisfechas representadas en esta variedad de enfermedades, es deseable sintetizar nuevos compuestos con estructuras diversas que pueden tener perfiles de actividad biológica mejorados para el tratamiento de una o más indicaciones. WO-A-2009/129545 y WO-A-2009/129548 describen compuestos oleanano sustituidos en la posición 17 con grupos heterocíclicos, que están saturados en la posición 9(11) y que tienen actividad antiinflamatoria.

Resumen de la invención

- 35 La presente descripción provee nuevos derivados triterpenoides sintéticos con propiedades anti-inflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas y métodos para su elaboración y métodos para su uso.

En un aspecto, se proveen compuestos de la fórmula:



(I),

en donde:

n es 0-3;

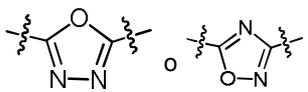
Ar es heteroarenodiilo_(C≤8) o una versión sustituida del mismo; e

5 Y es; hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, o ciano; NCO; o alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

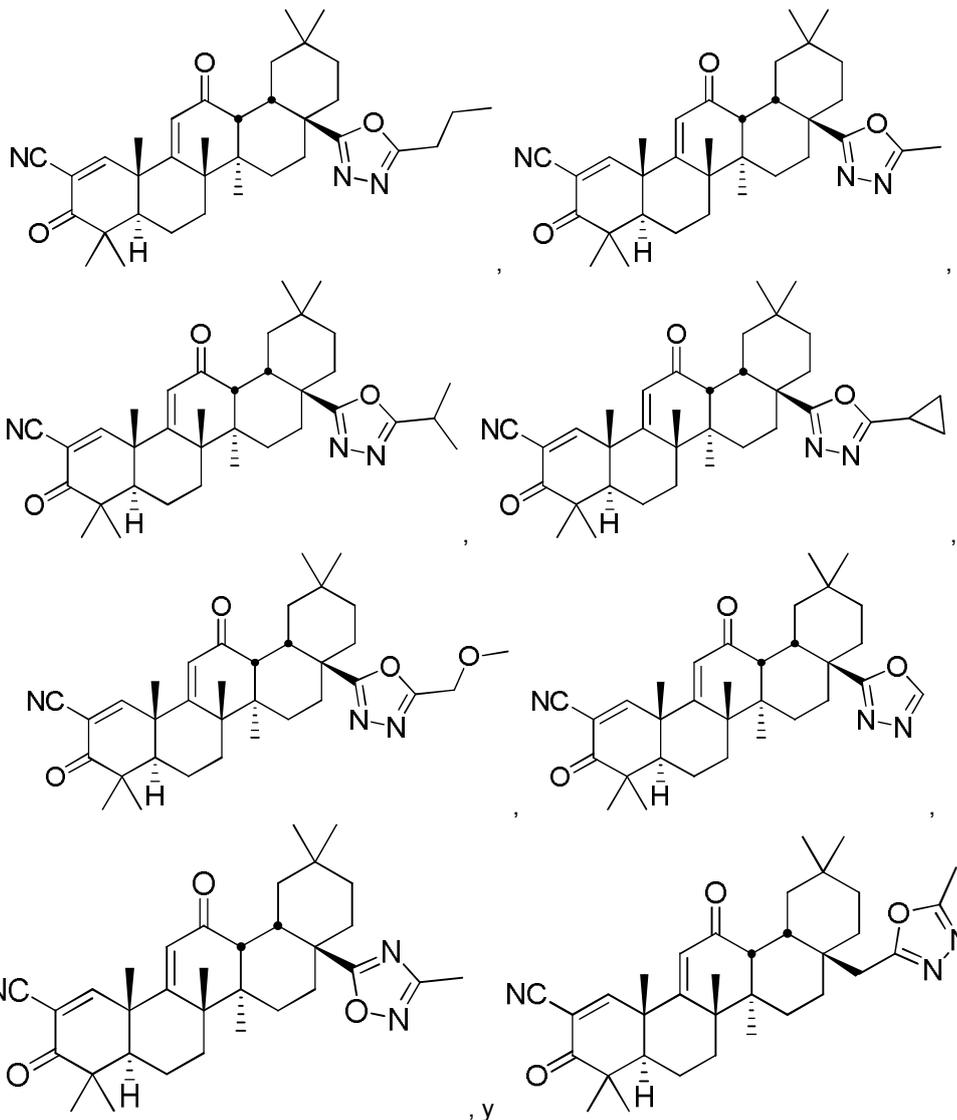
En algunas realizaciones, Y es -H. En algunas realizaciones, Y es alquilo_(C≤4), por ejemplo, metilo, *n*-propilo, isopropilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, Y es alquilo_(C≤4) sustituido, por ejemplo, metoximetilo.

10 En algunas realizaciones, Ar es



En algunas realizaciones, n = 0. En otras realizaciones, n = 1.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas anteriores.

En algunos aspectos, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores y un excipiente. En otro aspecto se proveen métodos de tratamiento y/o prevención de una enfermedad o un trastorno en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar a dichos pacientes uno o más de los compuestos anteriores en una cantidad suficiente como para tratar y/o prevenir la enfermedad o trastorno.

5 Descripción de realizaciones ilustrativas

En la presente se describen nuevos compuestos y composiciones con propiedades antioxidantes y/o antiinflamatorias, métodos para su elaboración, y métodos para su uso, incluyendo para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

I. Definiciones

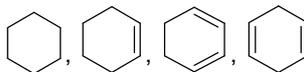
- 10 Cuando se utiliza en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "carbonilo" significa -C(=O)-; "carboxi" significa -C(=O)OH (también escrito como -COOH o -CO₂H); "halo" significa de manera independiente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" -NH₂; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; y "tio" significa =S; "sulfonilo" significa -S(O)₂-; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un enlace doble y "≡" significa un enlace triple. El símbolo "----" representa un enlace opcional, que si se encuentra presente es sencillo o doble. El símbolo "====" representa un enlace sencillo o un enlace doble. De este modo, por ejemplo, la fórmula

20



incluye



y

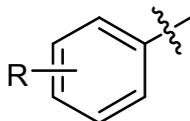


- 25 Y se entiende que ninguno de estos átomos de anillo forma parte de más de un enlace doble. Aún más, se hace notar que el símbolo de enlace covalente "-", cuando conecta uno o dos átomos estereogénicos, no es indicativo de ninguna estereoquímica preferida, en su lugar, abarca todos los estereoisómeros, así como mezclas de los mismos. El símbolo "~~~~", cuando se dibuja perpendicularmente a un enlace (por ejemplo,

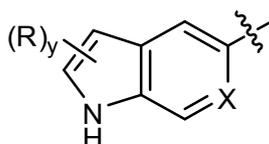


- 30 para metilo), indica un punto de unión del grupo. Se indica que el punto de unión típicamente sólo se identifica de esta manera en los grupos grandes con el fin de facilitar al lector la identificación inequívoca del punto de unión. El símbolo "◄" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta "por encima de la página". El símbolo "|||||" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta "por debajo de la página". El símbolo "~~~~" representa un enlace sencillo donde la geometría alrededor del enlace doble (por ejemplo, ya sea *E* o *Z*) no está definida. Por ello, se consideran ambas opciones, así como combinaciones de las mismas. El orden de los enlaces descrito previamente no es limitante cuando uno de los átomos unido por el enlace es un átomo de metal (M). En dichos casos, se comprenderá que la unión real puede comprender múltiples uniones y/o un carácter iónico significativos. Por ello, a menos que se indique de otra manera, cada una de las fórmulas M-C, M=C, M----C y M====C, se refiere a un enlace de cualquier tipo y orden entre un átomo de metal y un átomo de carbono. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a dicho átomo. Un punto resaltado en negrita sobre un átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado hacia fuera del plano del papel.

Cuando un grupo "R" se ilustra como un "grupo flotante" en un sistema de anillos, por ejemplo, en la fórmula:



entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluyendo un hidrógeno ilustrado, implícito o definido explícitamente, en la medida en que se forme una estructura estable. Cuando se ilustra un grupo "R" como un "grupo flotante" en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en la fórmula:



entonces R puede reemplazar a cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de los anillos fusionados salvo que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos ilustrados (*por ejemplo*, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implícitos (*por ejemplo*, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se comprende que está presente), hidrógenos definidos expresamente, e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (*por ejemplo*, un hidrógeno unido a un grupo X, cuando X significa -CH-), en la medida en que se forme una estructura estable. En el ejemplo ilustrado, R puede encontrarse en el anillo de 5 miembros o en el anillo de 6 miembros del sistema de anillos fusionados, en la fórmula anterior, la letra subíndice "y" inmediatamente después del grupo "R" entre paréntesis, representa una variable numérica. Salvo que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2, o cualquier número entero mayor de 2, sólo limitado por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables en el anillo o sistema de anillos.

Para los grupos y clases que se proveen más adelante, los siguientes subíndices entre paréntesis definen adicionalmente el grupo/clase de la siguiente manera: "(Cn)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C≤n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden encontrarse en el grupo/clase, siendo el número mínimo tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión, *por ejemplo*, se comprende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alqueno_(C≤8)" o la clase "alqueno_(C≤8)" es dos. Por ejemplo, un "alcoxi_(C≤10)" indica aquellos grupos alcoxi que tienen entre 1 y 10 átomos de carbono. (Cn-n') define el número mínimo (n) y el número máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, un "alcoxi_(C2-10)" indica aquellos grupos alquilo que tienen entre 2 y 10 átomos de carbono.

El término "saturado" según se utiliza en la presente significa el compuesto o grupo modificado de manera tal que no tenga enlaces dobles carbono-carbono ni enlaces triples carbono-carbono, excepto como se describe más adelante. En el caso de las versiones sustituidas de los grupos saturados, puede haber uno o más enlaces dobles de carbono-oxígeno o un enlace doble de carbono-nitrógeno. Y cuando dicho enlace está presente, no se excluyen los enlaces dobles de carbono-carbono que pueden existir como parte de una tautomería ceto-enol o una tautomería imina/enamina.

El término "alifático" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo modificado de esta manera es un compuesto o grupo hidrocarbonado acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse entre sí en cadenas lineales, cadenas ramificadas, o anillos no aromáticos (alíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, es decir unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alqueno) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquino).

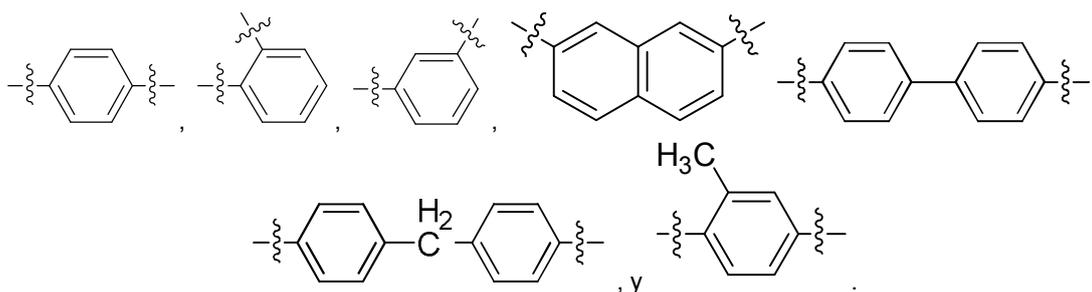
El término "alquilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. De manera similar, el grupo cicloalquilo no consiste en otros átomos que no sean carbono e hidrógeno. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos) unidos al anillo o sistema de anillos. Los grupos -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr o propilo), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr, ⁱPr o isopropilo), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o ^tBu), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo y cicloalquilo. El término "alcanodiilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, ningún enlace doble o triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos -CH₂- (metileno), -CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -

CH₂CH₂CH₂-, son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término “alquilideno” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo divalente =CRR’ en donde R y R’ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, o R y R’ se toman juntos para representar un alcanodiilo que tiene al menos dos átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: =CH₂, =CH(CH₂CH₃), y =C(CH₃)₂. Un “alcano” hace referencia al compuesto H-R, donde R es alquilo, según la definición precedente de este término. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂CH₂Cl. El término “haloalquilo” es un subconjunto de alquilo sustituido, en donde uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un grupo halo y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, -CH₂Cl es un ejemplo no limitante de haloalquilo. El término “fluoroalquilo” es un subconjunto de alquilo sustituido, en donde uno o más hidrógenos se han sustituido por un grupo fluoro y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos -CH₂F, -CF₃, y -CH₂CF₃ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo.

El término “alqueno” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen: -CH=CH₂ (vinilo), -CH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ (alilo), -CH₂CH=CHCH₃, y -CH=CHCH=CH₂. El término “alqueniilo” cuando se lo utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos -CH=CH-, -CH=C(CH₃)CH₂- y -CH=CHCH₂- son ejemplos no limitantes de grupos alqueniilo. Cabe destacar que, aunque el grupo alqueniilo es alifático, una vez que está unido por ambos extremos, este grupo no es eximido de formar parte de una estructura aromática. Los términos “alqueno” u “olefina” son sinónimos y hacen referencia a un compuesto que tiene la fórmula H-R, en donde R es alqueno según la definición precedente de este término. Un “alqueno terminal” se refiere a un alqueno que solamente tiene un enlace doble carbono-carbono, en donde dicho enlace forma un grupo vinilo por un extremo de la molécula. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los grupos -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr, son ejemplos no limitantes de grupos alqueniilo sustituidos.

El término “alquiniilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Según se utiliza en la presente, el término alquiniilo no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Los grupos -C≡CH, -C≡CCH₃, y -CH₂C≡CCH₃, son ejemplos no limitantes de grupos alquiniilo. Un “alquino” hace referencia al compuesto H-R, donde R es alquiniilo. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

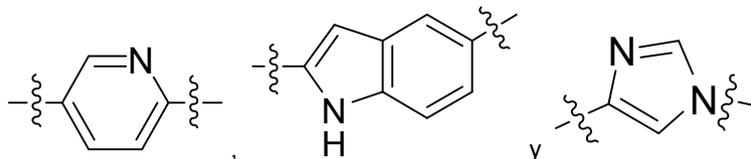
El término “arilo”, cuando se usa sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo aromático no saturado monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, donde dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde todos los átomos del anillo son carbono, y en donde el grupo no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Según se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o aralquilo (siendo la limitación el número de carbonos permitido) unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional que estuviera presente. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, -C₆H₄CH₂CH₃ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado de bifenilo. El término “arenodiilo”, cuando se usa sin el modificador “sustituido”, se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, donde dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde todos los átomos del anillo son carbonos, y en donde el grupo monovalente no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Según se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo o aralquilo (siendo la limitación el número de carbonos permitido) unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional que estuviera presente. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados se pueden unir por medio de una o más de las siguientes estructuras: un enlace covalente, un grupo alcanodiilo o un grupo alqueniilo (teniendo en cuenta la limitación del número de carbonos). Los ejemplos no limitativos de grupos arenodiilo incluyen:



Un "areno" hace referencia al compuesto H-R, donde R es arilo, según la definición precedente de este término. Los grupos benceno y tolueno son ejemplos no limitantes de arenos. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

El término "aralquilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo monovalente -alcanodiil-arilo, en donde los términos alcanodiilo y arilo se utilizan en cada caso de manera consistente con las definiciones que se han proporcionado anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término aralquilo se usa con el modificador "sustituido", significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno del grupo alcanodiilo y/o del grupo arilo por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3'-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

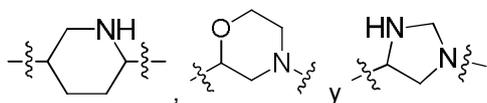
El término "heteroarilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo heteroarilo no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos) unido al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "N-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. El término "heteroarenodiilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromáticos, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, donde dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo divalente no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados se pueden unir por medio de una o más de las siguientes estructuras: un enlace covalente, un grupo alcanodiilo o un grupo alquenodiilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos). Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos) unido al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



Un "heteroareno" hace referencia al compuesto H-R, donde R es heteroarilo. Los grupos piridina y quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido", significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

El término "heterocicloalquilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como punto de unión, donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos no aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar

fusionados o no fusionados. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos) unidos al anillo o sistema de anillos. Además, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o en el sistema de anillos, siempre que el grupo resultante continúe siendo no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidiniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiraniilo, piraniilo, oxiraniilo y oxetaniilo. El término “N-heterocicloalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. El término “heterocicloalcanodiilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo cíclico divalente, con dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como los dos puntos de unión, donde dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillos, donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo divalente no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados se pueden unir por medio de una o más de las siguientes estructuras: un enlace covalente, un grupo alcanodiilo o un grupo alquenodiilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos). Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (en la medida en que lo permita la limitación del número de carbonos) unidos al anillo o sistema de anillos. Además, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o en el sistema de anillos, siempre que el grupo resultante continúe siendo no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanodiilo incluyen:



Cuando estos términos se usan con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ o -C(O)OC(CH₃)₃ (*tert*-butiloxicarbonilo, BOC).

El término “arilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -C(O)R, en donde R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, como se han definido estos términos precedentemente. Los grupos -CHO, -C(O)CH₃ (acetilo, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅, -C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un “tioacilo” se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R se ha reemplazado por un átomo de azufre, -C(S)R. El término “aldehído” corresponde a un alcano, como se define precedentemente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo -CHO. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo un átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo, si alguno estuviera presente) por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los grupos -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (carbamoilo) y -CON(CH₃)₂, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos.

El término “alcoxi” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -OR, en donde R es un alquilo, según la definición precedente de dicho término. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃ (metoxi), -OCH₂CH₃ (etoxi), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (isopropoxi), -O(CH₃)₃ (*tert*-butoxi), -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo. Los términos “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo”, “aralcoxi”, “heteroarilo”, “heterocicloalcoxi”, y “aciloxi”, cuando se utilizan sin el modificador “sustituido”, hacen referencia a grupos, definidos como -OR, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y acilo, respectivamente. El término “alcoxidiilo” hace referencia al grupo divalente -O-alcanodiilo-, -O-alcanodiil-O-, o -alcanodiil-O-alcanodiilo-. El término “alquiltio” y “aciltio”, cuando se usa sin el modificador “sustituido”, se refiere al grupo -SR, en donde R es un alquilo y un acilo, respectivamente. El término “alcohol” corresponde a un alcano, como se define precedentemente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. El término “éter” corresponde a un alcano, como se define precedentemente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -HCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

El término “alquilamino” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -NHR, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃. El término “dialquilamino” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -NRR’, en donde R y R’ pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R’ pueden tomarse juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), y *N*-pirrolidinilo. Los términos “alcoxi-amino”, “alquenilamino”, “alquinilamino”, “arilamino”, “aralquilamino”, “heteroarilamino”, “heterocicloalquilamino” y “alquilsulfonilamino” cuando se usan sin el modificador

“sustituido”, se refieren a grupos definidos como -NHR, en donde R es alcoxi, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es -NHC₆H₅. El término “amido” (acilamino), cuando se utiliza sin el modificador “sustituido”, hace referencia al grupo -NHR, en donde R es acilo, donde el término es como se ha definido anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es -NHC(O)CH₃. El término “alquilimino” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo divalente =NR, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido anteriormente. El término “alquilaminodiilo” hace referencia al grupo divalente -NH-alcanodiilo-, -NH-alcanodiil-NH-, o -alcanodiil-NH-alcanodiilo-. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido” uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂. Los grupos -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)NHCH₃ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

Los términos “alquilsulfonilo” y “alquilsulfino” cuando se utilizan sin el modificador “sustituido” hace referencia a los grupos -S(O)₂R y -S(O)R, respectivamente, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido anteriormente. Los términos “alquenilsulfonilo”, “alquinilsulfonilo”, “arilsulfonilo”, “aralquilsulfonilo” y “heterocicloalquilsulfonilo”, se definen de manera análoga. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

El término “alquifosfato” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -OP(O)(OH)(OR), en donde R es un alquilo, según la definición precedente de dicho término. Los ejemplos no limitantes de grupos alquifosfato incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt). El término “dialquifosfato” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo -OP(O)(OR)(OR’), en donde R y R’ pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R’ se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquifosfato incluyen: -OP(O)(OMe)₂, -OP(O)(OEt)(OMe) y -OP(O)(OEt)₂. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador “sustituido”, significa que se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂.

El uso de la palabra “uno” o “un”, cuando se usa junto con el término “que comprende” en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar “uno”, pero también es consistente con el significado de “uno o más” “al menos uno” y “uno o más de uno”.

En toda esta solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo para el método empleado para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Según se usa en la presente, un “auxiliar quiral” se refiere a un grupo quiral que se puede eliminar que tiene la capacidad de afectar la estereoselectividad de una reacción. Los especialistas en el arte están familiarizados con dichos compuestos, y muchos se encuentran disponibles comercialmente.

Los términos “comprende”, “tiene” e “incluye” son verbos de enlace abiertos. Cualquier forma o tiempo verbal de uno o más de estos verbos, tal como “comprende”, “comprendiendo”, “tiene”, “teniendo”, “incluye” e “incluyendo”, también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que “comprende”, “tiene” o “incluye” uno o más pasos no está limitado a poseer sólo uno o más de estos pasos y también cubre otros pasos no listados.

El término “eficaz”, tal como se usa ese término en la especificación y/o reivindicaciones, significa adecuado para cumplir con un resultado deseado, esperado, o pretendido. Los términos “cantidad eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz”, cuando se usan en el contexto de tratamiento de un paciente o sujeto con un compuesto, significan aquella cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento para la enfermedad.

Según se usa en la presente, el término “CI₅₀” se refiere a una dosis inhibitoria que representa el 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica cuánto de un fármaco particular u otra sustancia (inhibidor) se necesita para inhibir a la mitad un proceso biológico, bioquímico o químico dado (o componente de un proceso, es decir una enzima, célula, receptor celular o microorganismo).

Un “isómero” de un primer compuesto es un compuesto separado en el cual cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones.

Según se usa en la presente, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de los mismos. En ciertas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, jóvenes, lactantes y fetos.

Según se usa generalmente en la presente “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos, órganos, y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

“Sales farmacéuticamente aceptables” significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tal 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, ácido 4,4'-metilénbis(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, ácidos alcanosulfónicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido *terc*-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 tienen la capacidad de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, 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 crítica, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl y C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, según se usa en la presente, significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, un diluyente, un excipiente, un solvente o un material encapsulante líquido o sólido, relacionado con el transporte de un agente químico.

“Prevención” o “previniendo” incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero aún no ha experimentado o mostrado nada o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) retardar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero aún no ha experimentado o mostrado nada o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

Un “estereoisómero” o “isómero óptico” es un isómero de un compuesto dado en el cual los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero en donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones. “Enantiómeros” son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares uno del otro, como manos izquierda y derecha. “Diastereómeros” son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también referido como un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, no necesariamente un átomo, en una molécula que porta grupos de modo que un intercambio de cualquiera de dos grupos lleva a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible para otros átomos ser estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dando muchos estereoisómeros. En compuestos cuya estereoisomería es debida a centro estereogénicos tetraédricos (*por ejemplo*, carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticos posibles no excederá 2^n , en donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría con frecuencia tienen menos que el número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica. Como alternativa, una mezcla de enantiómeros se puede enriquecer enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que el 50%. Generalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros se pueden resolver o separar usando técnicas conocidas en el arte. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se ha definido la estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma *R*, forma *S*, o como una mezcla de las formas *R* y *S*, que incluye mezclas racémicas y no racémicas. Según se usa en la presente, la frase “sustancialmente libre de otros estereoisómeros” significa que la composición contiene $\leq 15\%$, más preferentemente $\leq 10\%$, aún más preferentemente $\leq 5\%$, o más preferentemente $\leq 1\%$ de otro u otros estereoisómeros.

“Tratamiento” o “tratar” incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, 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 (*por ejemplo*, revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) provocar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad.

Otras abreviaturas usadas en la presente son como sigue: DMSO, dimetilsulfóxido; (COCl)₂, cloruro de oxalilo; EtN₃ o TEA, trietilamina; DMAP, dimetilaminopiridina; Et₂O, éter dietílico; *n*-PrCONHNH₂, hidrazina del ácido butírico; *i*-PrCONHNH₂, hidrazina del ácido isobutírico; *c*-PrCONHNH₂, hidrazina del ácido ciclopropanocarboxílico; *p*-TsOH, ácido *p*-toluenosulfónico; DMF, dimetilformamida; EDCl, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; FBS, suero fetal bovino; IFN γ o IFN- γ , interferón- γ ; TNF α o TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; IL-1 β , interleuquina-1 β ; HO-1, hemo-oxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan a la presente a modo de referencia. El hecho de que ciertos términos están definidos, sin embargo, no se debe considerar como indicativo de que cualquier término que no está definido es indefinido. En cambio, todos los términos usados se cree que describen la invención en términos de que un especialista en la técnica puede apreciar el alcance y práctica de la presente invención.

II. Compuestos y métodos sintéticos

Los compuestos provistos en la presente descripción se muestran anteriormente en el resumen de la invención, en las reivindicaciones y en las secciones siguientes. Se pueden hacer usando los métodos descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos se pueden modificar adicionalmente y optimizar usando los principios y técnicas de química orgánica como los aplica un especialista en la técnica. Dichos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007). Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, forma racémica, forma epimérica, y todas las formas isoméricas geométricas de una fórmula química tienen como intención, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Los compuestos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas realizaciones, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R*.

Las fórmulas químicas usadas para representar los compuestos de la invención típicamente mostrarán sólo uno de diversos tautómeros diferentes posibles. Por ejemplo, se sabe que muchos tipos de grupos cetona existen en equilibrio con los correspondientes grupos enol. De manera similar, hay muchos tipos de grupos imina que existen en equilibrio con los grupos enamina. Independientemente del tautómero representado para un compuesto dado, e independientemente de cuál sea el más prevalente, se consideran todos los tautómeros de una fórmula química dada.

Los átomos que componen los compuestos de la presente invención tienen como intención incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos con uno o más átomos que han sido modificados o enriquecidos isotópicamente, en particular aquellos con isótopos farmacéuticamente aceptables o aquellos útiles para la investigación farmacéutica. Los isótopos, según se usa en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, y los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Similarmente, se contempla que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente invención se puedan reemplazar por uno o más átomos de silicio. Adicionalmente, se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención se puedan reemplazar por uno o más átomos de azufre o selenio.

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, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002). Se debe reconocer adicionalmente que los compuestos de la presente invención incluyen aquellos que han sido modificados adicionalmente para comprender sustituyentes que se pueden convertir a hidrógeno *in vivo*. Esto incluye aquellos grupos que se pueden convertir a un átomo de hidrógeno por medios enzimáticos o químicos que incluyen, pero no están limitados a, hidrólisis e hidrógenolisis. Los ejemplos incluyen grupos que se pueden hidrolizar, tal como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos peptídicos, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidropirano, 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(CH₃)₃, Boc), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β -(*p*-toluenosulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los residuos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no están limitados a, residuos 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 β -Ala. Los ejemplos de residuos de aminoácidos adecuados también incluyen residuos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluye grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH₃)₃ Boc), y similares. Los residuos peptídicos adecuados incluyen residuos peptídicos que comprenden entre dos y cinco residuos de aminoácidos. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes

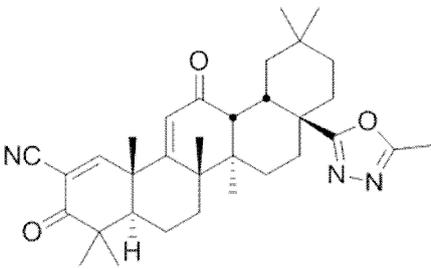
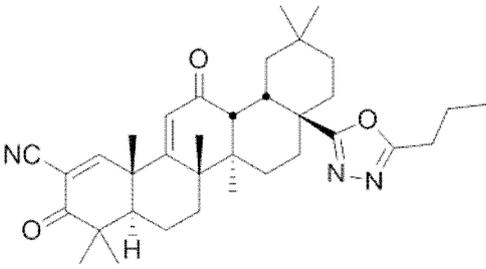
en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los mismos. Adicionalmente, el residuo de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos peptídicos que tienen uno o más residuos de aminoácidos constituyentes de tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH₃)₃), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles a hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar de manera reductora. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar de manera reductora incluyen, pero no están limitados a, grupos arilsulfonilo (tal como *o*-toluenosulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tal como bencilo, trilito y benciloximetilo); grupos arilmtoxocarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y *o*-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos haloetoxicarbonilo (tal como β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y β-yodoetoxicarbonilo).

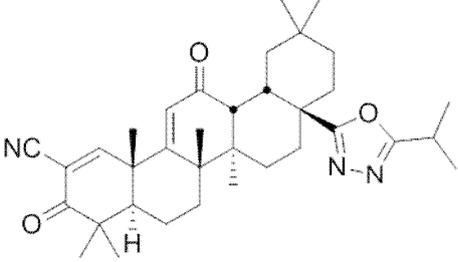
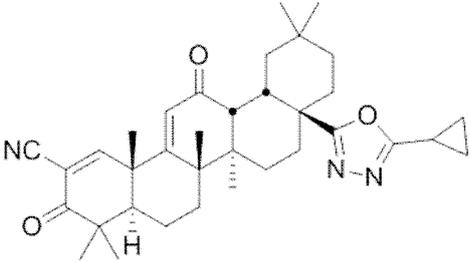
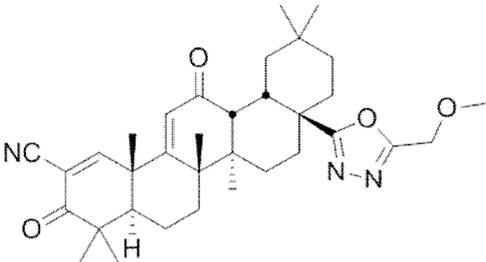
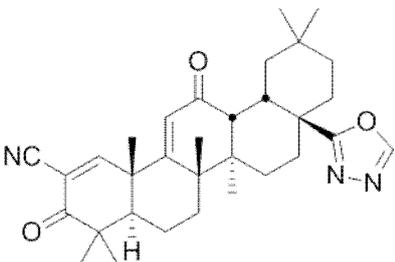
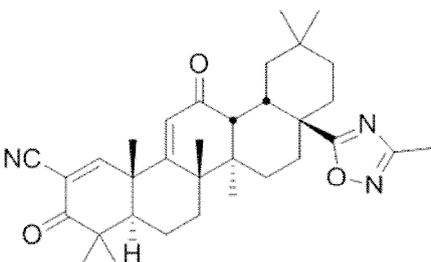
Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener una acción más duradera que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbidos que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (*por ejemplo*, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas, o químicas útiles respecto a compuestos conocidos en la técnica previa, ya sea para uso en las indicaciones mencionadas en la presente o de otro modo.

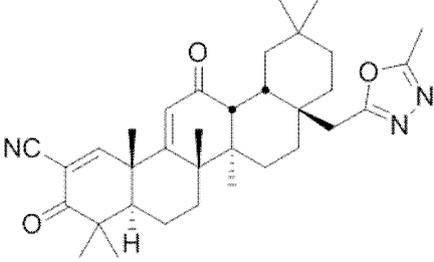
III. Actividad biológica

Los resultados del ensayo para la supresión de la producción de NO inducida por IFN γ se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 más abajo. En la columna de la derecha de esta tabla bajo el encabezado RAW264.7, los resultados se comparan con aquellos de bardoxolona metilo (RTA 402, CDDO-Me). Los detalles referidos a este ensayo se proveen más adelante en la sección de Ejemplos.

Tabla 1. Supresión de la Producción de NO Inducida por IFN γ .

Compuesto No.	Estructura Molecular	PM	RAW264.7	
			CI ₅₀ de NO (nM)	CI ₅₀ de NO Relativa
TX63384		529,72	2,0	0,6
TX63475		557,78	5,7	4,1

Compuesto No.	Estructura Molecular	PM	RAW264.7	
			CI ₅₀ de NO (nM)	CI ₅₀ de NO Relativa
TX63476		557,78	5,4	3,9
TX63477		555,76	3,3	2,4
TX63478		559,75	1,8	1,3
TX63479		515,69	1,1	0,8
TX63501		529,71	1,0	0,6

Compuesto No.	Estructura Molecular	PM	RAW264.7	
			Cl ₅₀ de NO (nM)	Cl ₅₀ de NO Relativa
TX63593		543,74	1,7	0,7

IV. Enfermedades asociadas con inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que provee resistencia contra organismos infecciosos o parásitos y la reparación del tejido dañado. La inflamación comúnmente se caracteriza por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchamiento y dolor, el reclutamiento de leucocitos al sitio de infección o daño, producción de citocinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1, y producción de especies de oxígeno reactivo o nitrógeno tal como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En las etapas más tardías de inflamación, puede haber remodelación tisular, angiogénesis o formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de curación de la herida. Bajo circunstancias normales, la respuesta inflamatoria es regulada y temporal y se resuelve de un modo orquestado una vez que la infección o el daño han sido tratados adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda se puede volver excesiva y amenazante para la vida si fallan los mecanismos reguladores. Como alternativa, la inflamación se puede volver crónica y provocar daño tisular acumulativo o complicaciones sistémicas. Sobre la base de al menos la evidencia presentada anteriormente, los compuestos de esta invención se pueden usar en el tratamiento o la prevención de inflamación o de las enfermedades asociadas con inflamación.

Muchas enfermedades humanas serias e intratables involucran la desregulación de procesos inflamatorios, que incluyen enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que tradicionalmente no fueron consideradas como afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación, progresión y metástasis de tumores, y la resistencia a terapia. La aterosclerosis, considerada por mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de lípidos, ahora se interpreta primariamente como una afección inflamatoria, donde los macrófagos activados cumplen un papel importante en la formación y ruptura eventual de las placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de las vías de señalización inflamatorias tiene un papel en el desarrollo de resistencia a insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies de oxígeno reactivo y de especies de nitrógeno reactivo, tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito, es una característica distintiva de las afecciones inflamatorias. Se ha reportado evidencia de una producción de peroxinitrito desregulada en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, psoriasis y esclerosis múltiple comprenden la activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surgen de la disfunción del reconocimiento como propio y no propio y de mecanismos de respuesta del sistema inmune. En enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias, tal como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La insuficiencia orgánica crónica, tales como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, está estrechamente asociada con la presencia de estrés oxidativo e inflamación crónicos, dado lugar al desarrollo de fibrosis y eventual pérdida de la función del órgano. El estrés oxidativo en las células endoteliales vasculares, que recubren vasos sanguíneos mayores y menores, puede conducir a una disfunción endotelial y se cree que es un factor importante que contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular sistémica, las complicaciones de la diabetes, la enfermedad renal crónica y otras formas de insuficiencia orgánica, y un número de otras enfermedades relacionadas con la edad que incluyen enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la retina.

Muchos otros trastornos conllevan estrés oxidativo e inflamación en los tejidos afectados, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria; las enfermedades inflamatorias de la piel; la mucositis relacionada con una terapia de radiación y una quimioterapia; las enfermedades oculares tales como uveítis, glaucoma, degeneración macular y diferentes formas de retinopatía; fallo y rechazo de trasplantes; daño por isquemia-reperusión; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y articulaciones que incluyen osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis

quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés post-traumático, trastornos de déficit atencional, trastornos del espectro autista y trastornos alimenticios tal como la anorexia nerviosa. Se cree que la desregulación de las vías de señalización inflamatorias constituye un factor principal en la patología de las enfermedades de desgaste muscular que incluyen distrofia muscular y diferentes formas de caquexia.

Diversos trastornos agudos con riesgo de muerte también incluyen una señalización inflamatoria desregulada, que incluye una insuficiencia orgánica aguda que involucra el páncreas, riñones, el hígado o los pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, ataque cerebro vascular, choque séptico, traumatismo, quemaduras severas y anafilaxis.

Muchas de las complicaciones de las enfermedades infecciosas también comprenden desregulación de las respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede matar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y en algunos casos puede ser una fuente primaria de daño en los tejidos infectados. Aún más, una respuesta inflamatoria excesiva también puede conducir a complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citocinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1. Se cree que esto constituye un factor en la mortalidad que se observa en la influenza severa, el síndrome respiratorio agudo severo y la sepsis.

La expresión aberrante o excesiva ya sea de iNOS o bien de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos patológicos. Por ejemplo, queda claro que el NO es un mutágeno potente (Tamir y Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar a la COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Aún más, hay un marcado incremento de iNOS en los tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha demostrado que una serie de análogos sintéticos triterpenoides del ácido oleanólico son inhibidores potentes de los procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.*, (2000a); Honda *et al.*, (2000b) y Honda *et al.*, (2002). En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por exposición a interferón γ . Se caracterizan además por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes, tal como NQO1, y para reducir la expresión de proteínas pro-inflamatorias, tal como COX-2, y de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos que involucran al estrés oxidativo y a la desregulación de los procesos inflamatorios incluyendo cáncer, complicaciones de exposición localizada o de todo el cuerpo a una radiación ionizante, una mucositis debida a la terapia con radiación o quimioterapia, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, daño por isquemia-reperusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica que incluye insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de diabetes, alergias severas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oftalmológicas y de la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas incluyendo osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin limitaciones debidas a la teoría, se cree que la activación de la vía metabólica antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada tanto con las propiedades antiinflamatorias como con las anticarcinogénicas de los compuestos descritos en la presente.

En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar a un sujeto que padece una afección causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies de oxígeno reactivo, tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito (que se forma por reacción de óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo puede estar acompañado de inflamación bien aguda o crónica. El estrés oxidativo puede estar causado por una disfunción mitocondrial, por activación de células inmunes tales como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo tal como radiación ionizante o a un agente quimioterapéutico citotóxico (por ejemplo, doxorubicina), por traumatismos u otro daño tisular agudo, por isquemia/reperusión, por una circulación pobre o anemia, por una hipoxia o hiperoxia localizada o sistémica, por niveles elevados de citocinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con la inflamación y/o por otros estados fisiológicos anormales tales como hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos en animales de muchas de dichas afecciones, se ha mostrado que la estimulación de la expresión de la hemo oxigenasa inducible (HO-1), un gen blanco de la vía metabólica de Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo, incluyendo modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fallo y rechazo de trasplantes, ictus, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmune (por ejemplo, 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 rompe el grupo hemo libre en hierro, monóxido de carbono (CO) y biliverdina (que subsiguientemente 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 tisular o la insuficiencia orgánica, aguda o crónica, que resultan del estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los

ejemplos de enfermedades que se encuentran en esta categoría incluyen: insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, fallo y rechazo de trasplantes, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades fibróticas de pulmón (fibrosis quística y COPD y fibrosis pulmonar idiopática, entre otras), diabetes (incluyendo las complicaciones), aterosclerosis, daño por isquemia-reperusión, glaucoma, ictus, enfermedad autoinmune, autismo, degeneración macular y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso de autismo, los estudios sugieren que el estrés oxidativo incrementado en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan y Chauhan, 2006).

La evidencia también conecta al estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la 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 del comportamiento tales como trastornos por déficit atencional. Véase, por ejemplo, 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, los niveles elevados de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF, interferón γ e IL-6, están asociados con una enfermedad mental mayor (Dickerson *et al.*, 2007). La activación de la microglía también se ha relacionado con una enfermedad mental mayor. Por lo tanto, la regulación a la baja de las citocinas inflamatorias y la inhibición de la activación excesiva de la microglía podrían ser beneficiosas en los pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en las patologías que involucran al estrés oxidativo solo o al 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 que se describieron previamente o a lo largo de esta especificación. El tratamiento se puede administrar en forma preventiva, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (por ejemplo, trasplante de órganos o la administración de una terapia por radiación a un paciente con cáncer), o se puede administrar en forma terapéutica en entornos que implican un estrés oxidativo establecido e inflamación.

Los compuestos descritos en la presente generalmente se pueden aplicar al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmune y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, por ejemplo, mediante la inducción de Nrf2 y/o la inhibición de NF- κ B.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosos múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, todas aquellas otras enfermedades en cuyas patogénesis se cree que esté involucrada la producción excesiva ya sea de óxido nítrico o de prostaglandinas, y las patologías que involucran al estrés oxidativo solo o al estrés oxidativo exacerbado por inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como 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 observan niveles elevados de COX-2 en los tejidos inflamados. En consecuencia, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de inflamación y numerosos fármacos anti-inflamatorios importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG) (por ejemplo, 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) juega un papel en la estimulación de una resolución orquestada de la inflamación (por ejemplo, Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 también se asocia con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Como consecuencia, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución total de la inflamación, potencialmente promoviendo la persistencia de las células inmunes activadas en tejidos y conduciendo a una inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser responsable de la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en los pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 durante periodos de tiempo prolongados.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para controlar la producción de citocinas pro-inflamatorias en el interior de la célula por activación selectiva de los residuos de cisteína reguladores (RCR) en las proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles a redox. Se ha demostrado que la activación de RCR por cyPG inicia un programa de pro-resolución en el que se induce potencialmente la actividad del antioxidante y el factor de transcripción crioprotector Nrf2 y se suprimen las actividades de los factores de transcripción pro-oxidantes y pro-inflamatorios NF- κ B y las STAT. En algunas realizaciones, esto incrementa la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- α). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden causar que las células que hospedan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio mediante la estimulación de la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo en el huésped.

V. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos de la presente descripción se pueden administrar mediante una variedad de métodos, por ejemplo, por vía oral o por inyección (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, *etc.*). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos activos pueden estar recubiertos por un material para proteger al compuesto contra la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar al compuesto. Los mismos también se pueden administrar mediante perfusión/infusión continua a un sitio patológico o herido.

Para administrar el compuesto terapéutico mediante una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto 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 apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina y soluciones tamponadoras acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua, así como también liposomas convencionales (Strejan *et al.*, 1984).

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

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para uso inyectable incluyen: soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua), dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de una solución o una dispersión inyectable estéril. Véase por ejemplo la Solicitud de Patente de los EE.UU. de J. Zhang, titulada "Amorphous Solid Dispersions of CDDO-Me for Delayed Release Oral Dosage Compositions", presentada el 13 de febrero de 2009. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser tan fluida como para que exista un manejo fácil con jeringa. La misma debe ser estable bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polirol (tal como, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir 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 de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes que se enumeraron previamente, según se requiera, seguido por una esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan por incorporación del compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos enumerados previamente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado bajo vacío y el secado por congelación que dan como resultado un polvo del ingrediente activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

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 incluir en cápsulas de gelatina dura o blanda, comprimir en comprimidos o incorporar directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica por vía oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usar en la forma de comprimidos para ingestión, comprimidos bucales, grageas, 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 dosificación adecuada.

Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y una mayor uniformidad de dosificación. Una forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico que se calcula para producir el efecto terapéutico que se desea asociado con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en el arte de la formación de compuestos tal como un compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico también se puede administrar a la piel, ojos o mucosa. Como alternativa, si se desea una administración local a los pulmones, el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación en un polvo seco o como una formulación en aerosol.

5 Los compuestos activos se administran en una dosificación terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección que se asocia con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo en animales que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de enfermedades en seres humanos, tales como los sistemas de modelo que se muestran en los ejemplos y las figuras.

10 La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente descripción o de una composición que comprende un compuesto de la presente descripción que se administra a un sujeto se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y según la ruta de administración. Estos factores pueden ser determinados por un especialista en la técnica. El médico responsable de la administración típicamente determinará la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y dosificación(es) apropiada(s) para el sujeto individual. Esta dosificación se puede ajustar por parte del médico del
15 individuo en el caso de cualquier complicación.

20 Una cantidad eficaz típicamente variará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 750 mg/kg, entre aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 250 mg/kg, entre aproximadamente 10,0 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo del transcurso del modo de administración y los factores que se describieron previamente). Otros rangos apropiados de dosificación incluyen entre 1 mg y 10.000 mg por día, entre 100 mg y 10.000 mg por día, entre 500 mg y 10.000 mg por día, y entre 500 mg y 1.000 mg por día. En algunas realizaciones particulares, la cantidad es menor de 10.000 mg por día con un rango de entre 750 mg y 9.000 mg por día.

25 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. Como alternativa, puede estar en el rango de entre 1 mg/kg/día y 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes con diabetes, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa sanguínea en al menos 40% en comparación con un sujeto sin tratar. En otra realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa sanguínea a un nivel que es $\pm 10\%$ del nivel de glucosa sanguínea de un sujeto no diabético.

30 En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender entre 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
35 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, y aproximadamente 1.000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier rango derivable de los mismos. En ejemplos no limitantes de un rango derivable a partir de los números que se listan en la presente, se puede administrar un rango de entre
40 aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, entre aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal y aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., en base a los números que se describieron previamente.

45 En determinadas 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 rango derivable de los mismos.

50 Se contemplan dosis individuales o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un especialista en la técnica empleando no más que una experimentación de rutina. Como ejemplo, a los sujetos se les pueden administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez por día.

55 El o los agentes se pueden administrar según un cronograma de rutina. Según se usa en la presente, un cronograma de rutina se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El cronograma de rutina puede abarcar periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en su extensión, siempre y cuando el cronograma sea predeterminado. Por ejemplo, el cronograma de rutina puede involucrar la administración dos veces por día, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente o cualquier conjunto de números de días o semanas entre ellos. Como alternativa, el cronograma de rutina predeterminado puede involucrar la administración de dos veces al día durante la primera semana, seguido

por una base diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención provee que el o los agentes se puedan ingerir por vía oral en momentos que dependen o no de la ingesta de alimento. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar cada mañana y/o cada noche, sin importar cuando ha comido o comerá el sujeto.

VI. Terapia de combinación

5 Además de su uso como una monoterapia, los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en las terapias de combinación. Una terapia de combinación eficaz se puede conseguir con una composición o formulación farmacológica única que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, que se administran al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de esta invención, y la otra incluye el segundo o segundos agentes. Como alternativa, la terapia puede preceder o seguir a otro tratamiento con el agente a intervalos en un rango de entre minutos y meses.

10 Los ejemplos no limitativos de dicha terapia de combinación incluyen la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, terapia de radiación, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsivante, un estabilizante del humor, un agente anti-infeccioso, un agente antihipertensivo, un agente que disminuye el colesterol u otro modulador de los lípidos sanguíneos, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o prevenir eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención se pueden combinar con los agentes designados para mejorar la respuesta inmune de un paciente al cáncer, incluyendo (pero no limitado a) vacunas contra el cáncer. Véase Lu *et al.*, (2011).

VII. Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los especialistas en la técnica podrán apreciar que las técnicas descritas en el ejemplo siguiente representan técnicas que el inventor descubrió que funcionaban bien en la práctica de la invención y, por consiguiente, puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica.

Métodos y materiales

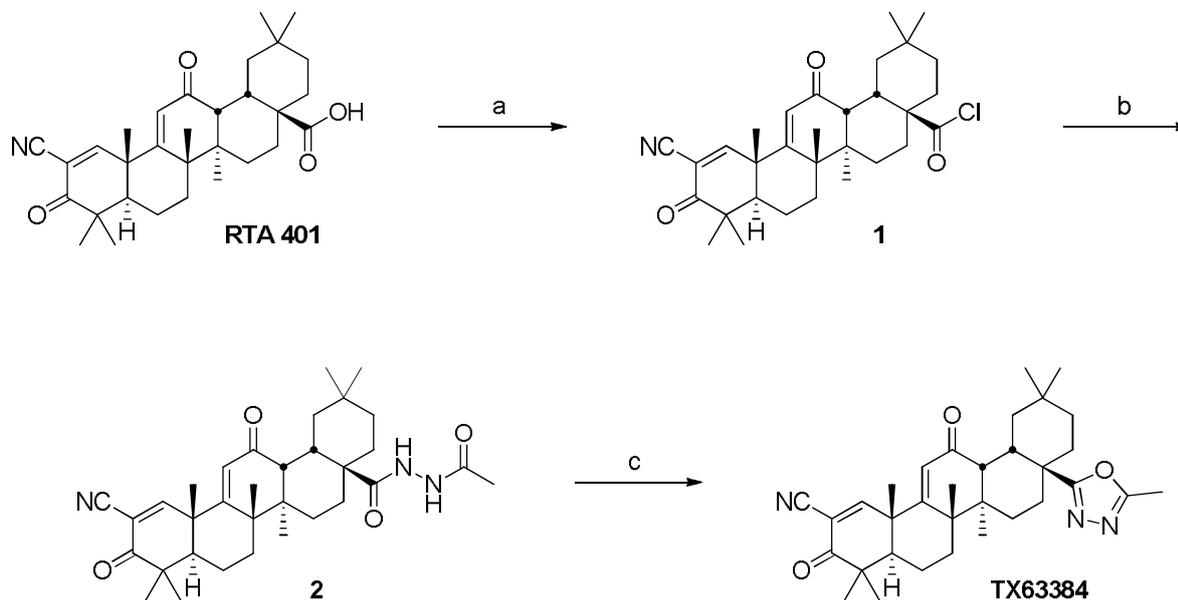
20 **Producción de óxido nítrico y ensayo de viabilidad celular.** Se plaquearon macrófagos de ratón RAW264.7 en placas de 96 pocillos a razón de 30.000 células /pocillo en triplicado en RPMI1640 + 0,5% FBS y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂. Al día siguiente, las células se pretrataron con DMSO o con fármaco (rango de dosis de 0-200 nM) durante 2 horas, y luego se trataron con IFN γ recombinante de ratón (R&D Systems) durante 24 horas. La concentración de óxido nítrico en el medio se determinó usando el sistema de reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando el reactivo WST-1 (Roche). Los valores de CI₅₀ se determinaron sobre la base de la supresión de la producción de óxido nítrico inducida por IFN γ normalizada para la viabilidad celular.

35 **Ensayo informador con luciferasa NQO1-ARE.** Este ensayo permite la evaluación cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamífero en cultivo. La expresión de la luciferasa de luciérnaga a partir del plásmido informador NQO1-ARE luciferasa se controla mediante la unión de Nrf2 a una secuencia potenciadora específica que corresponde al elemento de respuesta antioxidante (ARE) que se identificó en la región promotora del gen de la NADPH:quinona oxidoreductasa 1 humana (*NQO1*) (Xie *et al.*, 1995). El plásmido se construyó mediante la inserción de una secuencia:

40 5'- CAGTCACAGTGAAGTCTG-3' (SEQ ID N°:1) que abarca el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS usando los sitios de clonación HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se lleva a cabo en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con 10% FBS y 100 U/ml (cada uno) de penicilina y estreptomycin. Para el ensayo, se plaquean las células en placas de 96 pocillos a razón de 17.000 células por pocillo. Veinticuatro horas más tarde, las células se cotransfectan con 50 ng de cada uno del plásmido informador NQO1-ARE y el plásmido pRL-TK usando el reactivo de transfección Lipofectamina 2000 (Invitrogen). El plásmido pRL-TK expresa la luciferasa de *Renilla* constitutivamente y se usa como un control interno para la normalización de los niveles de transfección. Treinta horas después de la transfección, las células se tratan con los compuestos (a concentraciones en el rango de entre 0 y 1 μ M) durante dieciocho horas. La actividad de la luciferasa de luciérnaga y de *Renilla* se evalúa mediante el ensayo Dual-Glo Luciferase (Promega Corp., Madison, WI), la señal de luminiscencia se mide con un luminómetro L-Max II (Molecular Devices). La actividad de la luciferasa de luciérnaga se normaliza para la actividad de *Renilla*, y se calculan las veces de inducción con respecto a un control de vehículo (DMSO) para la actividad de luciérnaga normalizada. Las veces de inducción a una concentración de 62,3 nM se usan para comparar las potencias relativas de los compuestos para inducir la actividad transcripcional de Nrf2. Véase Xie *et al.*, 1995.

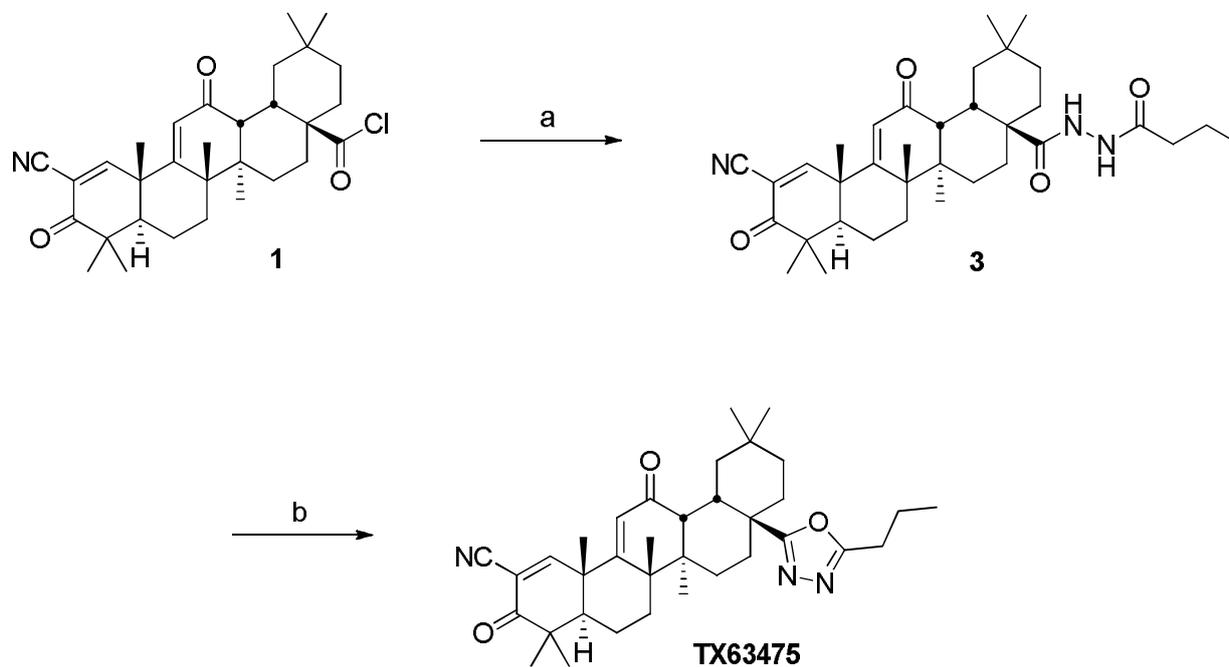
Esquemas Sintéticos, Reactivos y Rendimientos

Esquema 1



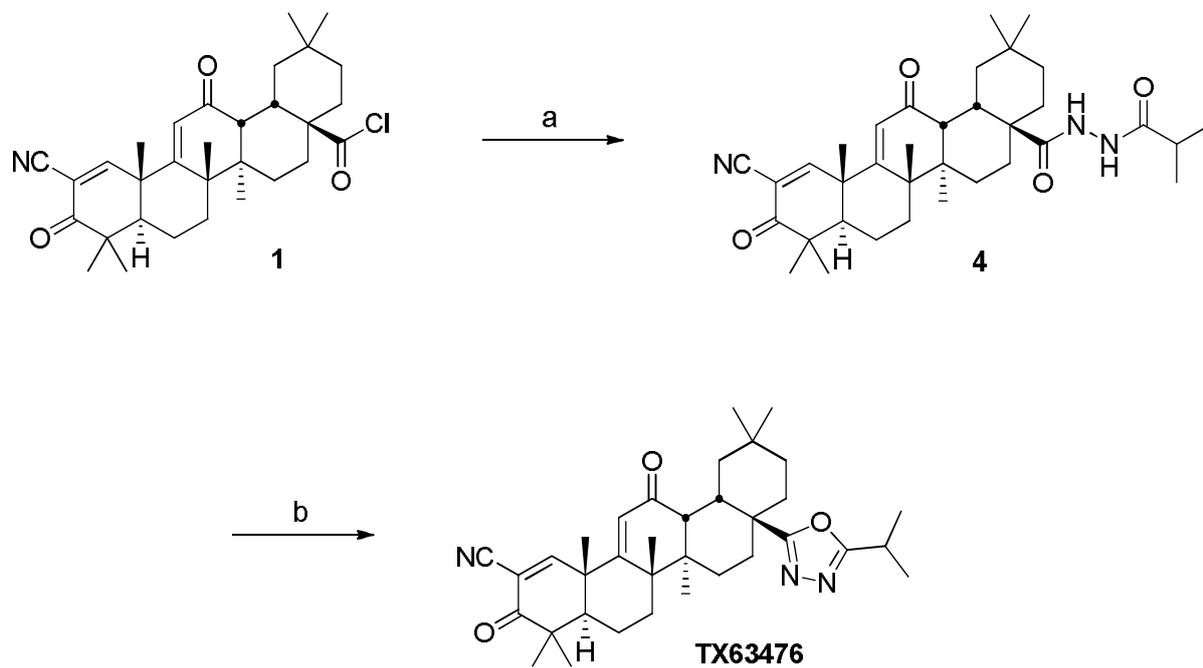
5 Reactivos y condiciones: (a) $(\text{COCl})_2$, DMF (cat.), CH_2Cl_2 , 0°C a rt, 2 h; (b) $\text{CH}_3\text{CONHNH}_2$, Et_3N , Et_2O , 0°C a rt, 30 min, 97%; (c) *p*-TsOH, tolueno, reflujo, 1,5 h, 74%.

Esquema 2



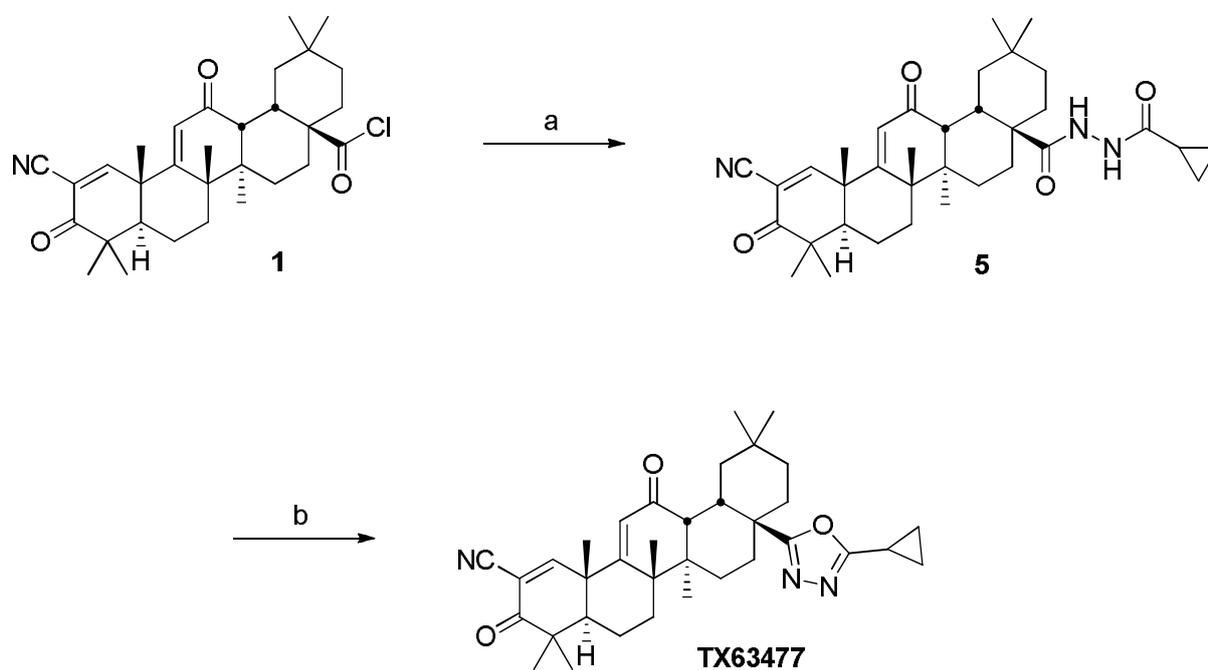
Reactivos y condiciones: (a) *n*-PrCONHNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 2,5 h, 98%; (b) *p*-TsOH, tolueno, reflujo, 2,5 h, 83%.

Esquema 3



Reactivos y condiciones: (a) i -PrCONHNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3 h, 91%; (b) p -TsOH, tolueno, reflujo, 1 h, 85%.

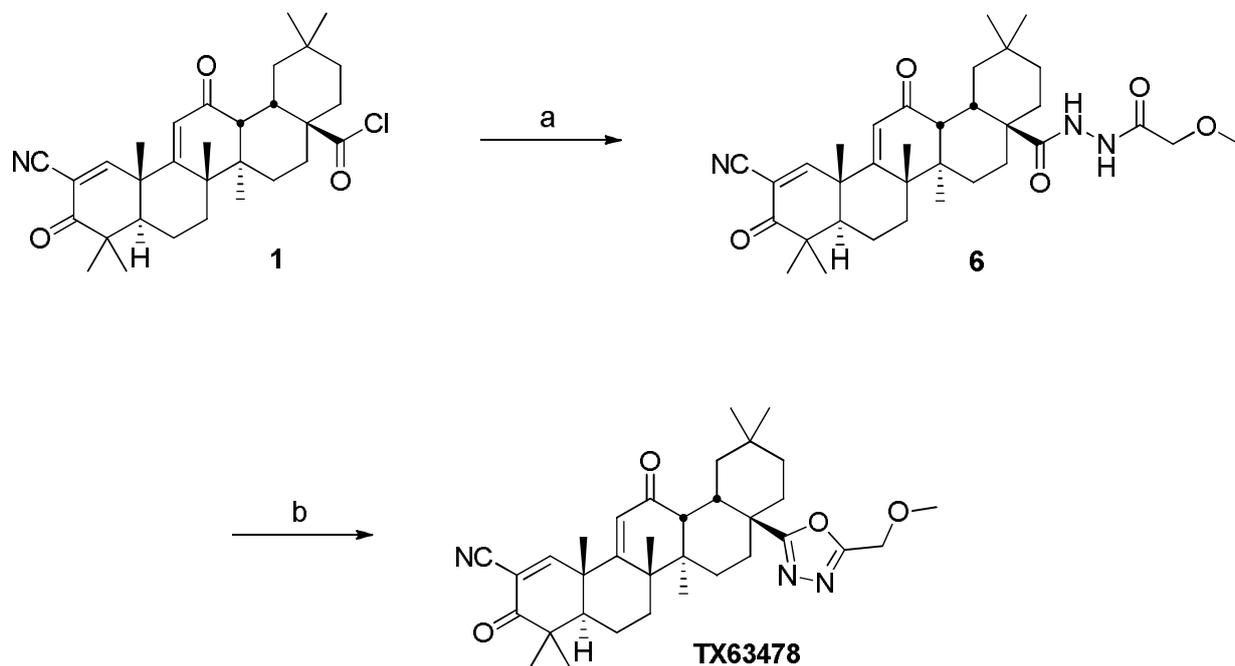
Esquema 4



5

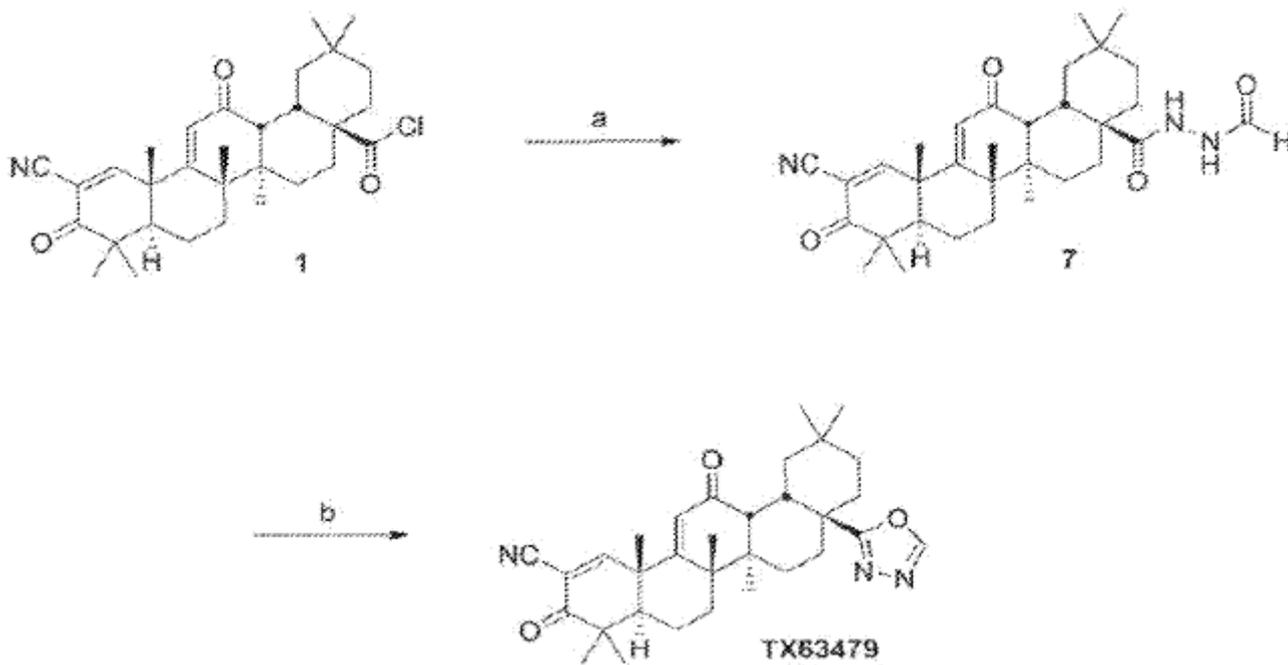
Reactivos y condiciones: (a) c -PrCONHNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 3,5 h, 86%; (b) p -TsOH, tolueno, reflujo, 2,5 h, 83%.

Esquema 5



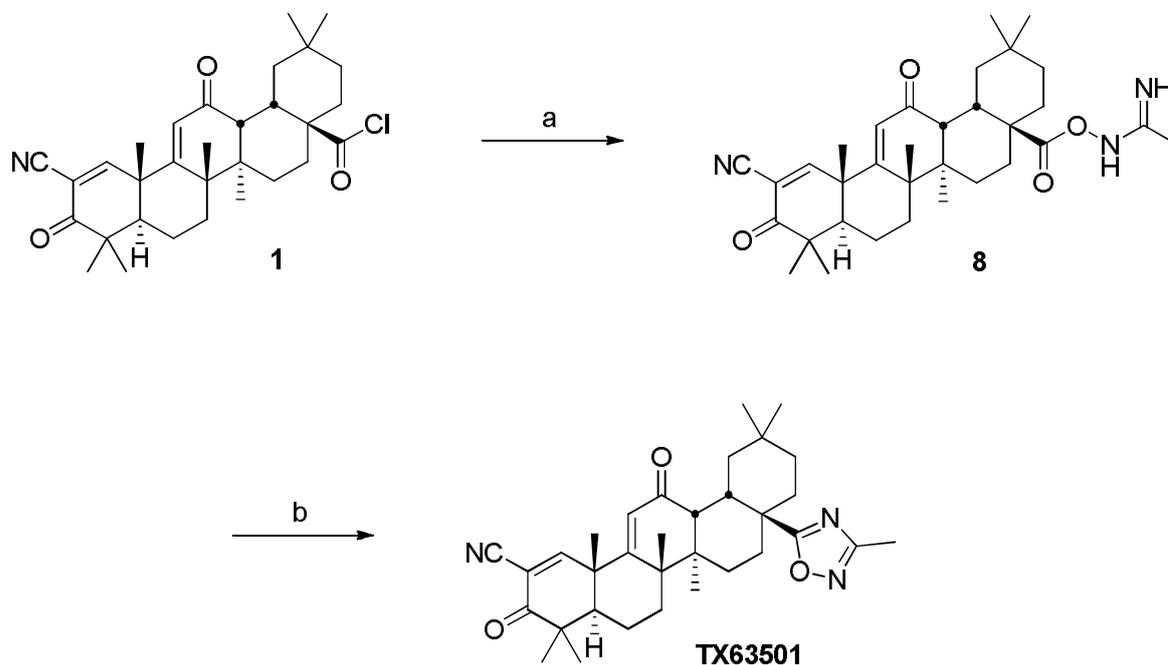
Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CONHNH}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 3,5 h, 86%; (b) *p*-TsOH, tolueno, reflujo, 1 h, 56%.

5 Esquema 6



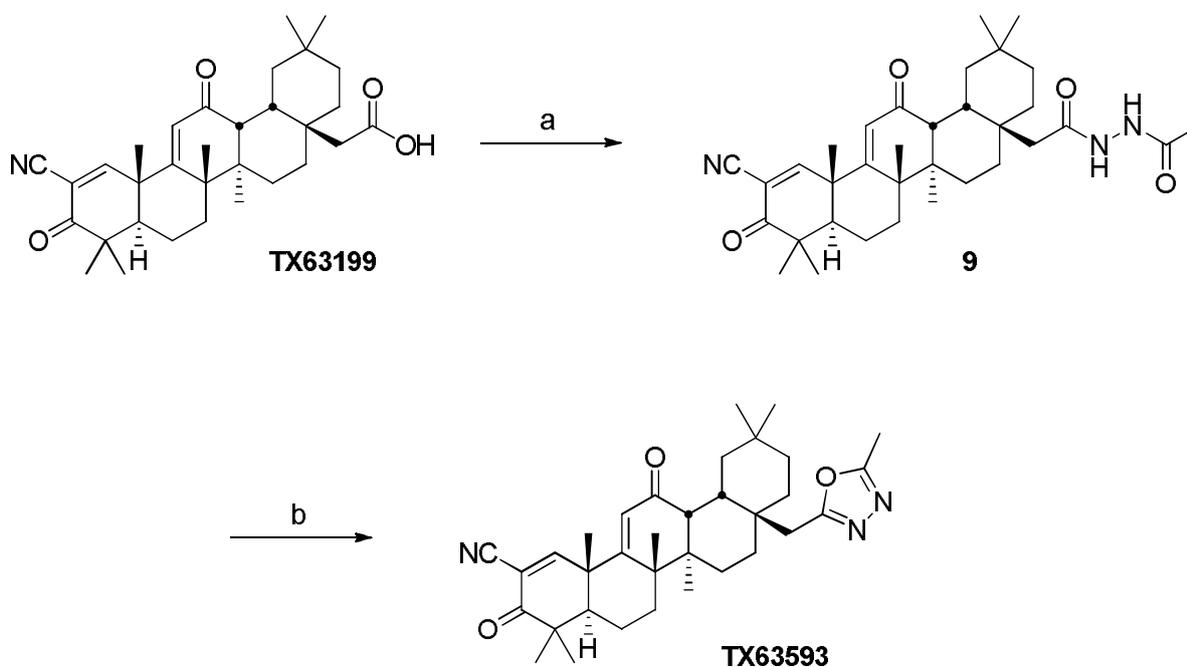
Reactivos y condiciones: (a) CHONHNH_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 1,5 h, 48%; (b) *p*-TsOH, tolueno, reflujo, 1 h, 49%.

Esquema 7



Reactivos y condiciones: (a) oxima de acetamida, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 5 h, 93%; (b) tolueno, microondas, reflujo, 0,5 h, 46%.

5 Esquema 8



Reactivos y condiciones: (a) CH₃CONH₂NH₂, EDCI, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 17 h, 57%; (b) *p*-TsOH, tolueno, microondas, reflujo, 1 h, 46%.

Síntesis y caracterización de los compuestos y los intermediarios

- 10 **Compuesto 1:** El Compuesto **RTA 401** (1,00 g, 2,03 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,55 mL, 6,50 mmoles), seguido por DMF (2 gotas). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a azeotropía 2 con CH_2Cl_2 para producir el Compuesto **1** como una espuma amarilla, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

5 **Compuesto 2:** El Compuesto **1** (2,03 mmoles) se disolvió en Et_2O (20 mL), y la solución se enfrió hasta 0°C . A la mezcla de reacción se añadieron Et_3N (0,565 mL, 4,05 mmoles) y una solución de acetidrazida (226 mg, 3,05 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, HCl 1 N, y agua de nuevo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se secaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **2** (1,08 g, 97% de **RTA 401**) como un sólido espumoso blanquecino: m/z 548,3 (M+1).

10 **Compuesto TX63384:** A una solución del Compuesto **2** (548 mg, 1,00 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió *p*-TsOH (95 mg, 0,50 mmoles). La reacción se calentó a 135°C con un condensador Dean-Stark unido durante 1,5 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63384** (390 mg, 74%) como un sólido espumoso blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,94 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,53 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,20-2,05 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); m/z 530,3 (M+1).

15 **Compuesto 3:** A una solución de hidrazida del ácido butírico (156 mg, 1,53 mmoles) y Et_3N (0,58 mL, 4,16 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **3** (566 mg, 98%) como un sólido blanco m/z 576,4 (M+1).

20 **Compuesto TX63475:** A una solución del Compuesto **3** (197 mg, 0,342 mmoles) en tolueno (12 mL) se añadió *p*-TsOH (33 mg, 0,174 mmoles). La reacción se calentó a 135°C con un condensador Dean-Stark unido durante 2,5 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63475** (159 mg, 83%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,14 (td, 1H, $J = 4,3, 13,4$ Hz), 2,94 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,81 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,19 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,50 (m, 13H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (s, 3H); m/z 558,4 (M+1).

25 **Compuesto 4:** A una solución de hidrazida del ácido isobutírico (153 mg, 1,50 mmoles) y Et_3N (0,58 mL, 4,16 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **4** (525 mg, 91%) como un sólido blanco: m/z 576,4 (M+H).

30 **Compuesto TX63476:** A una solución del Compuesto **4** (282 mg, 0,490 mmoles) en tolueno (12 mL) se añadió *p*-TsOH (48 mg, 0,253 mmoles). La reacción se calentó a 135°C con un condensador Dean-Stark unido durante 1 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63476** (233 mg, 85%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,99 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,18 (dt, 1H, $J = 4,2, 14,8$ Hz), 1,90 (m, 3H), 1,45 (m, 11H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); m/z 558,3 (M+1).

35 **Compuesto 5:** A una solución de hidrazida del ácido ciclopropanocarboxílico (155 mg, 1,55 mmoles) y Et_3N (0,58 mL, 4,16 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **5** (495 mg, 86%) como un sólido blanco: m/z 574,3 (M+1).

40 **Compuesto TX63477:** A una solución del Compuesto **5** (288 mg, 0,502 mmoles) en tolueno (12 mL) se añadió *p*-TsOH (55 mg, 0,289 mmoles). La reacción se calentó a 150°C con un condensador Dean-Stark unido durante 2,5 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63477** (231 mg, 83%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 5,95 (s, 1H),

3,10 (td, 1H, $J = 3,6, 13,2$ Hz), 2,98 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 15H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); m/z 556,3 (M+1).

Compuesto 6: A una solución de hidrazida del ácido metoxiacético (166 mg, 1,59 mmoles) y Et_3N (0,56 mL, 4,02 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **6** (495 mg, 86%) como un sólido espumoso blanco: m/z 578,4 (M+1).

Compuesto TX63478: A una solución del Compuesto **6** (292 mg, 0,505 mmoles) en tolueno (12 mL) se añadió *p*-TsOH (48 mg, 0,253 mmoles). La reacción se calentó a 150°C con un condensador Dean-Stark unido durante 1 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63478** (158 mg, 56%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (td, 1H, $J = 4,2, 13,7$ Hz), 3,01 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,21 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,50 (m, 11H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); m/z 560,3 (M+1).

Compuesto 7: A una solución de hidrazida del ácido fórmico (92 mg, 1,53 mmoles) y Et_3N (0,56 mL, 4,02 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **7** (257 mg, 48%) como un sólido blanco: m/z 534,3 (M+1).

Compuesto TX63479: A una solución del Compuesto **7** (256 mg, 0,480 mmoles) en tolueno (12 mL) se añadió *p*-TsOH (48 mg, 0,253 mmoles). La reacción se calentó a 150°C con un condensador Dean-Stark unido durante 1 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63479** (120 mg, 49%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,20 (td, 1H, $J = 3,8, 13,3$ Hz), 2,91 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,23 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,46 (m, 11H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); m/z 516,3 (M+1).

Compuesto 8: A una solución de oxima de acetamida (113 mg, 1,53 mmoles) y Et_3N (0,56 mL, 4,02 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió una solución del Compuesto **1** (510 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **8** (510 mg, 93%) como un sólido blanco: m/z 548,3 (M+1).

Compuesto TX63501: El Compuesto **8** (27 mg, 0,049 mmoles) se disolvió en tolueno (1 mL), y la solución se calentó a través de calentamiento con microondas a 170°C durante 10 min, seguido por 200°C durante 20 min. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 80% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63501** (12 mg, 46%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,50 (m, 13H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H); m/z 530,3 (M+1).

Compuesto 9: A una solución del Compuesto **TX63199** (52 mg, 0,103 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadieron hidrazida acética (18,6 mg, 0,251 mmoles), Et_3N (28 μL , 0,201 mmoles), y DMAP (24,4 mg, 0,200 mmoles), luego se añadió EDCI (40 mg, 0,209 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0% a 10% MeOH en CH_2Cl_2) para producir el Compuesto **9** (33 mg, 57%) como un sólido blanco: m/z 512,3 (M+1).

Compuesto TX63593: A una solución del Compuesto **9** (25 mg, 0,045 mmoles) en tolueno (1,5 mL) se añadió *p*-TsOH (4,8 mg, 0,025 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a través de calentamiento con microondas a 125°C durante 1 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 20% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el Compuesto **TX63593** (11 mg, 46%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,12 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 2,69 (d, 1H, $J = 14,5$ Hz), 2,52 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,56 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (m, 7 H), 1,19 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 544,3 (M+1).

Referencias

- Patente de EE.UU. No. 7.915.402
- Patente de EE.UU. No. 7.943.778
- Patente de EE.UU. No. 8.071.632
- 5 Patente de EE.UU. No. 8.124.799
- Patente de EE.UU. No. 8.129.29
- Patente de EE.UU. No. 8.338.618
- Abraham y Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39: 1-25, 2005.
- Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68: 2920-2926, 2008.
- 10 Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281: 35764-9, 2006.
- Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3): 1572-1580, 2003.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6): 430-432, 2006.
- Chauhan y Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3): 171-181 2006.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo, 2007.
- 15 Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7): 573-9, 2006.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl y Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- 20 Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- 25 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Hong *et al.*, *Clin Cancer Res*, 18(12): 3396-406, 2012.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- 30 Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- 35 Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.

- Liby et al., 2007b
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu et al., *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- 5 Mclever et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- 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.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- 10 Pergola et al., *N Engl J Med*, 365:327-336, 2011.
- Place et al., *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Ross et al., *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Supl):S53-71, 2003.
- Ross et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- 15 Ruster et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- 20 Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Strejan et al., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- 25 Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir y Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Xie et al., *J. Biol. Chem.*, 270(12):6894-6900, 1995.
- Zhou et al., *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 30 <110> REATA PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> DERIVADOS HETEROARILLO C17 DEL ÁCIDO OLEANÓLICO Y MÉTODOS DE USO DE ÉSTOS
- <130> REAT.P0076WO
- <140> DESCONOCIDO
- <141> 10-09-2013
- 35 <150> 61/699.199
- <151> 10-09-2012
- <160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 26

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador sintético

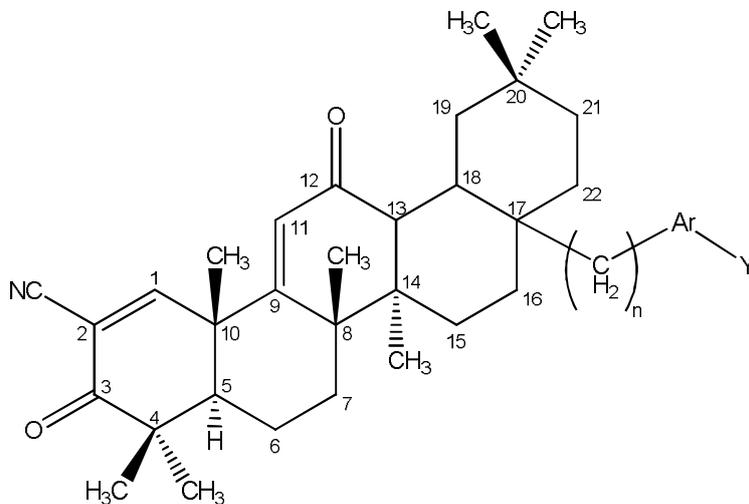
<400> 1

cagtcacagt gactcagcag aatctg 26

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



(I),

en donde:

5 n es 0-3;

Ar es heteroarenodiilo_(C≤8) o una versión sustituida del mismo; e

Y es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, o ciano o -NCO; o

10 alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y en donde

15 en las versiones sustituidas de alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃ o -S(O)₂NH₂

20 en las versiones sustituidas de heterocicloalquilo_(C≤8), se ha reemplazado, de manera independiente, uno o más átomos de hidrógeno por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ o -C(O)OC(CH₃)₃;

25 el término "arilo" hace referencia a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión que forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde todos los átomos del anillo son carbono, y en donde si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados, y en donde, uno o más grupos alquilo o aralquilo pueden estar unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional que estuviera presente, si se permite por la limitación del número de carbonos;

30 el término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo heteroarilo no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático, y en donde si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados, y en donde uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo pueden estar unidos al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos, si se permite por la limitación del número de carbonos;

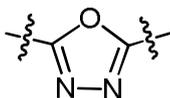
35

5 el término "heteroarenodiilo" hace referencia a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromáticos, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, formando parte dichos átomos de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, donde el grupo divalente no
 10 consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático, donde, si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados, donde los anillos no fusionados se pueden unir por medio de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, un grupo alcanodiilo o un grupo alquendiilo, si se permite por la limitación del número de carbonos, y donde uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo pueden estar unidos al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos, si se permite por la limitación del número de carbonos;

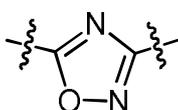
15 el término "heterocicloalquilo" hace referencia a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillos no aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre, donde si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados, donde el uno o más grupos alquilo pueden estar unidos al anillo o sistema de anillos, si se permite por la limitación del número de carbonos, y donde pueden estar presentes uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, siempre que el grupo resultante permanezca no aromático;

20 el término "acilo" hace referencia al grupo -C(O)R, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y el término "dialquilamino" hace referencia al grupo -NRR', en donde R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo.

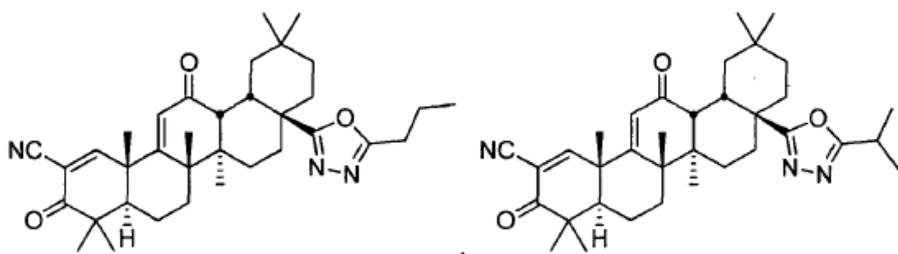
2. El compuesto según la reivindicación 1, donde Y es -H.
3. El compuesto según la reivindicación 1, donde Y es alquilo_(C≤4) o cicloalquilo_(C≤4).
4. El compuesto según la reivindicación 3, donde Y es metilo, *n*-propilo, isopropilo o ciclopropilo.
- 25 5. El compuesto según la reivindicación 1, donde Y es alquilo_(C≤4) sustituido o cicloalquilo_(C≤4) sustituido.
6. El compuesto según la reivindicación 5, donde Y es metoximetilo.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde Ar es

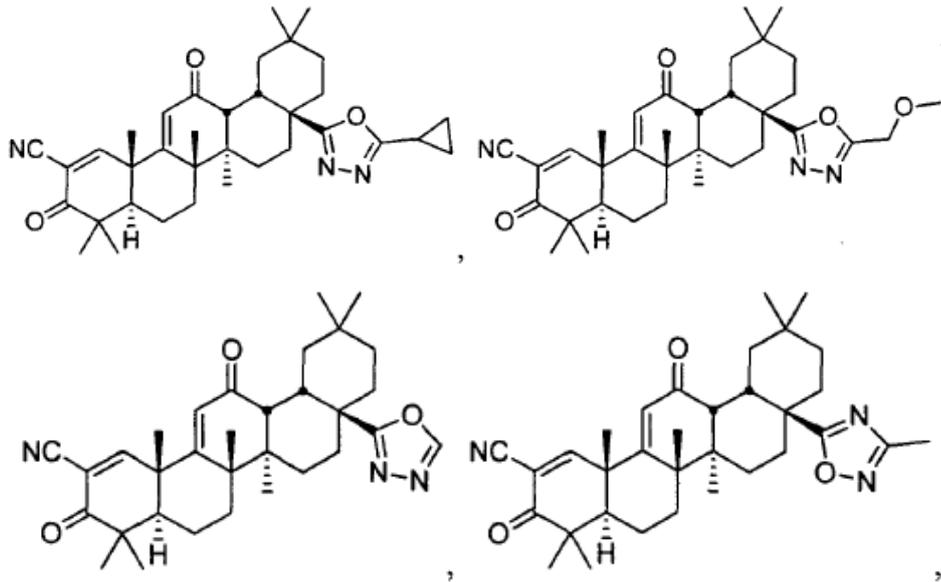


o

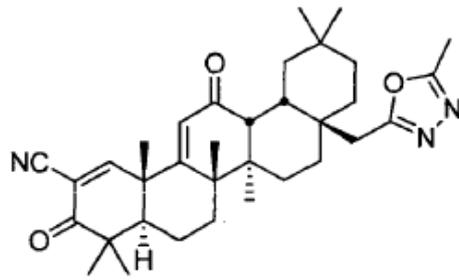


- 30
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde n = 0.
 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde n = 1.
 10. El compuesto de la reivindicación 1, que se define adicionalmente como:



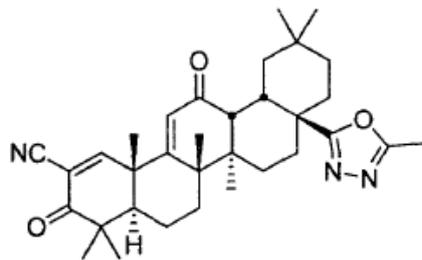


o

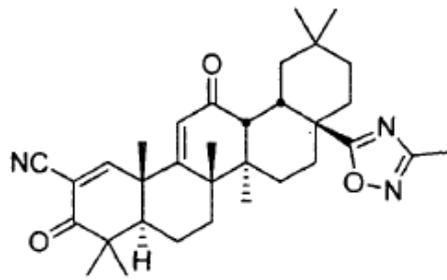


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que se define adicionalmente como:



12. El compuesto de la reivindicación 1, que se define adicionalmente como:



13. Una composición farmacéutica, que comprende:
- a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; y
 - b) un excipiente.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso como un medicamento.
- 5 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, donde el medicamento es para tratar a un paciente de inflamación y/o estrés oxidativo.