

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 274**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2009 PCT/US2009/041172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2009 WO09129546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2009 E 09732992 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2276493**

54 Título: **Moduladores de la inflamación antioxidantes: derivados del ácido oleanólico con modificaciones amino y otras en C-17**

30 Prioridad:

04.11.2008 US 111269 P
18.04.2008 US 46342 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2019

73 Titular/es:

REATA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2801 Gateway Drive, Suite 150
Irving, TX 75063, US

72 Inventor/es:

ANDERSON, ERIC;
JIANG, XIN y
VISNICK, MELEAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 703 274 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de la inflamación antioxidantes: derivados del ácido oleanólico con modificaciones amino y otras en C-17

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

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

II. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Muchas enfermedades humanas graves e intratables están asociadas con la desregulación de procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que no se han considerado tradicionalmente como afecciones inflamatorias. De forma similar, las enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, psoriasis, y esclerosis múltiple implican la activación crónica e inapropiada de procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surgen de la disfunción de los mecanismos de reconocimiento y respuesta de lo propio frente a lo no propio en el sistema inmune. En las enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural está correlacionado con la activación de microglia y los niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

- 15 Un aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como prostaglandina E, cuyos precursores son producidos por la enzima ciclooxigenasa (COX-2). En los tejidos inflamados se encuentran altos niveles de COX-2. Consecuentemente, se sabe que la inhibición de COX-2 reduce muchos síntomas de la inflamación y varios fármacos antiinflamatorios importantes (p. ej., ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que una clase de prostaglandinas ciclopentenona (p. ej., 15-desoxi-prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) juega un papel en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación. COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas ciclopentenona. Consecuentemente, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, promoviendo potencialmente la persistencia de las células inmunes activadas en los tejidos y dando lugar a inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser el responsable de la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 durante largos periodos de tiempo. Los corticosteroides, otra clase importante de fármacos antiinflamatorios, tienen muchos efectos secundarios indeseables y frecuentemente no son adecuados para el uso crónico. Se ha demostrado que nuevos fármacos basados en proteínas, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF, son efectivos para el tratamiento de determinadas enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide. Sin embargo, estos compuestos deben administrarse por inyección, no son efectivos en todos los pacientes, y pueden tener efectos secundarios graves. En muchas formas graves de inflamación (p. ej., sepsis, pancreatitis aguda), los fármacos existentes son inefectivos. Además, los fármacos disponibles actualmente no tienen propiedades antioxidantes significativas, y no son efectivos para reducir el estrés oxidativo asociado con la producción excesiva de especies de oxígeno reactivas y moléculas relacionadas tales como peroxinitrito. De acuerdo con esto, existe una necesidad apremiante de terapéuticos mejorados con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

- 20 Se ha mostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de los procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por IFN- γ de la 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). Por ejemplo, uno de estos, el éster metílico del ácido 2-ciano-3,12-dioxooleano-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO-Me), está actualmente en ensayos clínicos para una variedad de trastornos relacionados con la inflamación, incluyendo cáncer y nefropatía diabética. La farmacología de estas moléculas es compleja, ya que se ha mostrado que afectan la función de múltiples dianas proteicas y, de esta manera, modulan la función de varias rutas de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, control del ciclo celular e inflamación (p. ej., Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007).

- 25 Sun *et al.* (Botanical Studies (2006) 47: 339-368) resumen el aislamiento y modificaciones estructurales de varios triterpenoides de tipo oleanano y ursano, así como las actividades biológicas y farmacológicas, con énfasis en sus relaciones estructura-actividad. Los autores abordan las actividades antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, gastroprotectoras, antimicrobianas, anti-diabéticas, hemolíticas y otras.

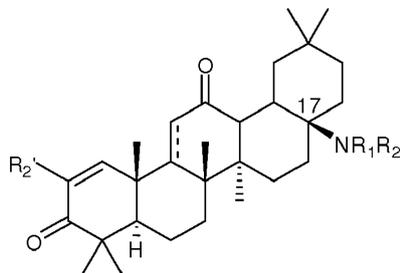
- 30 Dado que los perfiles de la actividad biológica de los derivados conocidos del ácido oleanólico varían, y a la vista de la amplia variedad de enfermedades que pueden tratarse con compuestos que tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios potentes, es deseable sintetizar nuevos candidatos para el tratamiento o prevención de enfermedades.

55 Resumen de la invención

La presente descripción proporciona nuevos compuestos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, métodos

para su fabricación, y métodos para su uso. Los compuestos abarcados por las siguientes fórmulas genéricas o específicas o que se nombran específicamente se refieren como "compuestos de la invención", "compuestos de la presente descripción" o "derivados del ácido oleanólico" en la presente solicitud.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula:



(VIII)

5

en donde:

R₂' es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

10 fluoroalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), arilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

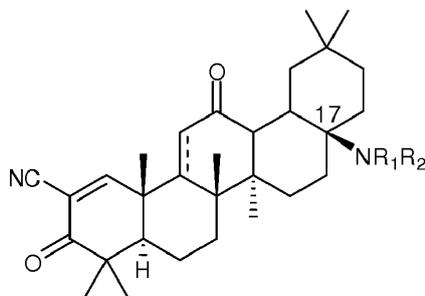
R₁ y R₂ son independientemente:

hidrógeno; o

15 alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo_(C≤12), alquinoilsulfonilo_(C≤12), arilsulfonilo_(C≤12), aralquilsulfonilo_(C≤12), heteroarilsulfonilo_(C≤12), heteroaralquilsulfonilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales, tautómeros o isómeros ópticos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



(IX)

en donde:

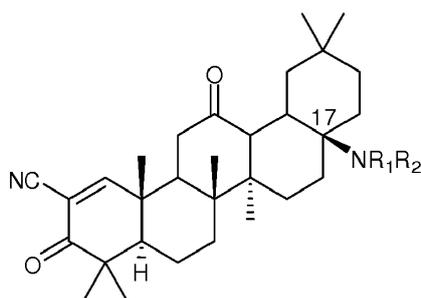
20 R₁ y R₂ son independientemente:

hidrógeno; o

alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo_(C≤12), alquinoilsulfonilo_(C≤12), arilsulfonilo_(C≤12), aralquilsulfonilo_(C≤12), heteroarilsulfonilo_(C≤12), heteroaralquilsulfonilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

25 o sales, tautómeros o isómeros ópticos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto se define adicionalmente como:



en donde:

R_1 y R_2 son independientemente:

hidrógeno; o

- 5 alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo_(C≤12), alquinoilsulfonilo_(C≤12), arilsulfonilo_(C≤12), aralquilsulfonilo_(C≤12), heteroarilsulfonilo_(C≤12), heteroaralquilsulfonilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o sales, tautómeros o isómeros ópticos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 10 En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_1 o R_2 es hidrógeno. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_1 o R_2 comprende un grupo fluoro. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_1 o R_2 comprende un grupo trifluorometilo. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), arilo_(C≤10), aralquilo_(C≤10), heteroarilo_(C≤10), heteroaralquilo_(C≤10), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilo_(C≤8). En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilo_(C3-12) o alquilo_(C3-12) sustituido. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilo_(C≤4) o alquilo_(C≤4) sustituido. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilsulfonilo_(C≤8), arilsulfonilo_(C≤8), aralquilsulfonilo_(C≤8), heteroarilsulfonilo_(C≤8), heteroaralquilsulfonilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilsulfonilo_(C≤8) o alquilsulfonilo_(C≤8) sustituido. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilsulfonilo_(C≤8). En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es alquilsulfonilo_(C≤8) sustituido. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es arilsulfonilo_(C≤8). En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es heteroarilsulfonilo_(C≤8). En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es acilo_(C≤10). En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2 es acilo_(C≤10) sustituido. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, R_2' es ciano. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace que une el carbono 1 y el carbono 2 es un enlace doble. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace que une el carbono 9 y el carbono 11 es un enlace doble. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace que une el carbono 9 y el carbono 11 es un enlace simple. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace que une el carbono 12 y el carbono 13 es un enlace simple. En algunas variaciones de una o más de las realizaciones anteriores, el enlace que une el carbono 13 y el carbono 18 es un enlace simple.

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

- 35 (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-amino-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-2-carbonitrilo;
- N*-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-icosahidropiceno-4a-il)metanosulfonamida;
- 40 (4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-ilcarbamato de metilo;
- (4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropiceno-4a-ilcarbamato de etilo;
- (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-amino-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carbonitrilo;
- 45 *N*-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-

- 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)acetamida;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 5 1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-3-metilurea;
- 1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-3-etilurea;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)metanosulfonamida;
- 10 (4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)carbamato de bencilo;
- 1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)urea;
- 15 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-1H-pirazol-1-carboxamida;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-3,3,3-trifluoropropanamida;
- 3-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-1,1-dimetilurea;
- 20 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)piperidina-1-carboxamida;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)benzamida;
- 25 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)acrilamida;
- (4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)carbamato de allio;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)ciclopropanosulfonamida;
- 30 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)tiofeno-2-sulfonamida;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- 35 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)morfolina-4-carboxamida;
- (4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)carbamato de isopropilo;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)jetanosulfonamida;
- 40 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)-2-fenilacetamida;
- N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)propionamida;
- 45 *N*-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-ciano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-il)benzenosulfonamida;
- (4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(dimetilamino)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carbonitrilo;

N-((4*aS*,6*aR*,6*bS*,8*aR*,12*aS*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,14,14*a*,14*b*-octadecahidropicen-4*a*-il)propiolamida;

N-((4*aS*,6*aR*,6*bS*,8*aR*,12*aS*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,14,14*a*,14*b*-octadecahidropicen-4*a*-il)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;

5 1-((4*aS*,6*aR*,6*bS*,8*aR*,12*aS*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,14,14*a*,14*b*-octadecahidropicen-4*a*-il)-3-(4-hidroxifenil)urea;

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

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

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-isocianato-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-octadecahidropiceno-2-carbonitrilo;

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

15 (4*aR*,6*aR*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*aR*,14*bR*)-8*a*-(cianometilamino)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-icosahidropiceno-2-carbonitrilo;

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

20 (4*aR*,6*aR*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*aR*,14*bR*)-8*a*-(etilamino)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-icosahidropiceno-2-carbonitrilo;

(4*aS*,6*aR*,6*bR*,8*aR*,12*aR*,12*bR*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-icosahidropicen-4*a*-ilcarbamato de tetrahidrofuran-3-ilo;

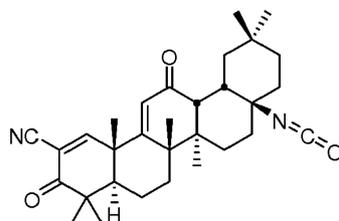
N-((4*aS*,6*aR*,6*bR*,8*aR*,12*aR*,12*bR*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-icosahidropicen-4*a*-il)acetamida;

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

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

30 (4*aS*,6*aR*,6*bR*,8*aR*,12*aR*,12*bR*,14*aR*,14*bS*)-11-ciano-2,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,12*a*,12*b*,13,14,14*a*,14*b*-icosahidropicen-4*a*-ilcarbamato de metilo.

En realizaciones particulares referidas a un compuesto de fórmula (IX), R₁' es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R₂' es ciano. En determinadas realizaciones, X₂ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el enlace que une el carbono 1 y el carbono 2 es un enlace doble. En determinadas realizaciones, el enlace que une el carbono 9 y el carbono 11 es un enlace doble. La presente invención también proporciona un compuesto como sigue:



En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente descripción están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, los compuestos de la presente descripción no son para estar en la forma de una sal. En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente descripción es un hidrato. En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente descripción no es un hidrato. En determinadas realizaciones, un compuesto de la presente descripción es un solvato. En otras realizaciones, un compuesto de la presente descripción no es un solvato.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente descripción están presentes como

predominantemente un isómero óptico. En otras realizaciones, los compuestos de la presente descripción están presentes como estereoisómeros únicos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden ser inhibidores de la producción de óxido nítrico (NO) inducida por IFN- γ en macrófagos, por ejemplo, que tienen un valor CI_{50} de menos de 0.2 μ M.

5 Otros aspectos generales de la presente descripción contemplan una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar adaptada, por ejemplo, para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en la ruta oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosal, oral, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, mediante un catéter, mediante un lavado, mediante infusión continua, mediante infusión, mediante inhalación, mediante inyección, mediante administración local, mediante perfusión localizada, baño de las células diana directamente, o cualquier combinación de las mismas. En realizaciones particulares, la composición puede formularse para administración oral. En realizaciones particulares, la composición se formula como una cápsula dura o blanda, un comprimido, un jarabe, una suspensión, una oblea o un elixir. En determinadas realizaciones, la cápsula blanda es una cápsula de gelatina. Determinadas composiciones pueden comprender un recubrimiento protector, tales como aquellas composiciones formuladas para administración oral. Determinadas composiciones comprenden además un agente que retrase la absorción, tales como aquellas composiciones formuladas para administración oral. Determinadas composiciones comprenden además un agente que aumente la solubilidad o dispersabilidad, tales como aquellas composiciones formuladas para administración oral. Determinadas composiciones pueden comprender un compuesto de la presente descripción, en donde el compuesto se dispersa en un liposoma, una emulsión de aceite y agua o una emulsión de agua y aceite.

25 Otro aspecto de la presente descripción contempla un compuesto de la presente invención para uso en un método para tratar cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. El cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer, tal como un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, o seminoma. Otros tipos de cánceres incluyen cáncer de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículos. En estos o en cualesquiera otros métodos, el sujeto puede ser un primate. Este o cualquier otro método puede comprender además identificar a un sujeto que necesita tratamiento. El sujeto puede tener un historial familiar o de paciente de cáncer. En determinadas realizaciones, el sujeto tiene síntomas de cáncer. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier método descrito en la presente memoria, tal como localmente. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por inyección intratumoral directa o por inyección en la vasculatura tumoral. En determinadas realizaciones, los compuestos pueden administrarse sistémicamente. Los compuestos pueden administrarse por la ruta intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea u oral, en determinadas realizaciones.

40 En determinadas realizaciones referidas a métodos para tratar cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, la cantidad farmacéuticamente efectiva es 0.1 - 1000 mg/kg. En determinadas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en una única dosis al día. En determinadas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente efectiva se administra en dos o más dosis al día. El compuesto puede administrarse poniendo en contacto una célula tumoral durante purgas *ex vivo*, por ejemplo. El método de tratamiento puede comprender uno cualquiera o más de los siguientes: a) inducir citotoxicidad en una célula tumoral; b) matar a una célula tumoral; c) inducir apoptosis en una célula tumoral; d) inducir diferenciación en una célula tumoral; o e) inhibir el crecimiento en una célula tumoral. La célula tumoral puede ser cualquier tipo de célula tumoral, tal como una célula leucémica. Otros tipos de células incluyen, por ejemplo, una célula de cáncer de vejiga, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de pulmón, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de hígado, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de estómago, una célula de cáncer testicular, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer linfático, una célula de cáncer de la piel, una célula de cáncer de cerebro, una célula de cáncer de hueso o una célula de cáncer de tejido blando.

55 La presente descripción también contempla a los compuestos de la invención para uso en terapia de tratamiento de combinación. Por ejemplo, respecto a los métodos para tratar cáncer en un sujeto, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, el método puede comprender además un tratamiento seleccionado del grupo que consiste en administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo fármaco, radioterapia, terapia génica y cirugía. Dichos métodos pueden comprender además (1) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto antes de poner en contacto la célula tumoral con el segundo fármaco, (2) poner en contacto una célula tumoral con el segundo fármaco antes de poner en contacto la célula tumoral con el compuesto, o (3) poner en contacto una célula tumoral con el compuesto y el segundo fármaco al mismo tiempo. El segundo fármaco puede ser, en determinadas realizaciones, un antibiótico, antiinflamatorio, antineoplásico, antiproliferativo, antiviral, inmunomodulador o inmunosupresor. El segundo fármaco puede ser un agente alquilante, modulador del de andrógenos, disruptor del citoesqueleto, modulador del receptor

de estrógeno, inhibidor de la histona-desacetilasa, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la prenil-proteína transferasa, modulador del receptor de retinoides, inhibidor de la topoisomerasa, o inhibidor de tirosina quinasa. En determinadas realizaciones, el segundo fármaco es 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, ácido 9-cis-retinoico, actinomicina D, alitretinoína, ácido retinoico todo-trans, anamicina, axitinib, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bosutinib, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, CD437, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, docetaxel, dolastatina-10, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, etopósido, etopósido, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, hexametilmelamina, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecán, isotretinoína, ixabepilona, lapatinib, LBH589, lomustina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, MS-275, neratinib, nilotinib, nitrosourea, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, semaxanib, semustina, butirato de sodio, fenilacetato de sodio, estreptozotocina, suberoilánilida ácido hidroxámico, sunitinib, tamoxifeno, tenipósido, tiopeta, tioguanina, topotecán, TRAIL, trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, ácido valproico, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, o vinorelbina.

También se contemplan los compuestos de la presente invención para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad con un componente inflamatorio en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. La enfermedad puede ser, por ejemplo, lupus o artritis reumatoide. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria del intestino, tal como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad cardiovascular. La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser diabetes, tal como diabetes tipo 1 o tipo 2. Los compuestos de la presente descripción también pueden usarse para tratar complicaciones asociadas con la diabetes. Dichas complicaciones son muy conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, obesidad, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X). La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser una enfermedad de la piel, tal como psoriasis, acné, o dermatitis atópica. La administración de un compuesto de la presente descripción en métodos de tratamiento de dichas enfermedades de la piel puede ser, por ejemplo, tópica u oral.

La enfermedad con un componente inflamatorio puede ser síndrome metabólico (síndrome X). Un paciente que tiene este síndrome se caracteriza porque tiene tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo; (4) presión sanguínea alta; y (5) glucosa en ayunas alta, que puede estar en el intervalo característico de la diabetes Tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define en el Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Altos Niveles Sanguíneos de Colesterol en Adultos (Panel de Tratamiento de Adultos III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH No. de Publicación 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico, hayan desarrollado o no diabetes mellitus manifiesta, tienen un riesgo incrementado de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se listan anteriormente que ocurren con la diabetes tipo 2, tales como aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria.

Otro aspecto general de la presente descripción engloba a compuestos de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. La enfermedad cardiovascular puede ser, por ejemplo, aterosclerosis, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca congénita, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad de las válvulas, enfermedad arterial coronaria, endocarditis, o infarto de miocardio. Para dichos métodos también se contempla la terapia de combinación. Por ejemplo, dichos métodos pueden comprender además administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un segundo fármaco. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, un fármaco que disminuya el colesterol, un antihiperlipidémico, un bloqueante de los canales de calcio, un antihipertensor, o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ejemplos no limitativos de segundos fármacos incluyen amlodipina, aspirina, ezetimibe, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina o nitrendipina. Otros ejemplos no limitativos de segundos fármacos incluyen atenolol, bucindolol, carvedilol, clonidina, doxazosina, indoramina, labetalol, metildopa, metoprolol, nadolol, oxprenolol, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosina, propranolol, terazosina, timolol o tolazolina. El segundo fármaco puede ser, por ejemplo, una estatina, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina.

También se contemplan los compuestos para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. La enfermedad neurodegenerativa puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. En realizaciones particulares, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer. En realizaciones particulares, la enfermedad neurodegenerativa es EM, tal como EM progresiva primaria, progresiva secundaria recidivante-remitente o progresiva recidivante. El sujeto puede ser, por ejemplo, un primate. El sujeto puede ser un ser humano.

En realizaciones particulares de métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto,

que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, el tratamiento suprime la desmielinización de las neuronas en el cerebro o médula espinal del sujeto. En determinadas realizaciones, el tratamiento suprime la desmielinización inflamatoria. En determinadas realizaciones, el tratamiento suprime la transección de los axones neuronales en el cerebro o médula espinal del sujeto. En determinadas realizaciones, el tratamiento suprime la transección de neuritas en el cerebro o médula espinal del sujeto. En determinadas realizaciones, el tratamiento suprime la apoptosis neuronal en el cerebro o médula espinal del sujeto. En determinadas realizaciones, el tratamiento estimula la remielinización de los axones neuronales en el cerebro o médula espinal del sujeto. En determinadas realizaciones, el tratamiento restaura la función perdida después de un ataque de EM. En determinadas realizaciones, el tratamiento previene un nuevo ataque de EM. En determinadas realizaciones, el tratamiento previene la discapacidad que resulta de un ataque de EM.

Un aspecto general de la presente descripción contempla compuestos de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por la sobreexpresión de genes de iNOS en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

Otro aspecto general de la presente descripción contempla compuestos de la presente invención para uso en un método para inhibir la producción de óxido nítrico inducida por IFN- γ en las células de un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

Otro método general más de la presente descripción contempla compuestos de la presente invención para uso en un método para tratar o prevenir un trastorno caracterizado por la sobreexpresión de genes de COX-2 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

También se contemplan los compuestos de la presente invención para uso en métodos para tratar una enfermedad renal/de riñón (RKD) en un sujeto, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción. Véase la Solicitud de Patente U.S. 12/352.473. La RKD puede ser el resultado, por ejemplo, de un agresión tóxica. La agresión tóxica puede ser el resultado, por ejemplo, de un agente de imaginaria o fármaco. El fármaco puede ser un quimioterapéutico, por ejemplo. La RKD puede ser el resultado de daño por isquemia/reperfusión, en determinadas realizaciones. En determinadas realizaciones, la RKD es el resultado de diabetes o hipertensión. La RKD puede ser el resultado de una enfermedad autoinmune. La RKD puede definirse además como RKD crónica o RKD aguda.

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

También se contemplan por la presente descripción compuestos de la presente invención para uso en un método para mejorar la tasa de filtración glomerular o aclaramiento de creatinina en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción.

También se contemplan métodos para sintetizar los compuestos de la presente descripción.

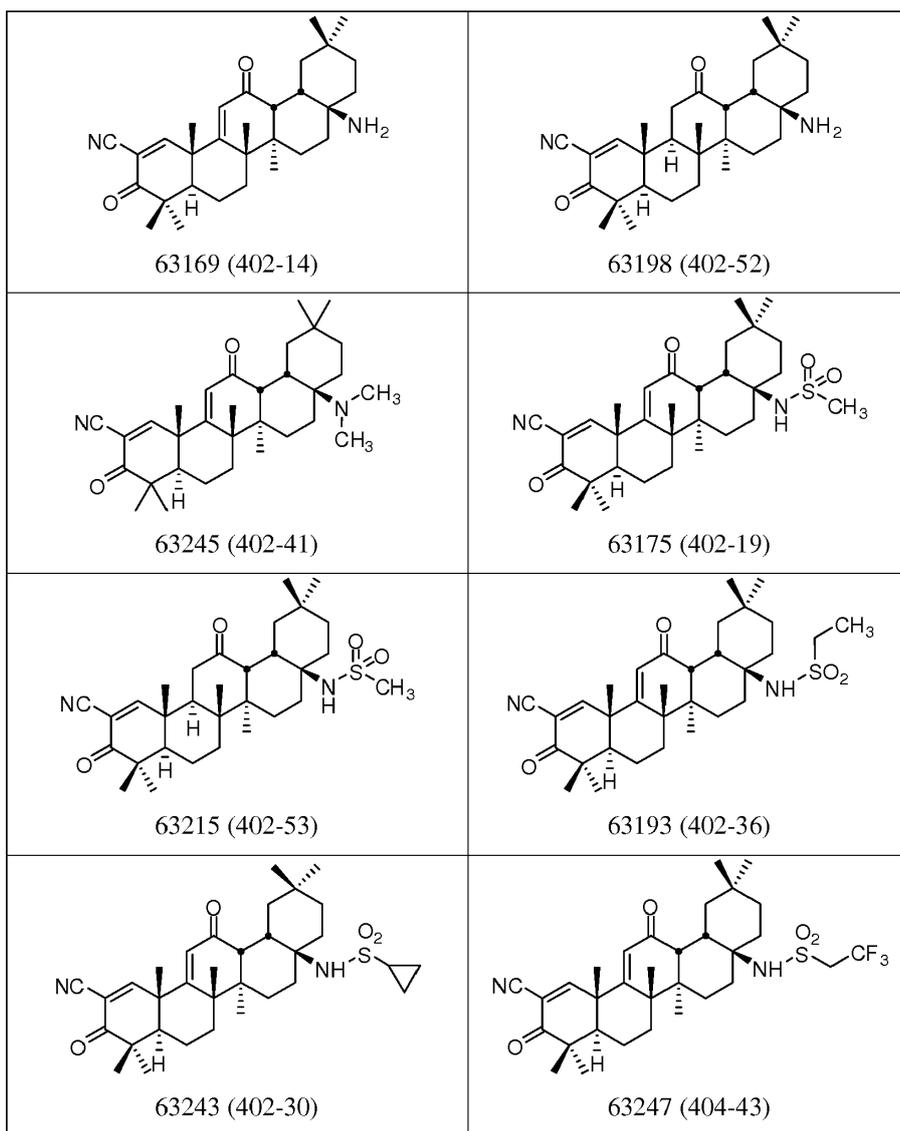
También se contemplan kits por la presente descripción, tal como un kit que comprende: un compuesto de la presente descripción; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicación de un estado de enfermedad para el que se va a administrar el compuesto, información sobre el almacenamiento del compuesto, información sobre la dosificación e instrucciones respecto a cómo administrar el compuesto. El kit puede comprender un compuesto de la presente descripción en una forma de dosis múltiples.

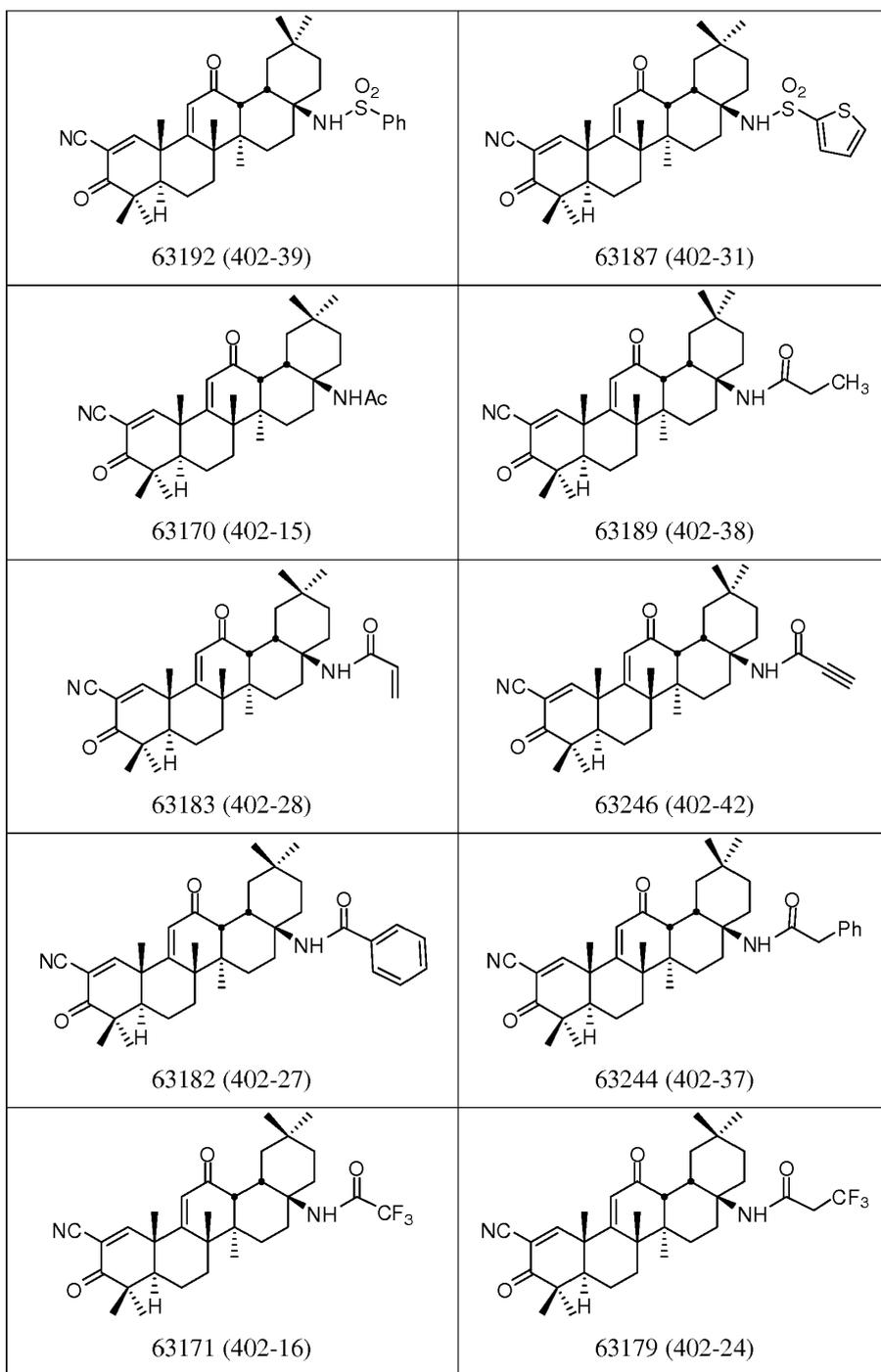
Otros aspectos generales de la presente descripción contemplan artículos de fabricación. Por ejemplo, un artículo de fabricación puede comprender un compuesto de la presente descripción; y materiales de envasado. Los materiales de envasado pueden comprender un contenedor para albergar el compuesto, en determinadas realizaciones. El contenedor puede comprender, por ejemplo, una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el que se va a administrar el compuesto, información sobre el almacenamiento, información sobre la dosificación y/o instrucciones respecto a cómo administrar el compuesto. En determinadas realizaciones, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

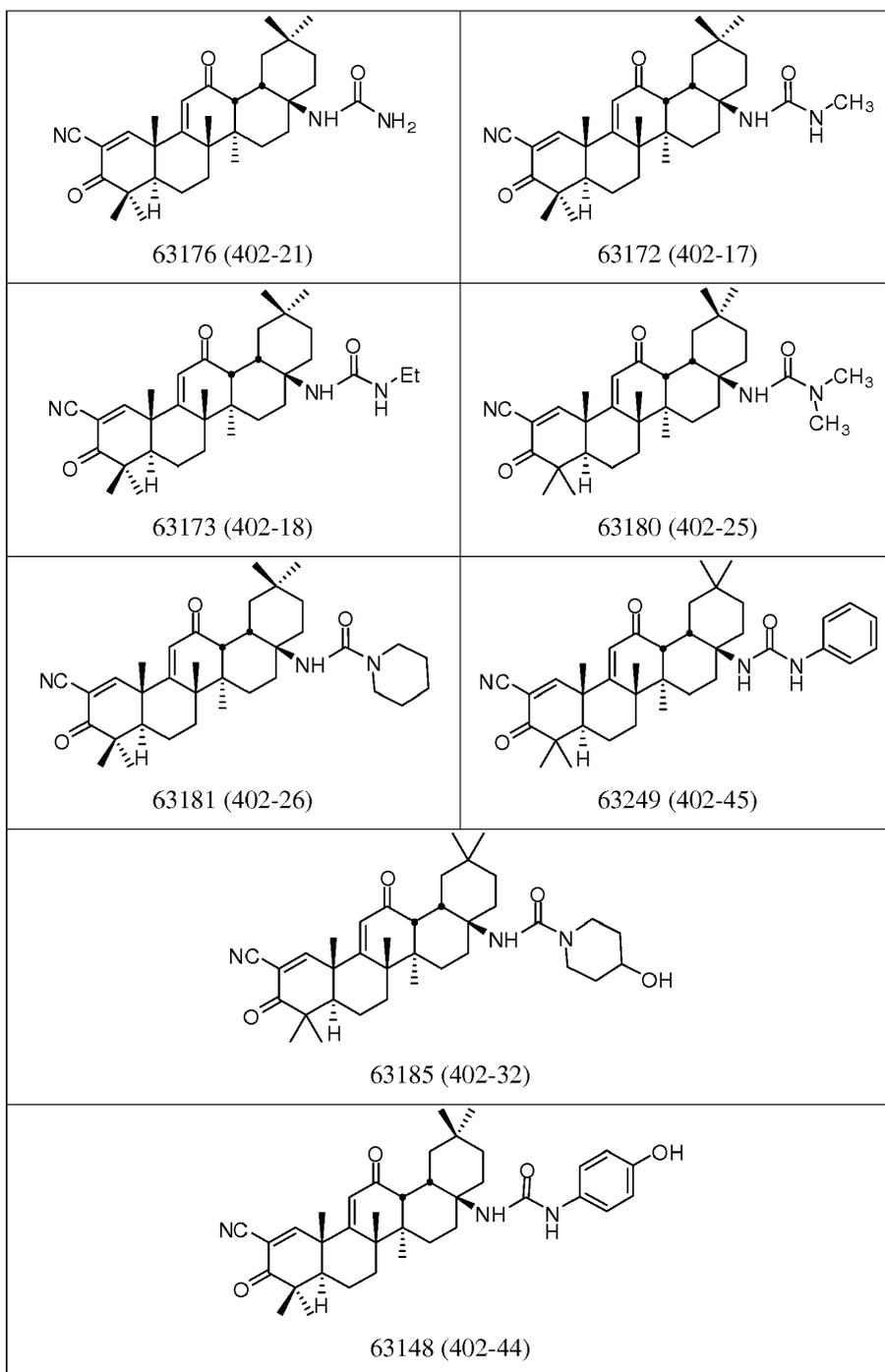
En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos que pueden prevenir y/o tratar enfermedades o trastornos cuya patología implica estrés oxidativo, inflamación, y/o desregulación de las rutas de señalización inflamatorias. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos pueden caracterizarse por la sobreexpresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y/o ciclooxigenasa inducible (COX-2) en los tejidos afectados. En algunas variaciones, las enfermedades o trastornos pueden caracterizarse por la sobreproducción de especies de oxígeno reactivas (ROS) o especies de nitrógeno reactivas (RNS) tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido

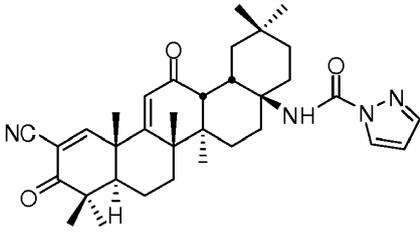
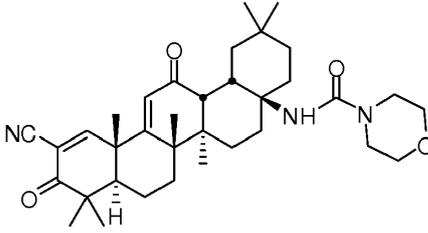
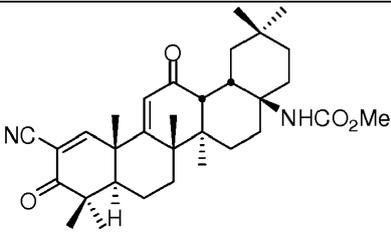
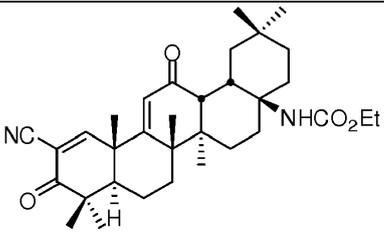
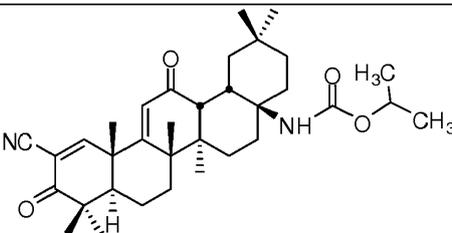
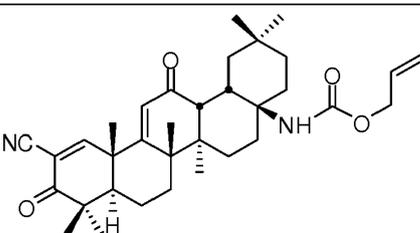
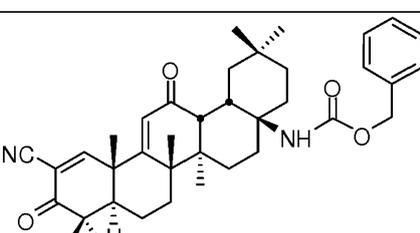
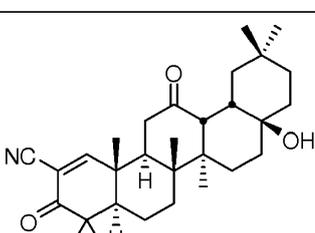
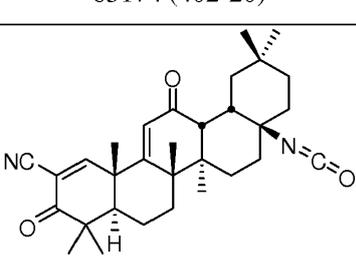
nítrico o peroxinitrito en los tejidos afectados. En algunas variaciones, la enfermedad o trastorno se caracteriza por la producción excesiva de citoquinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con la inflamación, tales como TNF α , IL-6, IL-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1, y VEGF. Dichas enfermedades o trastornos pueden implicar, en algunas realizaciones, la proliferación indeseable de determinadas células, como en el caso del cáncer (p. ej., tumores sólidos, leucemias, mielomas, linfomas, y otros cánceres), fibrosis asociada con fallo orgánico o cicatrización excesiva. Los ejemplos no limitativos de la enfermedad o trastorno incluyen: lupus, artritis reumatoide, diabetes de inicio juvenil, esclerosis múltiple, psoriasis, y enfermedad de Crohn. Los ejemplos no limitativos adicionales incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, fallo cardíaco, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis después de cirugía vascular, hipertensión y vasculitis; enfermedades neurodegenerativas o neuromusculares, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ELA, y distrofia muscular; trastornos neurológicos, tales como epilepsia y distonía; afecciones neuropsiquiátricas, tales como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno por estrés posttraumático, esquizofrenia, anorexia nerviosa, TDAH, y trastornos del espectro autista; enfermedades retinales, tales como degeneración macular, retinopatía diabética, glaucoma, y retinitis; síndromes de dolor crónico y agudo, incluyendo dolor inflamatorio y neuropático; pérdida de audición y acúfenos; diabetes y complicaciones de la diabetes, incluyendo síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía diabética y úlceras diabéticas; enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo y fibrosis quística; enfermedades inflamatorias del intestino; osteoporosis, osteoartritis, y otras afecciones degenerativas del hueso y el cartílago; fallo orgánico agudo o crónico, incluyendo fallo renal, fallo hepático (incluyendo cirrosis y hepatitis), y pancreatitis; daño por isquemia-reperfusión asociado con ictus trombótico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo cerebral, infarto de miocardio, choque o trauma; complicaciones del trasplante de órganos o tejidos incluyendo fallo o rechazo del trasplante agudo o crónico y enfermedad de injerto frente a huésped; enfermedades de la piel incluyendo dermatitis atópica y acné; sepsis y choque séptico; inflamación excesiva asociada con infección, incluyendo inflamación respiratoria asociada con gripe e infecciones respiratorias superiores; mucositis asociada con terapia para el cáncer, incluyendo terapia de radiación o quimioterapia; y quemaduras graves.

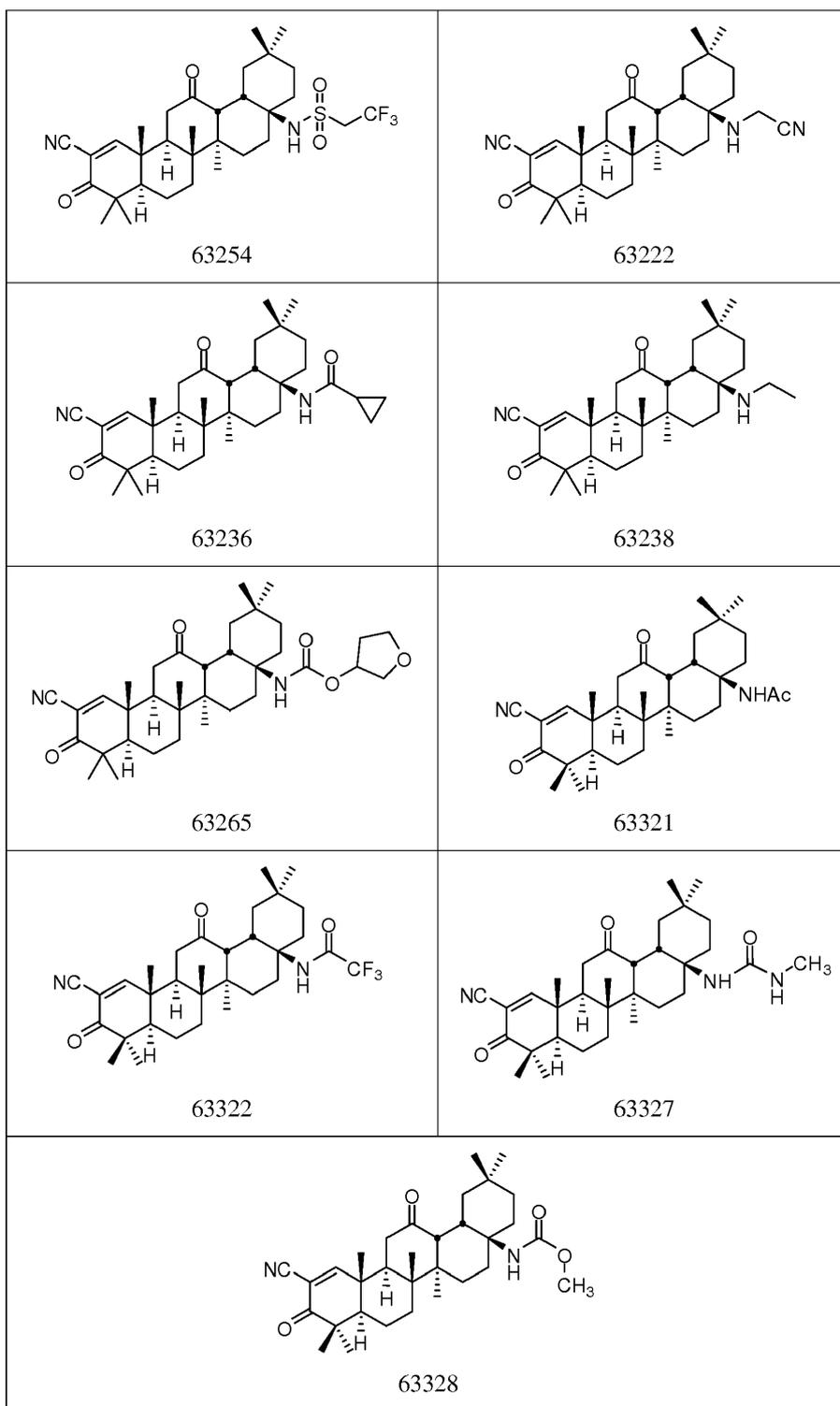
Los ejemplos no limitativos de compuestos descritos en la presente memoria incluyen:







 <p>63178 (402-23)</p>	 <p>63188 (402-33)</p>
 <p>63167 (402-12)</p>	 <p>63168 (402-13)</p>
 <p>63184 (402-34)</p>	 <p>63129 (402-29)</p>
 <p>63174 (402-20)</p>	 <p>63208 (402-67)</p>
	



Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente descripción. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

FIGS. 1-34 y 49-52. Inhibición de la producción de NO. Los macrófagos RAW264.7 se pretrataron con DMSO o fármacos a varias concentraciones (nM) durante 2 horas, después se trataron con 20 ng/ml de IFN γ durante 24 horas. La concentración de NO en el medio se determinó usando el sistema de reactivos de Griess; la viabilidad celular se determinó usando el reactivo WST-1.

FIG. 35. Supresión de la inducción del ARNm de iNOS. Los macrófagos RAW264.7 de ratón se pretrataron durante 2 horas con compuestos a las concentraciones indicadas y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml de IFN γ durante 2 horas adicionales. Los niveles de ARNm de iNOS se cuantificaron por qPCR y se muestran respecto a la muestra tratada con vehículo estimulada con IFN γ que se normalizó a un valor de 1. Los valores son promedios de reacciones de PCR en duplicado, cada una con pocillos en triplicado.

FIG. 36. Supresión de la inducción del ARNm de iNOS. Los macrófagos RAW264.7 de ratón se pretrataron durante 2 horas con compuestos a las concentraciones indicadas y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml de IFN γ durante 2 horas adicionales. Los niveles de ARNm de iNOS se cuantificaron por qPCR y se muestran respecto a la muestra tratada con vehículo estimulada con IFN γ que se normalizó a un valor de 1. Los valores son promedios de reacciones de PCR en duplicado, cada una con pocillos en triplicado.

FIG. 37. Supresión de la inducción del ARNm de iNOS. Los macrófagos RAW264.7 de ratón se pretrataron durante 2 horas con compuestos a las concentraciones indicadas y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml de IFN γ durante 2 horas adicionales. Los niveles de ARNm de iNOS se cuantificaron por qPCR y se muestran respecto a la muestra tratada con vehículo estimulada con IFN γ que se normalizó a un valor de 1. Los valores son promedios de reacciones de PCR en duplicado, cada una con pocillos en triplicado.

FIGS. 38-40. Transferencia Western de iNOS en macrófagos RAW264.7 de ratón. Las células se pretrataron con compuestos a 300 nM durante 2 horas, seguido de una inducción con IFN γ (20 ng/ml) de 24 horas.

FIGS. 41-42. Supresión de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6. Las células HeLa se trataron con DMSO o los compuestos indicados a 2 μ M durante 6 horas y posteriormente se estimularon con 20 ng/ml de IL-6 durante 15 minutos. Los niveles de STAT3 fosforilado y STAT3 total se ensayaron por inmunotransferencia.

FIG. 43. Inducción de HO-1. FIGS. 43A y 43B: las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos y concentraciones indicados durante 16 horas. Los niveles de ARNm de HO-1 se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron respecto a una muestra tratada con DMSO operada en paralelo. Los valores son promedios de pocillos duplicados. FIG. 43C: Las células MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos indicados a 400 nM durante 16 horas. Los niveles de proteína de HO-1, TrxR1 y actina se ensayaron por inmunotransferencia. La actina sirvió como un control de carga.

FIGS. 44, 46 y 47 - Inducción de HO-1, TrxRI y γ -GCS. FIGS. 44A-C, 45A-C, 46A-C, 47A-C: las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos indicados (400 nM) durante 16 horas. Los niveles de ARNm de HO-1, tioredoxina reductasa-1 (TrxRI), y γ -glutamilcisteína sintetasa (γ -GCS) se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron respecto a una muestra tratada con DMSO operada en paralelo. Los valores son promedios de pocillos duplicados. FIGS. 44D, 46D, 47D: las células MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos indicados a 400 nM durante 16 horas. Los niveles de proteína de HO-1, TrxR1 y actina se ensayaron por inmunotransferencia.

FIG. 45. Inducción de HO-1, TrxRI y γ -GCS. FIGS. 45A-C: las células MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos indicados a 160 nM durante 16 horas. Los niveles de ARNm de HO-1, TrxRI, y γ -GCS se cuantificaron por qPCR y se normalizaron respecto a una muestra tratada con DMSO operada en paralelo. Los valores son promedios de pocillos duplicados. FIGS. 44D, 46D, 47D: las células MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos indicados a 160 nM durante 16 horas. Los niveles de proteína de HO-1, TrxR1 y actina se ensayaron por inmunotransferencia.

FIG. 48. CDDO-TFEA (TP-500) se detecta a niveles mayores en el cerebro de ratón que CDDO-EA (TP-319). Los ratones CD-1 se alimentaron con una dieta bien de 200 o 400 mg/kg bien de TP-319 o TP-500 durante 3.5 días, y los niveles de TP en los cerebros de los ratones se analizaron por LC/MS. Las estructuras de TP-319 y TP-500 se muestran en la presente memoria.

Descripción de realizaciones ilustrativas

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

1. Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH $_2$ (véase más adelante para las definiciones de grupos que contienen el término amino, p. ej., alquilamino); "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO $_2$; imino significa =NH (véase más adelante para las definiciones de grupos que contienen el término imino, p. ej., alquilamino); "ciano" significa -CN; "azido" significa -N $_3$; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S; "sulfonamido" significa -NHS(O) $_2$ - (véase más adelante para las definiciones de grupos que contienen el término sulfonamido, p. ej., alquilsulfonamido); "sulfonilo" significa -S(O) $_2$ - (véase más adelante para las definiciones de grupos que contienen el término sulfonilo, p. ej., alquilsulfonilo); y "sililo" significa -SiH $_3$ (véase más adelante para las

definiciones de grupos que contienen el término sililo, p. ej., alquilsililo).

Para los grupos siguientes, los subíndices entre paréntesis siguientes definen adicionalmente los grupos como sigue: "(Cn)" define el número (n) exacto de átomos de carbono en el grupo. "(C≤n)" define el número (n) máximo de átomos de carbono que puede haber en el grupo, con el número mínimo de átomos de carbono siendo al menos uno, pero de otra forma tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión. P. ej., se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo_(C≤8)" es 2. Por ejemplo, "alcoxi_(C≤10)" designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo derivable de este (p. ej., 3-10 átomos de carbono)). (Cn-n') define tanto el número mínimo (n) como máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De forma similar, "alquilo_(C2-10)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo derivable de este (p. ej., 3-10 átomos de carbono)).

El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y sin átomos distintos del carbono e hidrógeno. Los grupos, -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitativos de grupos alquilo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂SH, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)H, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃, y -CH₂Si(CH₃)₃.

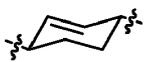
El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alcanodiilo está unido con dos enlaces σ, con uno o dos átomos de carbono saturados como el o los puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos, -CH₂- (metileno), -CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y



son ejemplos no limitativos de grupos alcanodiilo. El término "alcanodiilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático, en donde el grupo alquindiilo está unido con dos enlaces σ, con uno o dos átomos de carbono saturados como el o los puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alcanodiilo sustituidos: -CH(F)-, -CF₂-, -CH(Cl)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, y -CH₂CH(Cl)-.

El término "alquenilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples y sin átomos distintos del carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo incluyen: -CH=CH₂ (vinilo), -CH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CH₂ (alilo), -CH₂CH=CHCH₃, y -CH=CH-C₆H₅. El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr, son ejemplos no limitativos de grupos alquenilo sustituidos.

El término "alquendiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquendiilo está unido con dos enlaces σ, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos, -CH=CH-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH₂-, y



son ejemplos no limitativos de grupos alquendiilo. El término "alquendiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente no aromático, en donde el grupo alquendiilo está unido con dos enlaces σ, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del

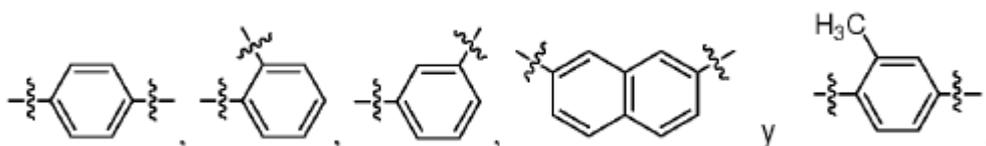
grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alqueniilo sustituidos: $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$.

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

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

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

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

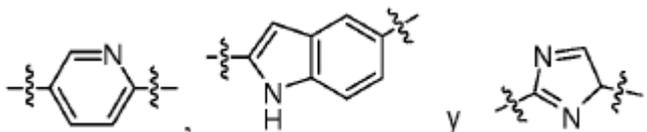


El término "arenodiilo sustituido" se refiere a un grupo divalente, en donde el grupo arenodiilo está unido con dos enlaces σ , con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los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

El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente -alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usa cada uno de una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Br), 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, indenilo y 2,3-dihidro-indenilo, siempre que indenilo y 2,3-dihidro-indenilo son solo ejemplos de aralquilo en tanto que el punto de unión en cada caso es uno de los átomos de carbono saturados. Cuando el término "aralquilo" se usa con el modificador "sustituido", bien uno o ambos del alcanodiilo y el arilo está sustituido. Los ejemplos no limitativos de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, 2-oxo-2-fenil-etilo (fenilcarbonilmetilo), 2-cloro-2-fenil-etilo, cromanilo, donde el punto de unión es uno de los átomos de carbono saturados, y tetrahidroquinolinilo donde el punto de unión es uno de los átomos saturados.

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

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



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

El término "heteroaralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente -alcanodiil-heteroarilo, en el que los términos alcanodiilo y heteroarilo se usa cada uno de una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos de aralquilos son: piridilmetilo, y tienilmetilo. Cuando el término "heteroaralquilo" se usa con el modificador "sustituido", bien uno o ambos del alcanodiilo y el heteroarilo está sustituido.

El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, que no tiene además átomos adicionales que no son carbono o hidrógeno, además del átomo de oxígeno del grupo carbonilo. Los grupos, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (acetilo, Ac), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, son ejemplos no limitativos de grupos acilo. El término "acilo", por lo tanto, engloba, pero no está limitado a, grupos algunas veces referidos como grupos "alquil carbonilo" y "aril carbonilo". El término "acilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, que tiene además al menos un átomo, además del oxígeno del grupo carbonilo, seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (carboxilo), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (metilcarboxilo), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (carbamoilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}$ -piridilo, $-\text{CO}$ -imidazolilo, y $-\text{C}(\text{O})\text{N}_3$, son ejemplos no limitativos de grupos acilo sustituidos. El término "acilo sustituido" engloba, pero no está limitado a, grupos "heteroaril carbonilo".

El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente $=\text{CRR}'$, en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman conjuntamente para representar alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilideno incluyen: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, y $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. El término "alquilideno sustituido" se refiere al grupo $=\text{CRR}'$, en donde el grupo alquilideno está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o R y R' se toman conjuntamente para representar un grupo alcanodiilo sustituido, siempre que bien uno de R y R' es un alquilo sustituido o R y R' se toman conjuntamente para representar un grupo alcanodiilo sustituido.

El término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, -OCH₂CF₃ es un grupo alcoxi sustituido.

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

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR en el que R es un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilamino incluyen: -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH(CH₂)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -NH-ciclopentilo, y -NH-ciclohexilo. El término "alquilamino sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, -NHCH₂CF₃ es un grupo alquilamino sustituido.

El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupos dialquilamino incluyen: -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, *N*-pirrolidinilo, y *N*-piperidinilo. El término "dialquilamino sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido que tiene dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno.

Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heteroaralquilamino", y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -NHR, en el que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo, respectivamente, como se han definido esos términos anteriormente. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilamino es -NHC₆H₅. Cuando cualquiera de los términos alcoxiamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroaralquilamino y alquilsulfonilamino se modifica con "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y alquilsulfonilo sustituido, respectivamente.

El término "amido" (acilamino) cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR en el que R es acilo, como se ha definido ese término anteriormente. Un ejemplo no limitativo de un grupo acilamino es -NHC(O)CH₃. Cuando el término amido se usa con el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como -NHR, en los que R es acilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Los grupos -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)NHCH₃ son ejemplos no limitativos de grupos amido sustituidos.

El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilimino incluyen: =NCH₃, =NCH₂CH₃ y =N-ciclohexilo. El término "alquilimino sustituido" se refiere al grupo =NR, en donde el grupo alquilimino está unido con un enlace σ y un enlace π , en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, =NCH₂CF₃ es un grupo alquilimino sustituido.

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

El término "fluoroalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente, en el que uno o más fluoros han sustituido a hidrógenos. Los grupos -CH₂F, -CF₃, y -CH₂CF₃ son ejemplos no limitativos de grupos fluoroalquilo. El término "fluoroalquilo sustituido" se refiere a un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un átomo de flúor, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, Cl, Br, I, Si, P, y S. El siguiente grupo es un ejemplo no limitativo de un fluoroalquilo sustituido: -CFHOH.

El término "alquiltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SR, en el que R es un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio incluyen: -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH(CH₂)₂, -S-ciclopentilo y -S-ciclohexilo. El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -SR, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, -SCH₂CF₃ es un grupo alquiltio sustituido.

De forma similar, los términos "alqueniltio", "alquiniltio", "ariltio", "aralquiltio", "heteroariltio", "heteroaralquiltio" y "aciltio", cuando se usan sin el modificador "sustituido" se refieren a los grupos, definidos como -SR, en los que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo, respectivamente, como se han definido esos términos anteriormente. Cuando cualquiera de los términos alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, heteroariltio, heteroaralquiltio y aciltio se modifica con "sustituido", se refiere al grupo -SR, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo y acilo sustituido, respectivamente.

El término "tioacilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo como el punto de unión, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, que no tiene además átomos adicionales que no son carbono o hidrógeno, además del átomo de azufre del grupo carbonilo. Los grupos, -CHS, -C(S)CH₃, -C(S)CH₂CH₃, -C(S)CH₂CH₂CH₃, -C(S)CH(CH₃)₂, -C(S)CH(CH₂)₂, -C(S)C₆H₅, -C(S)C₆H₄CH₃, -C(S)C₆H₄CH₂CH₃, -C(S)C₆H₃(CH₃)₂, y -C(S)CH₂C₆H₅, son ejemplos no limitativos de grupos tioacilo. El término "tioacilo", por lo tanto, engloba, pero no está limitado a, grupos algunas veces referidos como grupos "alquil tiocarbonilo" y "aril tiocarbonilo". El término "tioacilo sustituido" se refiere a un radical con un átomo de carbono como el punto de unión, siendo parte el átomo de carbono de un grupo tiocarbonilo, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, que tiene además al menos un átomo, además del átomo de azufre del grupo carbonilo, seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Los grupos, -C(S)CH₂CF₃, -C(S)O₂H, -C(S)OCH₃, -C(S)OCH₂CH₃, -C(S)OCH₂CH₂CH₃, -C(S)OC₆H₅, -C(S)OCH(CH₃)₂, -C(S)OCH(CH₂)₂, -C(S)NH₂, y -C(S)NHCH₃, son ejemplos no limitativos de grupos tioacilo sustituidos. El término "tioacilo sustituido" engloba, pero no está limitado a, grupos "heteroaril tiocarbonilo".

El término "alquilsulfonilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es un alquilo, como se ha definido ese término anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonilo incluyen: -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH(CH₃)₂, -S(O)₂CH(CH₂)₂, -S(O)₂-ciclopentilo y -S(O)₂-ciclohexilo. El término "alquilsulfonilo sustituido" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es un alquilo sustituido, como se ha definido ese término anteriormente. Por ejemplo, -S(O)₂CH₂CF₃ es un grupo alquilsulfonilo sustituido.

De forma similar, los términos "alquilsulfonilo", "alquilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" y "heteroaralquilsulfonilo", cuando se usan sin el modificador "sustituido" se refieren a los grupos, definidos como -S(O)₂R, en los que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, respectivamente, como se han definido esos términos anteriormente. Cuando cualquiera de los términos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y heteroaralquilsulfonilo se modifica con "sustituido", se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo sustituido, respectivamente.

El término "alquilamonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo, definido como -NH₂R⁺, -NHRR'⁺, o -NRR'R''⁺, en el que R, R' y R'' son grupos alquilo iguales o diferentes, o cualquier combinación de dos de R, R' y R'' puede tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos de catión alquilamonio incluyen: -NH₂(CH₃)⁺, -NH₂(CH₂CH₃)⁺, -NH₂(CH₂CH₂CH₃)⁺, -NH(CH₃)₂⁺, -NH(CH₂CH₃)₂⁺, -NH(CH₂CH₂CH₃)₂⁺, -N(CH₃)₃⁺, -N(CH₃)(CH₂CH₃)₂⁺, -N(CH₃)₂(CH₂CH₃)⁺, -NH₂C(CH₃)₃⁺, -NH(ciclopentilo)₂⁺, y -NH₂(ciclohexilo)⁺. El término "alquilamonio sustituido" se refiere a -NH₂R⁺, -NHRR'⁺, o -NRR'R''⁺, en el que al menos uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R'' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido, estos pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera de R, R' y R'' que no son bien alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, pueden ser bien alquilo, bien igual o diferente, o pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de nitrógeno mostrado en la fórmula.

El término "alquilsulfonio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SRR'⁺, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonio incluyen: -SH(CH₃)⁺, -SH(CH₂CH₃)⁺, -SH(CH₂CH₂CH₃)⁺, -S(CH₃)₂⁺, -S(CH₂CH₃)₂⁺, -S(CH₂CH₂CH₃)₂⁺, -SH(ciclopentilo)⁺, y -SH(ciclohexilo)⁺. El término "alquilsulfonio sustituido" se refiere al grupo -SRR'⁺, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo sustituidos iguales o diferentes, uno de R o R' es un alquilo y el otro es un alquilo sustituido, o R y R' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido. Por ejemplo, -SH(CH₂CF₃)⁺ es un grupo alquilsulfonio sustituido.

El término "alquilsililo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo monovalente, definido como -SiH₂R, -SiHRR', o -SiRR'R'', en el que R, R' y R'' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o cualquier combinación de dos de R, R' y R'' puede tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo. Los grupos, -SiH₂CH₃, -SiH(CH₃)₂, -Si(CH₃)₃ y -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, son ejemplos no limitativos de grupos alquilsililo no sustituidos.

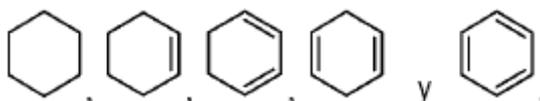
El término "alquilsililo sustituido" se refiere a $-\text{SiH}_2\text{R}$, $-\text{SiHRR}'$, o $-\text{SiRR}'\text{R}''$, en el que al menos uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido o dos de R, R' y R'' pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo sustituido. Cuando más de uno de R, R' y R'' es un alquilo sustituido, estos pueden ser iguales o diferentes. Cualquiera de R, R' y R'' que no son bien alquilo sustituido o alcanodiilo sustituido, pueden ser bien alquilo, bien igual o diferente, o pueden tomarse conjuntamente para representar un alcanodiilo con dos o más átomos de carbono saturados, al menos dos de los cuales están unidos al átomo de silicio.

Además, se pretende que los átomos que forman los compuestos de la presente descripción incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, tal y como se usan en la presente memoria, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . De forma similar, se contempla que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente descripción pueden estar reemplazados por un átomo o átomos de silicio. Además, se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente descripción pueden estar reemplazados por un átomo o átomos de azufre o selenio.

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace discontinuo se pretende que incluya las fórmulas que tienen opcionalmente cero, uno o más enlaces dobles. Así, por ejemplo, la estructura



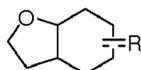
incluye las estructuras



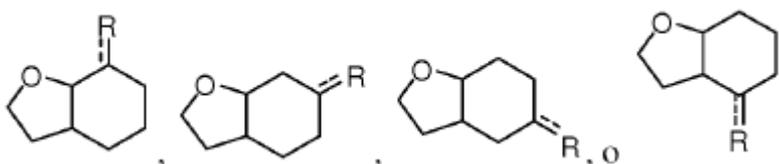
Como entenderá un experto en la técnica, ninguno de dichos átomos del anillo forma parte de más de un enlace doble.

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

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



representa



Tal y como se usa en la presente memoria, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral eliminable que es capaz de influir en la estereoselectividad de una reacción. Los expertos en la técnica están familiarizados con dichos compuestos y muchos están disponibles comercialmente.

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

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

Los términos "comprenden", "tienen" e "incluyen" son verbos de unión con extremos abiertos. Cualesquiera formas o tiempos de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye" también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más

etapas no está limitado a que posee solo una o más etapas y también abarca otras etapas no listadas.

El término "efectivo", tal y como se usa ese término en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o pretendido.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "CI₅₀" se refiere a una dosis inhibidora que es el 50 % de la respuesta máxima obtenida.

10 Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el que cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero en el que la configuración de esos átomos en tres dimensiones es diferente.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de los mismos. En determinadas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitativos de sujetos humanos son adultos, jóvenes, niños y fetos.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra forma indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico en seres humanos.

20 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente descripción que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilbis(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 ciclohexanopropiónico, 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 alcanos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido butil terciario acético, ácido trimetilacético y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces 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 semejantes. Debe reconocerse 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 (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

45 Tal y como se usa en la presente memoria, "predominantemente un enantiómero" significa que un compuesto contiene al menos aproximadamente el 85 % de un enantiómero, o más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 % de un enantiómero, o incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % de un enantiómero, o lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 99 % de un enantiómero. De forma similar, la expresión "carece sustancialmente de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene como máximo aproximadamente el 15 % de otro enantiómero o diastereómero, más preferiblemente como máximo aproximadamente el 10 % de otro enantiómero o diastereómero, incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente el 5 % de otro enantiómero o diastereómero, y lo más preferiblemente como máximo aproximadamente el 1 % de otro enantiómero o diastereómero.

50 "Prevención" o "que previene" incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predisuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta ninguno o todos de la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) ralentizar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predisuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta ninguno o todos de la patología o sintomatología de la enfermedad.

55 El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está conectado a otros átomos solo mediante enlaces sencillos.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están

unidos a los mismos otros átomos, pero en el que la configuración de estos átomos en tres dimensiones es diferente. "Enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como la mano derecha e izquierda. "Diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros.

- 5 La invención contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el que no se ha definido la estereoquímica, el estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma R, forma S o como una mezcla de las formas R y S, incluyendo las mezclas racémicas y no racémicas.

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" significa aquella cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento para la enfermedad.

15 "Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., parar el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., revertiendo la patología y/o sintomatología), y/o (3) producir cualquier disminución mensurable en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua al menos hasta un grado de 0.010 moles/litro o está clasificado como soluble según los precedentes de la bibliografía.

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

30 El hecho de que se definan determinados términos, sin embargo, no debe considerarse como indicativo de que cualquier término no definido sea indefinido. En lugar de esto, se piensa que todos los términos usados describen la invención en términos tales que un experto en la técnica puede apreciar el alcance y práctica de la presente descripción.

III. Métodos sintéticos

35 Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse usando los métodos indicados en la sección de Ejemplos (Ejemplo 2 y 3). Estos métodos pueden modificarse y optimizarse además usando los principios y técnicas de química orgánica según los aplica un experto en la técnica. Dichos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007).

IV. Actividad biológica de derivados del ácido oleanólico

40 Los resultados de la actividad biológica se proporcionan a lo largo de la presente descripción. Estos incluyen: inhibición de la inhibición de la producción de NO, inducción de iNOS, inducción del gen diana Nrf2, inhibición de la inducción de COX-2, inhibición de la fosforilación de STAT3, supresión de la fosforilación inducida por IL-6, inhibición de la degradación de I κ B α inducida por TNF α , inhibición de la activación de NF- κ B, inducción de HO-1, inducción de TrxR1, inducción de γ -GCS, y/o inducción de la cadena pesada de la ferritina. Véanse las figuras y las descripciones de las figuras. Los resultados de la supresión de la producción de NO y la inducción de la inducción de Nrf2 pueden resumirse respectivamente como se muestra en las Tablas 1a y 1b, a continuación. Los resultados adicionales, incluyendo estudios de toxicidad, se proporcionan en la sección de los Ejemplos.

45 **Tabla 1a. Supresión de la producción de NO inducida por IFN γ .**

ID de los compuestos	PM	RAW264.7			
		NO Cl ₅₀ (nM)	WST-1 Cl ₅₀ (nM)	supr. de iNOS qPCR	supr. de iNOS WB
63167 (402-12)	520.70	2	180	~50 %	~90 %
63168 402-13	534.70	3.2	150		

ES 2 703 274 T3

ID de los compuestos	PM	RAW264.7			
		NO Cl ₅₀ (nM)	WST-1 Cl ₅₀ (nM)	supr. de iNOS qPCR	supr. de iNOS WB
63169 402-14	462.70	3.6	> 200	~50 %	~90 %
63170 402-15	504.70	10.8	> 200		
63171 402-16	558.70	12	90		
63172 402-17	519.70	30	> 200		
63173 402-18	533.70	31	> 200		
63175 402-19	540.80	2	200	~65 %	~90 %
63174 402-20	596.80	26	80		
63176 402-21	505.70	100	> 200		
63178 402-23	556.70	6.8	80		
63179 402-24	527.20	16	100		
63180 402-25	533.74	13.5	200		
63181 402-26	573.80	est. 4-8	75		
63182 402-27	566.80	est. 7-13	125		
63183 402-28	516.70	4	150	50 %	~90 %
63186 402-29	546.70	est. 3-6	100		
63243 402-30	566.80	2.9	150	50 %	~90 %
63187 402-31	608.90	est. 2-5	100		>90 %
63185 402-32	589.81	91	> 200	0 %	0 %

ES 2 703 274 T3

ID de los compuestos	PM	RAW264.7			
		NO Cl ₅₀ (nM)	WST-1 Cl ₅₀ (nM)	supr. de iNOS qPCR	supr. de iNOS WB
63188 402-33	575.78	27	> 200		
63184 402-34	548.80	14.5	75		
63193 402-36	554.80	1.5	> 200	~65 %	>90 %
63244 402-37	580.80	10	200		
63189 402-38	518.70	7.5	75		
63192 402-39	502.80	2.8	150	~60 %	>90 %
63245 402-41	490.72	33	> 200		
63246 402-42	514.70	~3	> 200		>90 %
63247 402-43	608.80	~2	150		>90 %
63148 402-44	597.80	~25	> 200		
63249 402-45	581.79		50		
63198 402-52	464.68	~30	> 200		
63215 402-53	542.77	~15	> 200		
63208 402-67	465.67	~40	> 200		
63222	503.72	~45	> 200		
63236	532.80	~120	> 200		
63238	492.74	~120	> 200		
63254	492.74	~25	> 200		
63265	578.80	~100	> 200		
63321	506.70	~70	Véase la FIG.		
63322	560.70	~50	Véase la FIG.		

ID de los compuestos	PM	RAW264.7			
		NO Cl ₅₀ (nM)	WST-1 Cl ₅₀ (nM)	supr. de iNOS qPCR	supr. de iNOS WB
63327	521.70	~100	Véase la FIG.		
63328	522.70	~25	Véase la FIG.		
Entrada en blanco: No determinado.					

Tabla 1b. Inducción de HO-1, TrxR1 y γ -GCS en células de melanoma humano.

ID de los compuestos	Inducción del gen diana Nrf2 en células MDA-MB-435								
	160 nM*			400 nM*			250 nM**		
	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	NQO1	γ -GCS
402-12				61	62				
402-14	2	129	73						
402-17	4	43	27						
402-19	15	86	64	10	48				
402-28	28	71	55						
402-30	25	57	36						
402-31				32	90	90			
402-32	1	71	27						
402-36	6	86	55						
402-39	1	14	9						
402-42				25	66	77			
402-43				19	76	75			
402-52				2	71		1.4	1.8	2.8
402-53				1	36	21	1.7	1.7	3.8
402-67							1.1	1.7	3.2
63254							2	1.7	3

Entrada en blanco: No determinado.

* Datos expresados como un porcentaje de inducción observada para RTA 402.

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

V. Enfermedades asociadas con inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia frente a organismos infecciosos o parasitarios y la reparación de tejido dañado. La inflamación se caracteriza comúnmente por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchazón y dolor, el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección o daño, producción de citoquinas inflamatorias, tales como TNF- α e IL-1, y producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivas, tales como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En los estadios tardíos de la inflamación, puede ocurrir el remodelado tisular, angiogénesis y formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de curación de las heridas. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria está regulada y es temporal y se resuelve de una forma orquestada una vez se ha luchado contra la infección o daño adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede volverse excesiva y potencialmente mortal si fallan los mecanismos de regulación. Alternativamente, la inflamación puede convertirse en crónica y causar daño tisular acumulativo o complicaciones sistémicas.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables implican la desregulación de procesos inflamatorios, incluyendo enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que no se han considerado tradicionalmente como afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación, progresión, metástasis y resistencia de los tumores a la terapia. La aterosclerosis, considerada durante mucho tiempo como un trastorno del metabolismo lipídico, se entiende ahora principalmente como una afección inflamatoria, con los macrófagos activados jugando un papel importante en la formación y rotura eventual de las placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de las rutas de señalización inflamatorias juega un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, así como en el daño en el tejido periférico asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies de oxígeno y especies de nitrógeno reactivas tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito es una característica distintiva de las afecciones inflamatorias. La evidencia de la producción desregulada de peroxinitrito se ha reportado 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 implican la activación crónica e inapropiada de procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surgen de la disfunción de los mecanismos de reconocimiento y respuesta de lo propio frente a lo no propio en el sistema inmune. En las enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural está correlacionado con la activación de microglia y los niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). El fallo orgánico múltiple tal como fallo renal, fallo cardíaco, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, está asociado de cerca con la presencia de estrés oxidativo e inflamación crónicos, dando lugar al desarrollo de fibrosis y pérdida eventual de la función orgánica.

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

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales también implica una señalización inflamatoria desregulada, incluyendo fallo orgánico agudo que implica al páncreas, riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, ictus, choque séptico, trauma, quemaduras graves y anafilaxis.

Muchas complicaciones de enfermedades infecciosas también implican la 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. Además, una respuesta inflamatoria excesiva también puede dar lugar a complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α , e IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad que surge de gripe grave, síndrome respiratorio agudo grave y sepsis.

La expresión aberrante o excesiva bien de iNOS o de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos de enfermedad. Por ejemplo, está claro que NO es un mutágeno potente (Tamir y Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Además, hay un incremento importante de iNOS en tumores de colon en ratas inducidos por el carcinógeno, azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha mostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos 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 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 de la invención se caracterizan por su capacidad de inhibir la producción de óxido

nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por la exposición a interferón γ . Se caracterizan además por su capacidad de inducir la expresión de proteínas antioxidantes tales como NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias tales como COX-2 y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que implican estrés oxidativo y desregulación de los procesos inflamatorios incluyendo cáncer, mucositis que se produce por terapia de radiación o quimioterapia, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, daño por isquemia-reperusión, fallo orgánico agudo y crónico incluyendo fallo renal y fallo cardíaco, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias graves, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo 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 estar vinculado por teoría, se cree que la activación de la ruta antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada tanto en las propiedades antiinflamatorias como anticarcinogénicas de los presentes derivados del ácido oleanólico.

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

En modelos animales de muchas de dichas afecciones, se ha mostrado que la estimulación de la expresión de la hemo oxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la ruta Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo, incluyendo modelos de infarto de miocardio, fallo renal, fallo y rechazo de trasplantes, ictus, enfermedad cardiovascular, y enfermedad autoinmune (p. ej., Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham y Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima degrada el hemo libre en hierro, monóxido de carbono (CO), y biliverdina (que se convierte posteriormente en la molécula antioxidante potente, bilirrubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención pueden usarse para prevenir o tratar daño tisular o fallo orgánico, agudo y crónico, que se produce por estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de enfermedades que se encuentran en esta categoría incluyen: fallo cardíaco, fallo hepático, fallo y rechazo de trasplantes, fallo renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística y EPOC, entre otras), diabetes (incluyendo complicaciones), aterosclerosis, daño por isquemia-reperusión, glaucoma, ictus, enfermedad autoinmune, autismo, degeneración macular, y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso del autismo, los estudios sugieren que un estrés oxidativo incrementado en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan y Chauhan, 2006).

La evidencia también liga el estrés oxidativo y la inflamación al desarrollo y patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, depresión mayor, y trastorno bipolar; trastornos convulsivos tales como epilepsia; síndromes de dolor y sensoriales, tales como migraña, dolor neuropático o acúfenos; y síndromes comportamentales, tales como trastornos de déficit de atención. Véase, p. ej., Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF, interferón- γ , e IL-6, están asociados con enfermedad mental mayor (Dickerson *et al.*, 2007). La activación microglial también se ha ligado a enfermedad mental mayor. Por lo tanto, la regulación a la baja de las citoquinas inflamatorias y la inhibición de la activación excesiva de microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

De acuerdo con esto, en las patologías que implican estrés oxidativo solo o estrés oxidativo exacerbado por inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, tal como los descritos anteriormente o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento puede administrarse preventivamente, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (p. ej., trasplante de órganos o la administración de terapia de radiación a un paciente con cáncer), o puede administrarse terapéuticamente en entornos que implican estrés oxidativo e inflamación establecidos.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse generalmente al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmune y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, por ejemplo, mediante la inducción de Nrf2 y/o la

inhibición de NF-κB.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse para funcionar como moduladores antioxidantes de la inflamación (AIM) que tienen propiedades antiinflamatorias potentes que mimetizan la actividad biológica de las prostaglandinas ciclopentenona (cyPG). En una realización, los compuestos de la invención pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias mediante el direccionamiento selectivo a residuos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad transcripcional de factores de transcripción sensibles al redox. Se ha mostrado que la activación de RCR por cyPG o AIM inicia un programa de proresolución en el que la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 se induce de forma potente, y las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF-κB y STAT se suprimen. Esto incrementa la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (p. ej., NQO1, HO-1, SOD1, y/o γ-GCS) y/o disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (p. ej., iNOS, COX-2, y/o TNF-α).

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

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias, tales como prostaglandina E. Estas moléculas estimulan la vasodilatación, extravasación del plasma, dolor localizado, temperatura elevada, y otros síntomas de la inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción y se encuentran altos niveles de COX-2 en los tejidos inflamados. Consecuentemente, se sabe que la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y varios fármacos antiinflamatorios importantes (p. ej., ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de COX-2. La investigación reciente, sin embargo, ha demostrado que una clase de prostaglandinas ciclopentenona (cyPG) (p. ej., 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) juega un papel en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (p. ej., Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas ciclopentenona. Consecuentemente, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, promoviendo potencialmente la persistencia de las células inmunes activadas en los tejidos y dando lugar a inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser el responsable de la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 durante largos periodos de tiempo.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias en la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles al redox. Se ha mostrado que la activación de RCR por cyPG inicia un programa de proresolución en el que la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 se induce de forma potente, y las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF-κB y STAT se suprimen. 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 prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF-α). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden causar que las células que albergan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio mediante la estimulación de la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo al huésped.

A. Cáncer

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

Los niveles de iNOS y COX-2 están elevados en determinados cánceres y se han implicado en la carcinogénesis y se ha mostrado que los inhibidores de COX-2 reducen la incidencia de adenomas colónicos primarios en los seres humanos (Rostom *et al.*, 2007; Brown y DuBois, 2005; Crowel *et al.*, 2003). iNOS se expresa en células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) (Angulo *et al.*, 2000) y se ha mostrado que la actividad de COX-2 en las células cancerosas da lugar a la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), que se ha mostrado que induce la expresión de arginasa en MDSC (Sinha *et al.*, 2007). La arginasa e iNOS son enzimas que utilizan L-arginina como un sustrato y producen L-ornitina y urea, y L-citrulina y NO, respectivamente. Se ha mostrado que la depleción de arginina del microentorno tumoral por las MDSC, combinado con la producción de NO y peroxinitrito inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células T (Bronte *et al.*, 2003). Se ha mostrado que la inhibición de COX-2 e iNOS reduce la acumulación de MDSC, restaura la actividad citotóxica de las células T asociadas a tumor y retrasa el crecimiento tumoral (Sinha *et al.*, 2007; Mazzoni *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2007).

La inhibición de las rutas de señalización de NF- κ B y JAK/STAT se ha implicado como una estrategia para inhibir la proliferación de células cancerosas epiteliales e inducir su apoptosis. Se ha mostrado que la activación de STAT3 y NF- κ B da lugar a la supresión de la apoptosis en las células cancerosas y la estimulación de la proliferación, invasión y metástasis. Se ha mostrado que muchos de los genes diana implicados en estos procesos están regulados transcripcionalmente tanto por NF- κ B como por STAT3 (Yu *et al.*, 2007).

Además de sus papeles directos en las células cancerosas epiteliales, NF- κ B y STAT3 también tienen papeles importantes en otras células encontradas en el microentorno tumoral. Los experimentos en modelos animales han demostrado que NF- κ B se requiere tanto en las células cancerosas como en las células hematopoyéticas para propagar los efectos de la inflamación en el inicio y progresión del cáncer (Greten *et al.*, 2004). La inhibición de NF- κ B en las células cancerosas y mieloides reduce el número y tamaño, respectivamente, de los tumores resultantes. La activación de STAT3 en las células cancerosas da lugar a la producción de varias citoquinas (IL-6, IL-10) que suprimen la maduración de las células dendríticas (DC) asociadas a tumores. Además, STAT3 es activado por estas citoquinas en las células dendríticas en sí mismas. La inhibición de STAT3 en modelos de cáncer en ratón restaura la maduración de las DC, estimula la inmunidad antitumoral e inhibe el crecimiento tumoral (Kortylewski *et al.*, 2005).

B. Tratamiento de esclerosis múltiple y otras afecciones neurodegenerativas

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes para esclerosis múltiple (EM). Se sabe que EM es una afección inflamatoria del sistema nervioso central (Williams *et al.*, 1994; Merrill y Benvenist, 1996; Genain y Nauser, 1997). Sobre la base de varias investigaciones, hay evidencias que sugieren que están implicados mecanismos inflamatorios, oxidativos y/o inmunes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y EM (Bagasra *et al.*, 1995; McGeer y McGeer, 1995; Simonian y Coyle, 1996; Kaltschmidt *et al.*, 1997). Tanto los astrocitos reactivos como microglia activadas se han implicado en la causalidad de la enfermedad neurodegenerativa (NDD) y enfermedad neuroinflamatoria (NID); ha habido un énfasis particular en la microglia como células que sintetizan tanto NO como prostaglandinas como productos de las enzimas respectivas, iNOS y COX-2. La formación *de novo* de estas enzimas puede estar dirigida por citoquinas inflamatorias, tales como interferón- γ o interleuquina-1. A su vez, la producción excesiva de NO puede dar lugar a cascadas inflamatorias y/o daño oxidativo en las células y tejidos de muchos órganos, incluyendo neuronas y oligodendrocitos del sistema nervioso, con manifestaciones consecuentes en AD y EM, y posiblemente PD y ELA (Coyle y Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill y Benvenist, 1996; Simonian y Coyle, 1996; Vodovotz *et al.*, 1996). Los datos epidemiológicos indican que el uso crónico de NSAID que bloquean la síntesis de prostaglandinas a partir de araquidonato, disminuye de forma importante el riesgo de desarrollar AD (McGeer *et al.*, 1996; Stewart *et al.*, 1997). Así, los agentes que bloquean la formación de NO y prostaglandinas, pueden usarse en estrategias para la prevención y tratamiento de NDD. Los candidatos terapéuticos exitosos para tratar dicha enfermedad requieren típicamente una capacidad para penetrar la barrera hemato-encefálica. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente U.S. 2009/0060873.

C. Neuroinflamación

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

La neuroinflamación incorpora un amplio espectro de respuestas celulares complejas que incluyen la activación de microglia y astrocitos y la inducción de citoquinas, quimioquinas, proteínas del complemento, proteínas de fase aguda, daño oxidativo y procesos moleculares relacionados. Estos eventos pueden tener efectos perjudiciales en la función neuronal, dando lugar a daño neuronal, activación glial adicional y, finalmente, neurodegeneración.

D. Tratamiento del fallo renal

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con fallo renal. Véase la Solicitud de Patente U.S. 12/352.473. Otro aspecto de la presente descripción se refiere a nuevos métodos y compuestos para el tratamiento y prevención de enfermedad renal. El fallo renal, que produce un aclaramiento inadecuado de productos de desecho metabólicos de la sangre y concentraciones anormales de electrolitos en la sangre, es un problema médico significativo en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. La diabetes y la hipertensión están entre las causas más importantes de fallo renal crónico, también conocido como enfermedad renal crónica (ERC), pero también está asociado con otras afecciones tales como el lupus. El fallo renal agudo puede surgir de la exposición a determinados fármacos (p. ej., acetaminofeno) o productos químicos tóxicos, o de daño por isquemia-reperfusión asociado con choque o procedimientos quirúrgicos tales como trasplante, y pueden producir fallo renal crónico. En muchos pacientes, el fallo renal avanza a un estadio en el que el paciente

requiere diálisis regular o trasplante de riñón para continuar viviendo. Estos dos procedimientos son altamente invasivos y están asociados con efectos secundarios significativos y problemas relacionados con la calidad de vida. Aunque hay tratamientos efectivos para algunas complicaciones del fallo renal, tales como hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia, no se ha mostrado que ninguno de los tratamientos disponibles pare o revierta la progresión subyacente del fallo renal. Así, los agentes que puedan mejorar la función renal comprometida representarían un avance significativo en el tratamiento del fallo renal.

La inflamación contribuye significativamente a la patología de ERC. Hay también un vínculo mecanístico fuerte entre el estrés oxidativo y la disfunción renal. La ruta de señalización de NF- κ B juega un papel importante en la progresión de ERC, ya que NF- κ B regula la transcripción de MCP-1, una quimioquina que es responsable del reclutamiento de monocitos/macrófagos que da lugar a una respuesta inflamatoria que finalmente daña el riñón (Wardle, 2001). La ruta Keap1/Nrf2/ARE controla la transcripción de varios genes que codifican enzimas antioxidantes, incluyendo la hemo oxigenasa-1 (HO-1). La supresión del gen Nrf2 en ratones hembras produce el desarrollo de nefritis glomerular semejante a la de lupus (Yoh *et al.*, 2001). Además, varios estudios han demostrado que la expresión de HO-1 se induce en respuesta a daño renal e inflamación y que esta enzima y sus productos - bilirrubina y monóxido de carbono - juegan un papel protector en el riñón (Nath *et al.*, 2006).

El glomérulo y la cápsula de Bowman circundante constituyen la unidad funcional básica del riñón. La tasa de filtración glomerular (TFG) es la medida estándar de la función renal. El aclaramiento de creatinina se usa comúnmente para medir TFG. Sin embargo, el nivel de creatinina sérica se usa comúnmente como una medida sustituta del aclaramiento de creatinina. Por ejemplo, se acepta generalmente que los niveles excesivos de creatinina sérica indican una función renal inadecuada y se acepta que las reducciones en la creatinina sérica con el tiempo son una indicación de función renal mejorada. Los niveles normales de creatinina en la sangre son aproximadamente 0.6 a 1.2 miligramos (mg) por decilitro (dl) en hombres adultos y 0.5 a 1.1 miligramos por decilitro en mujeres adultas.

El daño renal agudo (DRA) puede ocurrir después de isquemia-reperfusión, tratamiento con determinados agentes farmacológicos, tales como cisplatino y rapamicina, e inyección intravenosa de medios de radiocontraste usados en imaginería médica. Como en ERC, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la patología de DRA. Los mecanismos moleculares subyacentes a la nefropatía inducida por radiocontraste (NIRC) no se comprenden bien; sin embargo, es probable que una combinación de eventos incluyendo vasoconstricción prolongada, autorregulación renal alterada y toxicidad directa del medio de contraste contribuyan todos al fallo renal (Tumlin *et al.*, 2006). La vasoconstricción produce un flujo sanguíneo renal disminuido y causa isquemia-reperfusión y la producción de especies de oxígeno reactivas. HO-1 se induce fuertemente en estas condiciones y se ha demostrado que previene el daño por isquemia-reperfusión en varios órganos diferentes, incluyendo el riñón (Nath *et al.*, 2006). Específicamente, se ha mostrado que la inducción de HO-1 es protectora en un modelo de RCN en rata (Goodman *et al.*, 2007). La reperfusión también induce una respuesta inflamatoria, en parte a través de la activación de la señalización de NF- κ B (Nichols, 2004). Se ha propuesto tomar como diana a NF- κ B como una estrategia terapéutica para prevenir el daño orgánico (Zingarelli *et al.*, 2003).

E. Enfermedad cardiovascular

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con enfermedad cardiovascular. Véase la Solicitud de Patente U.S. 12/352.473. La enfermedad cardiovascular (ECV) está entre las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo, y es la causa principal de muerte en muchas naciones desarrolladas. La etiología de la enfermedad ECV es compleja, pero la mayoría de las causas están relacionadas con un suministro de sangre inadecuado o completamente interrumpido a un órgano o tejido crítico. Frecuentemente, dicha afección surge de la ruptura de una o más placas ateroscleróticas, lo que da lugar a la formación de un trombo que bloquea el flujo de sangre en un vaso crítico. Dicha trombosis es la causa principal de ataques al corazón, en los que una o más de las arterias coronarias se bloquea y se interrumpe el flujo de sangre al corazón en sí mismo. La isquemia resultante es altamente dañina para el tejido cardíaco, tanto por la ausencia de oxígeno durante el evento isquémico como por la formación excesiva de radicales libres después de que se restaura el flujo de sangre (un fenómeno conocido como daño por isquemia-reperfusión). Un daño similar se produce en el cerebro durante un ictus trombótico, cuando una arteria cerebral u otro vaso importante se bloquea por trombosis. Los ictus hemorrágicos, por el contrario, implican la rotura de un vaso sanguíneo y hemorragia en el tejido cerebral circundante. Esto crea un estrés oxidativo en el área más próxima a la hemorragia, debido a la presencia de grandes cantidades de hemo libre y otras especies reactivas, e isquemia en otras partes del cerebro debido a un flujo de sangre comprometido. La hemorragia subaracnoidea, que está acompañada frecuentemente por vasoespasmo cerebral, también causa daño por isquemia/reperfusión en el cerebro.

Alternativamente, la aterosclerosis puede ser tan extensa en vasos sanguíneos críticos que se desarrolla estenosis (estrechamiento de las arterias) y el flujo de sangre a órganos críticos (incluyendo el corazón) es crónicamente insuficiente. Dicha isquemia crónica puede dar lugar a daño en el órgano final de varias clases, incluyendo la hipertrofia cardíaca asociada con fallo cardíaco congestivo.

La aterosclerosis, el defecto subyacente que da lugar a muchas formas de enfermedad cardiovascular, se produce cuando un defecto físico o daño en el revestimiento (endotelio) de una arteria desencadena una respuesta

inflamatoria que implica la proliferación de células del músculo liso vascular y la infiltración de leucocitos en el área afectada. Finalmente, puede formarse una lesión complicada conocida como placa aterosclerótica, compuesta por las células mencionadas anteriormente combinadas con depósitos de lipoproteínas que transportan colesterol y otros materiales (p. ej., Hansson *et al.*, 2006).

5 Los tratamientos farmacéuticos para la enfermedad cardiovascular incluyen tratamientos preventivos, tales como el uso de fármacos que disminuyen la presión sanguínea o niveles circulantes de colesterol y lipoproteínas, así como
10 tratamientos diseñados para reducir las tendencias adherentes de las plaquetas y otras células de la sangre (reduciendo de esta manera la tasa de progresión de las placas y el riesgo de la formación de trombos). Más recientemente, se han introducido fármacos tales como estreptoquinasa y activador del plasminógeno tisular y se
15 usan para disolver el trombo y restaurar el flujo de sangre. Los tratamientos quirúrgicos incluyen injerto de bypass de arteria coronaria para crear un suministro de sangre alternativo, angioplastia con balón para comprimir el tejido de la placa e incrementar el diámetro del lumen arterial, y endarterectomía carótida para eliminar tejido de las placas en la arteria carótida. Dichos tratamientos, especialmente la angioplastia con balón, pueden estar acompañados del uso
20 de stents, tubos de malla extendibles diseñados para soportar las paredes arteriales en el área afectada y mantener el vaso abierto. Recientemente, es ahora común el uso de stents de los que eluyen fármacos con el fin de prevenir la restenosis posquirúrgica (reestrechamiento de la arteria) en el área afectada. Estos dispositivos son stents de alambre recubiertos con una matriz polimérica biocompatible que contiene un fármaco que inhibe la proliferación celular (p. ej., paclitaxel o rapamicina). El polímero permite una liberación lenta, localizada del fármaco en el área afectada con una exposición mínima de tejidos no diana. A pesar de los beneficios significativos ofrecidos por dichos
25 tratamientos, la mortalidad debida a enfermedad cardiovascular sigue siendo alta y siguen existiendo necesidades significativas no resueltas en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Como se ha indicado anteriormente, se ha mostrado que la inducción de HO-1 es beneficiosa en una variedad de modelos de enfermedad cardiovascular, y los niveles bajos de la expresión de HO-1 se han correlacionado
25 clínicamente con un riesgo elevado de enfermedad ECV. Los compuestos de la invención, por lo tanto, pueden usarse para tratar o prevenir una variedad de trastornos cardiovasculares, incluyendo, pero no limitado a, aterosclerosis, hipertensión, infarto de miocardio, fallo cardíaco crónico, ictus, hemorragia subaracnoidea y restenosis.

F. Diabetes

30 Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con diabetes. Véase la Solicitud de Patente U.S. 12/352.473. La diabetes es una enfermedad compleja caracterizada porque el cuerpo no puede regular los niveles circulantes de glucosa. Este fallo puede producirse por una ausencia de insulina, una hormona peptídica que regula tanto la producción como la absorción de glucosa en varios tejidos. La insulina deficiente compromete la capacidad del músculo, grasa y otros tejidos de absorber glucosa apropiadamente, dando lugar a hiperglucemia (niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre). Lo más comúnmente, dicha deficiencia de
35 insulina se produce por la producción inadecuada en las células de los islotes del páncreas. En la mayoría de los casos, esto surge a partir de la destrucción autoinmune de estas células, una afección conocida como diabetes tipo 1 o de inicio juvenil, pero también puede deberse a trauma físico o alguna otra causa.

La diabetes también puede surgir cuando las células musculares y grasas se vuelven menos respondedoras a la insulina y no absorben la glucosa apropiadamente, lo que produce hiperglucemia. Este fenómeno se conoce como
40 resistencia a la insulina, y la afección resultante se conoce como diabetes Tipo 2. La diabetes Tipo 2, el tipo más común, está altamente asociada con obesidad e hipertensión. La obesidad está asociada con un estado inflamatorio del tejido adiposo que se piensa que juega un papel principal en el desarrollo de la resistencia a la insulina (p. ej., Hotamisligil, 2006; Guilherme *et al.*, 2008).

La diabetes está asociada con daño en muchos tejidos, en gran medida porque la hiperglucemia (e hipoglucemia que puede producirse por dosis excesivas o mal programadas de insulina) es una fuente significativa de estrés oxidativo. Entre las complicaciones más comunes de la diabetes están el fallo renal crónico, retinopatía, neuropatía periférica, vasculitis periférica y el desarrollo de úlceras dérmicas que cicatrizan lentamente o no cicatrizan en absoluto. Debido a su capacidad de protección frente al estrés oxidativo, particularmente por la inducción de la expresión de HO-1, los compuestos de la invención pueden usarse en tratamientos para muchas complicaciones de
45 la diabetes. Como se ha indicado anteriormente (Cai *et al.*, 2005), se sospecha que la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el hígado son factores contribuyentes principales en el desarrollo de diabetes Tipo 2. Además, los agonistas de PPAR γ tales como tiazolidindionas son capaces de reducir la resistencia a la insulina y se sabe que son tratamientos efectivos para la diabetes Tipo 2.

El efecto del tratamiento de la diabetes puede evaluarse como sigue. Se evalúan tanto la eficacia biológica de la modalidad de tratamiento como la eficacia clínica, si es posible. Por ejemplo, como la enfermedad se manifiesta en
55 sí misma por azúcar en sangre incrementado, la eficacia biológica del tratamiento puede evaluarse, por lo tanto, por ejemplo, por la observación del retorno de la glucosa en sangre evaluada a niveles normales. La medición de la hemoglobina glicosilada, también denominada A1c o HbA1c, es otro parámetro usado comúnmente de control de la glucosa en sangre. La medición de un punto final clínico que puede proporcionar una indicación de la regeneración de las células β después, por ejemplo, de un periodo de tiempo de seis meses, puede proporcionar una indicación
60

de la eficacia clínica del régimen de tratamiento.

G. Artritis reumatoide

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con AR. Típicamente, los primeros signos de la artritis reumatoide (AR) aparecen en la capa de revestimiento sinovial, con la proliferación de fibroblastos sinoviales y su unión a la superficie articular en el margen de la articulación (Lipsky, 1998). Posteriormente, se reclutan en la articulación macrófagos, células T y otras células inflamatorias, donde producen varios mediadores, incluyendo las citoquinas interleuquina-1 (IL-1), que contribuye a las secuelas crónicas que dan lugar a la destrucción del hueso y el cartílago, y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), que juega un papel en la inflamación (Dinarello, 1998; Arend y Dayer, 1995; van den Berg, 2001). La concentración de IL-1 en el plasma es significativamente mayor en pacientes con AR que en individuos sanos y, notablemente, los niveles plasmáticos de IL-1 se correlacionan con actividad de la enfermedad AR (Eastgate *et al.*, 1988). Además, los niveles en el fluido sinovial de IL-1 están correlacionados con varias características radiográficas e histológicas de AR (Kahle *et al.*, 1992; Rooney *et al.*, 1990).

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

H. Artritis psoriásica

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con artritis psoriásica. La psoriasis es un trastorno de la piel inflamatorio y proliferativo con una prevalencia del 1.5-3 %. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con psoriasis desarrollan una forma característica de artritis que tiene varios patrones (Gladman, 1992; Jones *et al.*, 1994; Gladman *et al.*, 1995). Algunos individuos presentan síntomas articulares en primer lugar, pero en la mayoría la psoriasis cutánea se presenta en primer lugar. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen exacerbaciones simultáneas de su piel y enfermedad articular (Gladman *et al.*, 1987) y hay una relación topográfica entre la enfermedad ungueal y articular interfalángica distal (Jones *et al.*, 1994; Wright, 1956). Aunque los procesos inflamatorios que ligan la enfermedad de la piel, uñas y articular siguen siendo elusivos, está implicada una patología mediada por inmunidad.

La artritis psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria crónica caracterizada por la asociación de artritis y psoriasis y fue reconocida como una entidad clínica distinta de la artritis reumatoide (AR) en 1964 (Blumberg *et al.*, 1964). Los estudios posteriores han revelado que la APs comparte varias características genéticas, patogénicas y clínicas con otras espondiloartropatías (EspA), un grupo de enfermedades que comprende espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis enteropática (Wright, 1979). La noción de que APs pertenece al grupo de SpA ha ganado recientemente un apoyo adicional a partir de estudios de imagenología que demuestran la entesitis extendida en el, incluyendo APs pero no AR (McGonagle *et al.*, 1999; McGonagle *et al.*, 1998). Más específicamente, se ha postulado que la entesitis es uno de los eventos más tempranos que se producen en las SpA, dando lugar al remodelado óseo y anquilosis en la médula, así como a sinovitis articular cuando las entesis inflamadas están cerca de las articulaciones periféricas. Sin embargo, el vínculo entre las entesitis y las manifestaciones clínicas en APs siguen sin estar claros, ya que APs puede presentar patrones bastante heterogéneos de implicación articular con grados variables de gravedad (Marsal *et al.*, 1999; Salvarani *et al.*, 1998). Así, se deben postular otros factores para tener en cuenta las características diversas de la APs, habiéndose identificado solo unos pocos de estos (tal como la expresión de la molécula HLA-B27, que está fuertemente asociada con la enfermedad axial). Como consecuencia, sigue siendo difícil atribuir las manifestaciones de la enfermedad a mecanismos patogénicos específicos, lo que significa que el tratamiento de esta afección sigue siendo en gran medida empírico.

Los estudios familiares han sugerido una contribución genética al desarrollo de APs (Moll y Wright, 1973). Se piensa que otras formas inflamatorias crónicas de artritis, tales como espondilitis anquilosante y artritis reumatoide, tienen una base genética compleja. Sin embargo, el componente genético de APs ha sido difícil de evaluar por varias razones. Existe una fuerte evidencia de una predisposición genética a la psoriasis sola que puede enmascarar los factores genéticos que son importantes para el desarrollo de APs. Aunque la mayor parte de la gente aceptaría que la APs es una entidad de enfermedad distinta, a veces hay una superposición fenotípica con la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. También, la APs en sí misma no es una afección homogénea y se han propuesto varios subgrupos.

Se han reportado cantidades incrementadas de TNF- α tanto en la piel psoriásica (Etehad *et al.*, 1994) como en el fluido sinovial (Partsch *et al.*, 1997). Los ensayos recientes han mostrado un beneficio positivo del tratamiento anti-

TNF tanto en APs (Mease *et al.*, 2000) como en espondilitis anquilosante (Brandt *et al.*, 2000).

I. Artritis reactiva

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con artritis reactiva. En la artritis reactiva (ARe) el mecanismo del daño articular no está claro, pero es probable que las citoquinas jueguen papeles críticos. Se han reportado un perfil más prevalente de Th1 con altos niveles de interferón gamma (IFN- γ) y bajos niveles de interleuquina 4 (IL-4) (Lahesmaa *et al.*, 1992; Schlaak *et al.*, 1992; Simon *et al.*, 1993; Schlaak *et al.*, 1996; Kotake *et al.*, 1999; Ribbens *et al.*, 2000), pero varios estudios han mostrado una predominancia relativa de IL-4 e IL-10 y ausencia relativa de IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la membrana (Simon *et al.*, 1994; Yin *et al.*, 1999) y fluido sinovial (FS) (Yin *et al.*, 1999; Yin *et al.*, 1997) de pacientes con artritis reactiva comparado con pacientes con artritis reumatoide (AR). También se ha reportado un nivel menor de secreción de TNF- α en los pacientes con artritis reactiva respecto a pacientes con AR después de la estimulación *ex vivo* de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Braun *et al.*, 1999).

Se ha argumentado que el aclaramiento de las bacterias asociadas con la artritis reactiva requiere la producción de niveles apropiados de IFN- γ y TNF- α , mientras IL-10 actúa suprimiendo estas respuestas (Autenrieth *et al.*, 1994; Sieper y Braun, 1995). IL-10 es una citoquina reguladora que inhibe la síntesis de IL-12 y TNF- γ por macrófagos activados (de Waal *et al.*, 1991; Hart *et al.*, 1995; Chomarat *et al.*, 1995) y de IFN- γ por las células T (Macatonia *et al.*, 1993).

J. Artritis enteropática

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con artritis enteropática. Típicamente, la artritis enteropática (AE) se produce en combinación con enfermedades inflamatorias del intestino (EII) tales como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. También puede afectar las articulaciones medulares y sacroilíacas. La artritis enteropática implica a las articulaciones periféricas, habitualmente en las extremidades inferiores tales como las rodillas o tobillos. Implica comúnmente solo unas pocas o un número limitado de articulaciones y puede ser posterior a la afección intestinal. Esto ocurre en aproximadamente el 11 % de los pacientes con colitis ulcerativa y el 21 % de los que tienen enfermedad de Crohn. La sinovitis es generalmente autolimitada y no deformante.

Las artropatías enteropáticas comprenden una colección de afecciones reumatológicas que comparten un vínculo con la patología GI. Estas afecciones incluyen artritis reactiva (es decir, relacionada con infección) debida a bacterias (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, especies de *Yersinia*, *Clostridium difficile*), parásitos (p. ej., *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, especies de *Cryptosporidium*), y espondiloartropatías asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Otras afecciones y trastornos incluyen bypass intestinal (yeyunoilíaco), artritis, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, y colitis colagenosa.

K. Artritis reumatoide juvenil

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con ARJ. La artritis reumatoide juvenil (ARJ), un término para la forma más prevalente de artritis en niños, se aplica a una familia de enfermedades caracterizada por la inflamación crónica e hipertrofia de las membranas sinoviales. El término se superpone, pero no es completamente sinónimo, con la familia de enfermedades referida como artritis crónica juvenil y/o artritis idiopática juvenil en Europa.

Tanto los sistemas inmunes innatos como adaptativos usan múltiples tipos de células, un gran conjunto de proteínas de la superficie celular y secretadas, y redes interconectadas de retroalimentación positiva y negativa (Lo *et al.*, 1999). Además, aunque separable en pensamiento, las alas innatas y adaptativas del sistema inmune se intersecan funcionalmente (Fearon y Locksley, 1996), y los eventos patológicos que ocurren en estos puntos de intersección son probablemente altamente relevantes para nuestra comprensión de la patogénesis de las formas de artritis crónica en adultos y niños (Warrington, *et al.*, 2001).

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

L. Artritis inflamatoria temprana

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con artritis inflamatoria temprana. La presentación clínica de diferentes artropatías inflamatorias es similar en los estadios tempranos en el curso de la enfermedad. Como resultado, frecuentemente es difícil distinguir a los pacientes que están en riesgo de desarrollar la sinovitis grave y persistente que da lugar a daño articular erosivo de aquellos cuya artritis está más

autolimitada. Dicha distinción es crítica con el fin de dirigir la terapia apropiadamente, tratar agresivamente a aquellos con enfermedad erosiva y evitar una toxicidad innecesaria en los pacientes con una enfermedad más autolimitada. Los criterios clínicos actuales para diagnosticar artropatías erosivas tales como artritis reumatoide (AR) son menos efectivos en la enfermedad temprana y los marcadores tradicionales de la actividad de la enfermedad tales como recuentos articulares y respuesta de fase aguda no identifican adecuadamente a los pacientes que probablemente tienen malos resultados (Harrison *et al.*, 1998). Los parámetros que reflejan los eventos patológicos que ocurren en el sinovio tendrán probablemente un valor de pronóstico significativo.

Los esfuerzos recientes para identificar predictores de un mal resultado en la artritis inflamatoria temprana han identificado que la presencia de autoanticuerpos específicos de AR, en particular anticuerpos frente a péptidos citrulinados, está asociada con enfermedad erosiva y persistente en cohortes de artritis inflamatoria temprana. Sobre esta base, se ha desarrollado un péptido citrulinado cíclico (CCP) para asistir en la identificación de anticuerpos anti-CCP en el suero de los pacientes. Usando esta estrategia, se ha mostrado que la presencia de anticuerpos anti-CCP es específica y sensible para AR, puede distinguir AR de otras artropatías, y puede predecir potencialmente la sinovitis erosiva persistente antes de que estos resultados se manifiesten clínicamente. De forma importante, los anticuerpos anti-CCP son frecuentemente detectables en el suero muchos años antes de los síntomas clínicos lo que sugiere que pueden ser un reflejo de eventos inmunes subclínicos (Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003).

M. Espondilitis anquilosante

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con espondilitis anquilosante. EA es un subconjunto de enfermedades con una clasificación de enfermedades más amplia de espondiloartropatía. Los pacientes afectados con los varios subconjuntos de espondiloartropatía tienen etiologías de la enfermedad que son frecuentemente muy diferentes, variando de infecciones bacterianas a herencia. Aún así, en todos los subgrupos, el resultado final del proceso de la enfermedad es artritis axial. A pesar de las diferencias clínicamente observadas de forma temprana en varias poblaciones de pacientes, muchos de ellos terminan de forma casi idéntica después de un curso de la enfermedad de diez a veinte años. Los estudios recientes sugieren que el tiempo medio hasta el diagnóstico clínico de espondilitis anquilosante desde el inicio de la enfermedad es 7.5 años (Khan, 1998). Estos mismos estudios sugieren que las espondiloartropatías pueden tener una prevalencia cercana a la de la artritis reumatoide (Feldtkeller *et al.*, 2003; Doran *et al.*, 2003).

La EA es un trastorno reumático inflamatorio sistémico crónico del esqueleto axial con o sin manifestaciones extraesqueléticas. Las articulaciones sacroilíacas y la médula están afectados principalmente, pero las articulaciones de la cadera y los hombros, y menos comúnmente las articulaciones periféricas o determinadas estructuras extraarticulares tales como el ojo, vasculatura, sistema nervioso, y sistema gastrointestinal, también pueden estar implicados. Su etiología no se entiende todavía completamente (Wordsworth, 1995; Calin y Taurog, 1998). Está asociada fuertemente con el alelo HLA-B27 del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) (Calin y Taurog, 1998). La EA afecta a individuos en la plenitud de su vida y se teme por su potencial para causar dolor crónico y daño irreversible de tendones, ligamentos, articulaciones y huesos (Brewerton *et al.*, 1973a; Brewerton *et al.*, 1973b; Schlosstein *et al.*, 1973). EA puede ocurrir sola o en asociación con otra forma de espondiloartropatía tal como artritis reactiva, psoriasis, artritis psoriásica, entesitis, colitis ulcerativa, enfermedad irritable del intestino, o enfermedad de Crohn, en cuyo caso se clasifica como EA secundaria.

Típicamente, los sitios afectados incluyen las articulaciones discovertebrales, apofiseas, costovertebrales, y costotransversales de la médula, y las estructuras ligamentosas paravertebrales. La inflamación de las entesis, que son sitios de unión musculotendinosa y ligamentosa a los huesos, también es prominente en esta enfermedad (Calin y Taurog, 1998). Se sabe que el sitio de entesitis está infiltrado por células plasmáticas, linfocitos y células polimorfonucleares. El proceso inflamatorio produce frecuentemente una anquilosis fibrosa y ósea gradual (Ball, 1971; Khan, 1990).

El diagnóstico retardado es común porque los síntomas se atribuyen frecuentemente a problemas de espalda más comunes. Una pérdida dramática de flexibilidad en la espina lumbar es un signo temprano de EA. Otros síntomas comunes incluyen dolor crónico y rigidez en la espalda inferior que empieza habitualmente donde la espina inferior se une a la pelvis, o cadera. Aunque la mayor parte de los síntomas empiezan en las áreas lumbar y sacroilíaca, también pueden implicar el cuello y la espalda superior. También puede ocurrir artritis en el hombro, caderas y pies. Algunos pacientes tienen inflamación ocular, y los casos más graves deben observarse para determinar la implicación de las válvulas cardíacas.

La presentación más frecuente es dolor de espalda, pero la enfermedad puede empezar atípicamente en las articulaciones periféricas, especialmente en niños y mujeres, y raramente con iritis aguda (uveitis anterior). Los síntomas y signos tempranos adicionales son expansión torácica disminuida por la implicación costovertebral difusa, fiebre de grado bajo, fatiga, anorexia, pérdida de peso y anemia. El dolor de espalda recurrente - frecuentemente nocturno y de intensidad variada - es una queja eventual, como lo es la rigidez matutina típicamente aliviada por la actividad. Una postura flexionada o doblada alivia el dolor de espalda y espasmo muscular paraespinal; así, algún grado de cifosis es común en los pacientes no tratados.

Las manifestaciones sistémicas ocurren en 1/3 de los pacientes. La iritis (uveitis anterior) aguda, recurrente, habitualmente autolimitada, se extiende raramente y es lo suficientemente grave como alterar la visión. Los signos neurológicos pueden producirse ocasionalmente por la radiculitis o ciática por compresión, fractura o subluxación vertebral, y síndrome de cauda equina (que consiste en impotencia, incontinencia urinaria nocturna, sensación disminuida en la vejiga y rectal, y ausencia de reflejos aquileos). Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir insuficiencia aórtica, angina, pericarditis, y anomalías en la conducción de ECG. Un descubrimiento pulmonar raro es fibrosis del lóbulo superior, ocasionalmente con cavitación que puede confundirse con TB y puede complicarse por infección con *Aspergillus*.

La EA se caracteriza por brotes suaves o moderados de espondilitis activa alternando con periodos de una inflamación casi o totalmente inactiva. El tratamiento apropiado en la mayor parte de los pacientes produce una discapacidad mínima o ninguna y en conjunto, vidas productivas a pesar de la rigidez de espalda. Ocasionalmente, el curso es grave y progresivo, produciendo deformidades incapacitantes pronunciadas. El pronóstico es desolador para pacientes con iritis refractaria y para el paciente raro con amiloidosis secundaria.

N. Colitis ulcerativa

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con colitis ulcerativa. La colitis ulcerativa es una enfermedad que causa inflamación y llagas, denominadas úlceras, en el revestimiento del intestino grueso. La inflamación ocurre habitualmente en el recto y parte inferior del colon, pero puede afectar a todo el colon. La colitis ulcerativa raramente afecta al intestino delgado excepto la sección final, denominada el íleo terminal. La colitis ulcerativa también puede denominarse colitis o proctitis. La inflamación hace que el colon se vacíe frecuentemente, causando diarrea. Las úlceras se forman en sitios en los que la inflamación ha matado a las células que revisten el colon; las úlceras sangran y producen pus.

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria del intestino (EII), el nombre general para las enfermedades que causan inflamación en el intestino delgado y el colon. La colitis ulcerativa puede ser difícil de diagnosticar porque sus síntomas son similares a los de otros trastornos intestinales y a los de otro tipo de EII, la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn se diferencia de la colitis ulcerativa porque causa una inflamación más profunda en la pared intestinal. También, la enfermedad de Crohn ocurre habitualmente en el intestino delgado, aunque también puede ocurrir en la boca, esófago, estómago, duodeno, intestino grueso, apéndice y ano.

La colitis ulcerativa puede ocurrir en personas de cualquier edad, pero lo más frecuentemente empieza entre las edades de 15 y 30, o menos frecuentemente entre las edades de 50 y 70. Los niños y adolescentes desarrollan a veces la enfermedad. La colitis ulcerativa afecta a los hombres y mujeres de igual forma y parece mantenerse en algunas familias. Las teorías acerca de qué causa la colitis ulcerativa abundan, pero ninguna se ha demostrado. La teoría más popular es que el sistema inmune del cuerpo reacciona frente a un virus o una bacteria causando inflamación en curso en la pared intestinal. Las personas con colitis ulcerativa tienen anomalías del sistema inmune, pero los médicos no saben si estas anomalías son una causa o un resultado de la enfermedad. La colitis ulcerativa no está causada por estrés emocional o sensibilidad a determinados alimentos o productos alimenticios, pero estos factores pueden desencadenar los síntomas en algunas personas.

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

Puede requerirse un examen físico concienzudo y una serie de ensayos para diagnosticar la colitis ulcerativa. Pueden hacerse análisis de sangre para comprobar la anemia, que podría indicar hemorragia en el colon o recto. Los análisis de sangre también podrían descubrir un recuento de células sanguíneas blancas alto, que es un signo de inflamación en alguna parte del cuerpo. Mediante el ensayo de una muestra de heces, el médico puede detectar hemorragia o infección en el colon o recto. El médico puede hacer una colonoscopia o sigmoidoscopia. Para cualquiera de los ensayos, el médico inserta un endoscopio - un tubo largo, flexible, con luz conectado a un ordenador y monitor de TV - en el ano para observar el interior del colon y recto. El médico será capaz de ver cualquier inflamación, hemorragia o úlceras en la pared del colon. Durante el examen, el médico puede hacer una biopsia, que implica tomar una muestra de tejido del revestimiento del colon para observarla con un microscopio. También puede requerirse un enema con bario visualizado con rayos x del colon. Este procedimiento implica llenar el colon con bario, una disolución blanca yesosa. El bario se muestra blanco en una película de rayos x, permitiendo al médico tener una vista clara del colon, incluyendo cualquier úlcera u otras anomalías que podrían estar presentes.

El tratamiento para la colitis ulcerativa depende de la gravedad de la enfermedad. La mayor parte de la gente se trata con medicación. En casos graves, un paciente puede necesitar cirugía para eliminar el colon enfermo. La

cirugía es la única cura para la colitis ulcerativa. Algunas personas cuyos síntomas se desencadenan por determinados alimentos son capaces de controlar los síntomas evitando los alimentos que producen malestar en sus intestinos, como alimentos altamente condimentados, frutas y verduras crudas, o azúcar de la leche (lactosa). Cada persona puede experimentar colitis ulcerativa de forma diferente, de manera que el tratamiento se ajusta a cada individuo. Es importante el apoyo emocional y psicológico. Algunas personas tienen remisiones - periodos en los que los síntomas desaparecen - que duran meses e incluso años. Sin embargo, la mayor parte de los síntomas de los pacientes vuelven eventualmente. Este patrón cambiante de la enfermedad significa que no se puede decir siempre cuando ha ayudado un tratamiento. Algunas personas con colitis ulcerativa pueden necesitar atención médica durante algún tiempo, con visitas regulares al médico para monitorizar la afección.

10 O. Enfermedad de Crohn

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

Los esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico y tratamiento frente a la enfermedad de Crohn se han centrado en el papel central de las citoquinas (Schreiber, 1998; van Hogezaand y Verspaget, 1998). Las citoquinas son pequeñas proteínas o factores secretados (5 a 20 kD) que tienen efectos específicos en las interacciones célula a célula, comunicación intercelular, o el comportamiento de otras células. Las citoquinas son producidas por los linfocitos, especialmente los linfocitos T_H1 y T_H2, monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales y fibroblastos (revisado en Rogler y Andus, 1998; Galley y Webster, 1996). Algunas citoquinas son proinflamatorias (p. ej., TNF- α , IL-1(α y β), IL-6, IL-8, IL-12, o factor inhibidor de la leucemia [LIF]); otras son antiinflamatorias (p. ej., antagonista del receptor de IL-1, IL-4, IL-10, IL-11, y TGF- β). Sin embargo, pueden superponerse y haber una redundancia funcional en sus efectos en determinadas afecciones inflamatorias.

En los casos activos de la enfermedad de Crohn, se secretan concentraciones elevadas de TNF- α e IL-6 en la circulación sanguínea y se producen TNF- α , IL-1, IL-6, e IL-8 en exceso localmente por las células mucosales (*id.*; Funakoshi *et al.*, 1998). Estas citoquinas pueden tener efectos variados en sistemas fisiológicos incluyendo el desarrollo óseo, hematopoyesis y función hepática, tiroidea y neuropsiquiátrica. También, un desequilibrio de la relación IL-1 β /IL-1ra, a favor de la IL-1 β proinflamatoria, se ha observado en pacientes con la enfermedad de Crohn (Rogler y Andus, 1998; Saiki *et al.*, 1998; Dionne *et al.*, 1998; pero véase Kuboyama, 1998). Un estudio sugirió que los perfiles de citoquinas en muestras de heces podrían ser una herramienta de diagnóstico útil para la enfermedad de Crohn (Saiki *et al.*, 1998).

Los tratamientos que se han propuesto para la enfermedad de Crohn incluyen el uso de varios antagonistas de citoquinas (p. ej., IL-1ra), inhibidores (p. ej., de la enzima convertidora de IL-1 β y antioxidantes) y anticuerpos anti-citoquina (Rogler y Andus, 1998; van Hogezaand y Verspaget, 1998; Reimund *et al.*, 1998; Lugerling *et al.*, 1998; McAlindon *et al.*, 1998). En particular, se han ensayado anticuerpos monoclonales frente a TNF- α con algún éxito en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (Targan *et al.*, 1997; Stack *et al.*, 1997; van Dullemen *et al.*, 1995). Estos compuestos pueden usarse en terapia de combinación con los compuestos de la presente descripción.

Otra estrategia para el tratamiento de la enfermedad de Crohn se ha centrado en erradicar al menos parcialmente la comunidad bacteriana que podría estar desencadenando la respuesta inflamatoria y reemplazarla con una comunidad no patogénica. Por ejemplo, la Patente U.S. 5 599 795 describe un método para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes humanos. Su método estaba dirigido a esterilizar el tracto intestinal con al menos un antibiótico y al menos un agente antifúngico para matar la flora existente y reemplazarla con diferentes bacterias seleccionadas bien caracterizadas tomadas de seres humanos normales. Borody enseñó un método para tratar la enfermedad de Crohn mediante la eliminación al menos parcial de la microflora intestinal existente por lavado y el reemplazo con una nueva comunidad bacteriana introducida por inóculo fecal de un donante humano cribado para la enfermedad o por una composición que comprendía especies de *Bacteroides* y *Escherichia coli*. (Patente U.S. 5 443 826).

P. Lupus eritematoso sistémico

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con LES. Tampoco ha habido una causa conocida para enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune caracterizada por la deposición en los tejidos de autoanticuerpos y complejos inmunes dando lugar al daño tisular (Kotzin, 1996). A diferencia de enfermedades autoinmunes tales como EM y diabetes mellitus tipo 1, SLE implica potencialmente sistemas de múltiples órganos directamente y sus manifestaciones clínicas son diversas y variables (revisado por Kotzin y O'Dell, 1995). Por ejemplo, algunos pacientes pueden demostrar principalmente erupciones cutáneas y dolor articular, mostrar remisiones espontáneas y requerir poca medicación. En el otro extremo del espectro están los pacientes que

demuestran una implicación renal grave y progresiva que requiere terapia con altas dosis de esteroides y fármacos citotóxicos tales como ciclofosfamida (Kotzin, 1996).

La característica serológica distintiva de LES, y el ensayo diagnóstico principal disponible, es niveles séricos elevados de anticuerpos IgG frente a constituyentes del núcleo celular, tales como ADN bicatenario (ADNds), ADN monocatenario (ADNss), y cromatina. Entre estos autoanticuerpos, los anticuerpos IgG anti-ADNds juegan un papel principal en el desarrollo de glomerulonefritis por lupus (GN) (Hahn y Tsao, 1993; Ohnishi *et al.*, 1994). La glomerulonefritis es una afección grave en la que las paredes de los capilares de los glomérulos del riñón que purifican la sangre se engrosan por acreciones en el lado epitelial de las membranas del basamento glomerular. La enfermedad frecuentemente es crónica y progresiva y puede dar lugar a fallo renal eventual.

10 **Q. Síndrome del intestino irritable**

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). El SII es un trastorno funcional caracterizado por dolor abdominal y hábitos intestinales alterados. Este síndrome puede empezar en adultos jóvenes y puede estar asociado con una discapacidad significativa. Este síndrome no es un trastorno homogéneo. En lugar de esto, se han descrito subtipos de SII sobre la base del síntoma predominante--diarrea, estreñimiento o dolor. En ausencia de síntomas de "alarma", tales como fiebre, pérdida de peso y sangrado gastrointestinal, se necesita un procesamiento limitado. Una vez se hace el diagnóstico de SII, una estrategia de tratamiento integrada puede reducir eficazmente la gravedad de los síntomas. El SII es un trastorno común, aunque sus tasas de prevalencia han variado. En general, IBS afecta a aproximadamente el 15 % de los adultos en los EEUU y ocurre aproximadamente tres veces más frecuentemente en mujeres que en hombres (Jailwala *et al.*, 2000).

El SII representa entre 2.4 millones y 3.5 millones de visitas a los médicos cada año. No es solo la afección más común observada por los gastroenterólogos, sino que es también una de las afecciones gastrointestinales más comunes observadas por médicos de atención primaria (Everhart *et al.*, 1991; Sandler, 1990).

El SII es también un trastorno costoso. Comparadas con las personas que no tienen síntomas intestinales, las personas con IBS se ausentan tres veces más en días de trabajo y es más probable que reporten que están demasiado enfermas para trabajar (Drossman *et al.*, 1993; Drossman *et al.*, 1997). Además, aquellos con IBS generan cientos de dólares más en cargos médicos que las personas sin trastornos intestinales (Talley *et al.*, 1995).

Ninguna anomalía específica es la responsable de las exacerbaciones y remisiones de dolor abdominal y hábitos intestinales alterados experimentados por los pacientes con SII. La teoría en desarrollo de SII sugiere desregulación a múltiples niveles del eje cerebro-intestino. Se han implicado dismotilidad, hipersensibilidad visceral, modulación anormal del sistema nervioso central (SNC) e infección. Además, los factores psicosociales juegan un papel modificador importante. La motilidad intestinal anormal se ha considerado durante mucho tiempo un factor en la patogénesis de SII. Se ha mostrado que el tiempo del tránsito a través del intestino delgado después de una comida es más corto en pacientes con SII con diarrea predominante que en pacientes que tienen el subtipo de estreñimiento predominante o dolor predominante (Cann *et al.*, 1983).

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

Estos descubrimientos sobre la motilidad no explican el complejo de síntomas completo en los pacientes con SII; de hecho, la mayor parte de estos pacientes no tienen anomalías demostrables (Rothstein, 2000). Los pacientes con SII tienen una sensibilidad incrementada al dolor visceral. Los estudios que implican distensión con balón del colon rectosigmoideo han mostrado que los pacientes con SII experimentan dolor e hinchazón a presiones y volúmenes mucho menores que los sujetos control (Whitehead *et al.*, 1990). Estos pacientes mantienen una percepción normal de los estímulos somáticos.

Se han propuesto múltiples teorías para explicar este fenómeno. Por ejemplo, los receptores en las vísceras pueden tener una sensibilidad incrementada en respuesta a la distensión o contenidos intraluminales. Las neuronas en el cuerno dorsal de la médula espinal pueden tener una excitabilidad incrementada. Además, puede estar implicada una alteración en el procesamiento de sensaciones por el SNC (Drossman *et al.*, 1997). Los estudios funcionales de imagen por resonancia magnética han mostrado recientemente que, comparados con los sujetos control, los pacientes con SII tienen una activación incrementada de la corteza cingulada anterior, un centro del dolor importante, en respuesta a un estímulo rectal doloroso (Mertz *et al.*, 2000).

De forma creciente, la evidencia sugiere una relación entre la enteritis infecciosa y el desarrollo posterior de SII. Las citoquinas inflamatorias pueden jugar un papel. En una encuesta de pacientes con un historial de gastroenteritis bacteriana confirmada (Neal *et al.*, 1997), el 25 % reportó alteración persistente de los hábitos intestinales. La persistencia de los síntomas puede deberse a estrés psicológico en el momento de la infección aguda (Gwee *et al.*, 1999).

Los datos recientes sugieren que el crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado puede tener un papel en los síntomas de SII. En un estudio (Pimentel *et al.*, 2000), 157 (78 %) de 202 pacientes con SII referidos para ensayo de prueba del hidrógeno espirado tuvieron datos en el ensayo que fueron positivos para el crecimiento bacteriano excesivo. De los 47 sujetos que se sometieron a ensayo de seguimiento, 25 (53 %) reportaron mejoría en los síntomas (es decir, dolor abdominal y diarrea) con tratamiento de antibióticos.

IBS puede presentarse con un rango de síntomas. Sin embargo, el dolor abdominal y los hábitos intestinales alterados permanecen como las características principales. El malestar abdominal se describe frecuentemente como de naturaleza de tipo calambre y localizado en el cuadrante izquierdo inferior, aunque la gravedad y localización pueden ser muy diferentes. Los pacientes pueden reportar diarrea, estreñimiento o episodios alternantes de diarrea y estreñimiento. Los síntomas diarreicos se describen típicamente como heces sueltas de pequeño volumen y las heces están acompañadas algunas veces de descarga de mucosidad. Los pacientes también pueden reportar hinchazón, urgencia fecal, evacuación incompleta y distensión abdominal. También pueden estar presentes síntomas gastrointestinales superiores, tales como reflujo gastroesofágico, dispepsia, o náusea (Lynn y Friedman, 1993).

La persistencia de los síntomas no es una indicación de ensayo adicional; es una característica de SII y es en sí mismo un síntoma esperado del síndrome. Una evaluación diagnóstica más extensa está indicada en pacientes cuyos síntomas empeoran o cambian. Las indicaciones para ensayo adicional también incluyen la presencia de síntomas de alarma, inicio de síntomas después de la edad de 50, y un historial familiar de cáncer de colon. Los ensayos pueden incluir colonoscopia, tomografía computerizada del abdomen y la pelvis, y estudios con bario del intestino delgado o grueso.

R. Síndrome de Sjögren

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con SS. El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad autoinmune sistémica crónica con progresión lenta, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad (la relación mujer a hombre es 9:1), aunque puede observarse en todas las edades incluyendo la infancia (Jonsson *et al.*, 2002). Se caracteriza por infiltración linfocítica y destrucción de las glándulas exocrinas, que se infiltran por células mononucleares incluyendo linfocitos CD4+, CD8+ y células B (Jonsson *et al.*, 2002). Además, se observan manifestaciones extraglandulares (sistémicas) en un tercio de los pacientes (Jonsson *et al.*, 2001).

La infiltración linfocítica glandular es una característica progresiva (Jonsson *et al.*, 1993), que, cuando es extensa, puede reemplazar grandes partes de los órganos. De forma interesante, los infiltrados glandulares en algunos pacientes se parecen mucho a microestructuras linfoides ectópicas en las glándulas salivares (indicadas como centros germinales ectópicos) (Salomonsson *et al.*, 2002; Xanthou *et al.*, 2001). En SS, los GC ectópicos se definen como agregados de células T y B de células proliferantes con una red de células dendríticas foliculares y células endoteliales activadas. Estas estructuras semejantes a GC formadas en el tejido diana también presentan propiedades funcionales con la producción de autoanticuerpos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) (Salomonsson y Jonsson, 2003).

En otras enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como AR, se han identificado factores críticos para GC ectópicos. Se ha mostrado que los tejidos sinoviales reumatoides con GC producen las quimioquinas CXCL13, CCL21 y linfotoxina (LT)- β (detectada en el centro folicular y células B de la zona del manto). El análisis de regresión con múltiples variables de estos analitos identificó a CXCL13 y LT- β como las citoquinas solitarias que predicen GC en sinovitis reumatoide (Weyand y Goronzy, 2003). Recientemente, se ha mostrado que CXCL13 y CXCR5 en las glándulas salivares juegan un papel esencial en el proceso inflamatorio mediante el reclutamiento de células B y T, contribuyendo, por lo tanto, a la neogénesis linfoide y formación de GC ectópicos en SS (Salomonsson *et al.*, 2002).

S. Psoriasis

Los compuestos y métodos de esta invención pueden usarse para tratar a pacientes con psoriasis. La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica de descamación e inflamación que afecta al 2 a 2.6 por ciento de la población de los Estados Unidos, o a entre 5.8 y 7.5 millones de personas. Aunque la enfermedad ocurre en todos los grupos de edad, afecta principalmente a los adultos. Aparece de una forma aproximadamente igualitaria en hombres y mujeres. La psoriasis ocurre cuando las células de la piel surgen rápidamente desde su origen por debajo de la superficie de la piel y se acumulan en la superficie antes de tener la oportunidad de madurar. Habitualmente, este movimiento (también denominado recambio) tarda aproximadamente un mes, pero en la psoriasis puede ocurrir en solo unos pocos días. En su forma típica, la psoriasis produce parches de piel gruesa, enrojecida (inflamada) cubierta por escamas plateadas. Estos parches, que se refieren algunas veces como placas, habitualmente pican o duelen. Ocurren lo más frecuentemente en los codos, rodillas, otras partes de las piernas, cuero cabelludo, espalda inferior, cara, palmas y plantas de los pies, pero pueden ocurrir en la piel de cualquier parte del cuerpo. La enfermedad también puede afectar las uñas de los dedos de las manos, las uñas de los dedos de los pies, y los tejidos blandos de los genitales y el interior de la boca. Aunque no es habitual que la piel alrededor de las articulaciones afectadas se agriete, aproximadamente 1 millón de personas con psoriasis experimenta inflamación articular que produce síntomas de artritis. Esta afección se denomina artritis psoriásica.

La psoriasis es un trastorno cutáneo dirigido por el sistema inmune, que implica especialmente un tipo de célula sanguínea blanca denominada célula T. Normalmente, las células T ayudan a proteger al cuerpo frente a la infección y enfermedad. En el caso de la psoriasis, las células T se activan por error y se vuelven tan activas que desencadenan otras respuestas inmunes, que dan lugar a la inflamación y al recambio rápido de las células de la piel. En aproximadamente un tercio de los casos, hay un historial familiar de psoriasis. Los investigadores han estudiado un gran número de familias afectadas por la psoriasis y han identificado genes ligados a la enfermedad. Las personas con psoriasis pueden darse cuenta de que hay veces en las que su piel empeora, después mejora. Las afecciones que pueden causar los brotes incluyen infecciones, estrés y cambios en el clima que secan la piel. También, determinadas medicinas, incluyendo el litio y los bloqueantes beta, que se prescriben para la presión sanguínea alta, pueden desencadenar un brote o empeorar la enfermedad.

T. Enfermedades infecciosas

Los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones virales y bacterianas. Como se ha indicado anteriormente, dichas infecciones pueden estar asociadas con respuestas inflamatorias localizadas o sistémicas graves. Por ejemplo, la gripe puede causar inflamación grave del pulmón y la infección bacteriana puede causar la respuesta hiperinflamatoria sistémica, incluyendo la producción excesiva de múltiples citoquinas inflamatorias, que es la característica distintiva de la sepsis. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la inhibición directa de la replicación de patógenos virales. Estudios previos han demostrado que compuestos relacionados tales como CDDO pueden inhibir la replicación de VIH en macrófagos (Vazquez *et al.*, 2005). Otros estudios han indicado que la inhibición de la señalización de NF-kappa B puede inhibir la replicación del virus de la gripe, y que las prostaglandinas ciclopentenona pueden inhibir la replicación viral (p. ej., Mazur *et al.*, 2007; Pica *et al.*, 2000).

VI. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse por una variedad de métodos, p. ej., oralmente o por inyección (p. ej., subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos activos pueden recubrirse con un material para proteger al compuesto de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. También pueden administrarse por perfusión/infusión continua de una enfermedad o sitio con herida.

Para administrar el compuesto terapéutico por administración distinta de la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico puede administrarse a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen disolución salina y disoluciones de tampón acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua, así como liposomas convencionales (Strejan *et al.*, 1984).

El compuesto terapéutico también puede administrarse por la ruta parenteral, intraperitoneal, intraespinal, o intracerebral. Las dispersiones pueden prepararse en glicerol, polietilen glicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersión inyectable estéril. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en el que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y deben conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como glicerol, propileno glicol y polietileno glicol líquido y semejantes), mezclas de los mismos adecuadas y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y semejantes. 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 puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado en vacío y liofilización que rinde un polvo del ingrediente activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional de una disolución esterilizada por filtración previamente del mismo.

El compuesto terapéutico puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto terapéutico y los demás ingredientes también pueden incluirse en una cápsula de gelatina con cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico puede incorporarse en excipientes y usarse en la forma de comprimidos digeribles, comprimidos bucales, tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y semejantes. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede variarse, por supuesto. La cantidad del compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación 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 que se quiere conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formulación de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico también puede administrarse tópicamente en la piel, ojo o mucosa. Alternativamente, si se desea la administración local en los pulmones, el compuesto terapéutico puede administrarse por inhalación en una formulación de polvo seco o aerosol.

Los compuestos activos se administran a una dosificación terapéuticamente efectiva suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" preferiblemente reduce la cantidad de síntomas de la afección en el paciente infectado en al menos aproximadamente un 20 %, más preferiblemente en al menos aproximadamente un 40 %, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente un 60 %, y todavía más preferiblemente en al menos aproximadamente un 80 % respecto a sujetos no tratados. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto puede evaluarse en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en los seres humanos, tal como los sistemas de modelo mostrados en los ejemplos y dibujos.

La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente descripción o composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrada a un sujeto puede ser determinada por factores físicos y fisiológicos tales como la edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y de la ruta de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El médico responsable de la administración determinará típicamente la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y la(s) dosis apropiada(s) para el sujeto individual. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en el evento de cualquier complicación.

Una cantidad efectiva variará típicamente de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 10.0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de la dosis diariamente, durante uno o varios días (dependiendo, por supuesto, del modo de administración y de los factores discutidos anteriormente). Otros intervalos de dosis adecuados incluyen 1 mg a 10 000 mg al día, 100 mg a 10 000 mg al día, 500 mg a 10 000 mg al día y 1000 mg a 1000 mg al día. En algunas realizaciones particulares, la cantidad es menos de 10 000 mg al día con un intervalo, por ejemplo, de 750 mg a 9000 mg al día.

La cantidad efectiva 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. Puede estar alternativamente en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día. Por ejemplo, respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa en sangre en al menos un 40 % comparado con un sujeto no tratado. En otra realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en sangre hasta un nivel que es $\pm 10\%$ del nivel de glucosa en sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitativos, una dosis también puede comprender de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración y cualquier intervalo derivable de los mismos. En ejemplos no limitativos de un intervalo derivable de

los números listados en la presente memoria, puede administrarse un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., sobre la base de los números descritos anteriormente.

5 En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0.1 % de un compuesto de la presente descripción. En otras realizaciones, el compuesto de la presente descripción puede comprender entre aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 75 % del peso de la unidad, o entre aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 %, por ejemplo, y cualquier intervalo derivable de los mismos.

10 Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un experto en la técnica empleando solo experimentación rutinaria. Como un ejemplo, pueden administrarse a los sujetos dos dosis diariamente a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez al día.

15 El o los agentes pueden administrarse en un esquema rutinario. Tal y como se usa en la presente memoria, un esquema rutinario se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El esquema rutinario puede englobar periodos de tiempo que son idénticos o que se diferencian en su duración, siempre que el esquema sea predeterminado. Por ejemplo, el esquema rutinario puede implicar la administración dos veces al día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, en una base semanal, una base mensual, o cualquier número determinado de días o semanas entre estos. Alternativamente, el esquema rutinario predeterminado puede implicar la administración en una base de dos veces al día durante la primera semana, seguido de una base diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención proporciona que el o los agentes pueden tomarse oralmente y que su periodicidad depende o no de la ingesta de alimento. Así, por ejemplo, el agente puede tomarse cada mañana y/o cada tarde, independientemente de cuándo ha comido o va a comer el sujeto.

VII. Terapia de combinación

25 Además de ser usados como una monoterapia, los compuestos de la presente descripción también pueden encontrar uso en terapias de combinación. La terapia de combinación efectiva puede conseguirse con una única composición o formulación farmacológica que incluye ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye el derivado del ácido oleanólico según los métodos de esta invención, y la otra incluye el o los segundos agentes. Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir el tratamiento con el otro agente por intervalos que varían de minutos a meses.

30 Pueden emplearse varias combinaciones, tales como cuando un compuesto de la presente descripción es "A" y "B" representa un agente secundario, de las que se describen ejemplos no limitativos a continuación:

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

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

40 Los interferones beta pueden ser agentes secundarios adecuados. Estos son medicaciones derivadas de citoquinas humanas que ayudan a regular el sistema inmune. Incluyen el interferón β -1b y el interferón β -1a. El betaseron ha sido aprobado por la FDA para formas recidivantes de EM progresiva secundaria. Además, la FDA ha aprobado el uso de varios interferones β como tratamientos para personas que han experimentado un único ataque que sugiere esclerosis múltiple, y que pueden estar en riesgo de futuros ataques y de desarrollar EM definitiva. Por ejemplo, el riesgo de EM puede sugerirse cuando un escaneo MRI del cerebro muestra lesiones que predicen un alto riesgo de conversión a EM definitiva.

45 El acetato de glatiramer es un ejemplo más de un agente secundario que puede usarse en un tratamiento de combinación. El glatiramer se usa actualmente para tratar EM remitente recidivante. Está compuesto por cuatro aminoácidos que se encuentran en la mielina. Se reporta que este fármaco estimula a las células T en el sistema inmune del cuerpo para cambiar de agentes proinflamatorios dañinos a agentes antiinflamatorios beneficiosos que funcionan para reducir la inflamación en los sitios de lesión.

50 Otro agente secundario potencial es mitoxantrona, un fármaco quimioterapéutico usado para muchos cánceres. Este fármaco también ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de formas agresivas de EM remitente recidivante,

así como para determinadas formas de EM progresiva. Se administra intravenosamente, típicamente cada tres meses. Esta medicación es efectiva, pero está limitada por su toxicidad cardiaca. La novantrona ha sido aprobada por la FDA para EM progresiva secundaria, progresiva-recidivante, recidivante-remitente con empeoramiento.

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

10 En el caso de EM remitente recidivante, se puede proporcionar a los pacientes corticosteroides intravenosos, tales como metilprednisolona, como un agente secundario, para que el ataque termine antes y producir menor déficits duraderos.

Otros fármacos comunes para EM que pueden usarse en combinación con los derivados del ácido oleanólico incluyen fármacos inmunosupresores tales como azatioprina, cladribina y ciclofosfamida.

15 Se contempla que pueden usarse otros agentes antiinflamatorios conjuntamente con los tratamientos de la presente invención. Pueden usarse otros inhibidores de COX incluyendo ácidos arilcarboxílicos (ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trisalicilato de colina magnesio, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido triflúmico), ácidos arilalcanoicos (diclofenac, fenclofenac, alclofenac, fentiazac, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofen, indoprofeno, ácido tiaprofenónico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepirac, clopinac, indometacina y sulindac) y ácidos enólicos (fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, e isoxicam. Véase también la Pat. U.S. No. 6 025 95.

También pueden usarse agentes que bloquean el receptor de histamina H2 conjuntamente con los compuestos de la presente invención, incluyendo cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

25 Se contempla el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como tacrina, donepizil, metrifonato y rivastigmina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otra enfermedad conjuntamente con los compuestos de la presente invención. Pueden desarrollarse otros inhibidores de la acetilcolinesterasa que pueden usarse una vez aprobados incluyen rivastigmina y metrifonato. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa incrementan la cantidad del neurotransmisor acetilcolina en la terminal nerviosa disminuyendo su degradación por la enzima colinesterasa.

30 Pueden usarse inhibidores de MAO-B tales como selegileno conjuntamente con los compuestos de la presente invención. El selegileno se usa para la enfermedad de Parkinson e inhibe irreversiblemente la monoamino oxidasa tipo B (MAO-B). La monoamino oxidasa es una enzima que inactiva los neurotransmisores monoamina norepinefrina, serotonina y dopamina.

35 Los suplementos dietéticos y nutricionales con beneficios reportados para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implica la producción excesiva bien de óxido nítrico (NO) o prostaglandinas, tales como acetil-L-carnitina, octacosanol, aceite de onagra, vitamina B6, tirosina, fenilalanina, vitamina C, L-dopa, o una combinación de varios antioxidantes pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención.

40 Para el tratamiento o prevención del cáncer, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los siguientes: radiación, agentes quimioterapéuticos (p. ej., agentes citotóxicos tales como antraciclinas, vincristina, vinblastina, agentes dirigidos a los microtúbulos tales como paclitaxel y docetaxel, 5-FU y agentes relacionados, cisplatino y otros compuestos que contienen platino, irinotecán y topotecán, gemcitabina, temozolomida, etc.), terapias dirigidas (p. ej., imatinib, bortezumib, bevacizumab, rituximab), o terapias con vacunas diseñadas para estimular una respuesta inmune aumentada dirigida a las células cancerosas.

45 Para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los siguientes: corticosteroides, metotrexato, anticuerpos anti-TNF, otras terapias con proteínas dirigidas a TNF, y NSAID. Para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares, los compuestos de la invención pueden combinarse con terapias antitrombóticas, terapias anticolesterol tales como estatinas, (p. ej., atorvastatina), e intervenciones quirúrgicas tales como colocación de stents e injerto de bypass de arteria coronaria. Para el tratamiento de la osteoporosis, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes antiresorción tales como bisfosfonatos o terapias anabólicas tales como teriparatida u hormona paratiroidea. Para el tratamiento de afecciones neuropsiquiátricas, los compuestos de la invención pueden combinarse con antidepresivos (p. ej., imipramina o SSRI tales como fluoxetina), agentes antipsicóticos (p. ej., olanzapina, sertindol, risperidona), estabilizadores del humor (p. ej., litio, valproato semisodio), u otros agentes estándar tales como agentes ansiolíticos. Para el tratamiento de trastornos neurológicos, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes anticonvulsivos (p. ej., valproato semisodio, gabapentina, fenitoína, carbamazepina, y topiramato), agentes antitrombóticos (p. ej., activador del plasminógeno tisular), o analgésicos (p. ej., opioides,

bloqueantes del canal de sodio y otros agentes antinociceptivos).

5 Para el tratamiento de trastornos que implican estrés oxidativo, los compuestos de la presente descripción pueden combinarse con tetrahidrobiopterina (BH4) o compuestos relacionados. BH4 es un cofactor para formas constitutivas de la óxido nítrico sintasa y puede deplecionarse por reacciones con peroxinitrito. El peroxinitrito se forma por la
 10 reacción de óxido nítrico y superóxido. Así, en condiciones de estrés oxidativo, los niveles excesivos de superóxido pueden deplecionar los niveles normales beneficiosos de óxido nítrico mediante la conversión de NO a peroxinitrito. La depleción resultante de BH4 por reacción con peroxinitrito produce el "desacoplamiento" de las óxido nítrico sintasas de manera que forman superóxido en lugar de NO. Esto se añade al suministro excesivo de superóxido y prolonga la depleción de NO. La adición de BH4 exógena puede revertir este fenómeno de desacoplamiento, restaurando la producción de NO y reduciendo el nivel de estrés oxidativo en los tejidos. Se espera que este mecanismo complemente las acciones de los compuestos de la invención, que reducen el estrés oxidativo por otros medios, como se ha discutido anteriormente y a lo largo de esta invención.

VIII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención.

15 Ejemplo 1 - Métodos y materiales

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

20 **Fosforilación de STAT3.** Las células HeLa se trataron con los compuestos y concentraciones indicados durante 6 horas y posteriormente se estimularon con 20 ng/ml de IL-6 humana recombinante (R&D Systems) durante 15 minutos. Los lisados se inmunoensayaron con anticuerpos frente a STAT3 fosforilada o total (Cell Signaling).

25 **qPCR de la inducción de iNOS.** Los macrófagos RAW264.7 de ratón se pretrataron durante 2 horas con compuestos a las concentraciones indicadas y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml de IFN γ durante 2 horas adicionales. Los niveles de ARNm de iNOS se cuantificaron por qPCR y se muestran respecto a la muestra tratada con vehículo estimulada con IFN γ que se normalizó a un valor de 1. Los valores son promedios de reacciones de PCR en duplicado, cada una con pocillos en triplicado.

30 **Transferencia Western de la inducción de iNOS y COX-2.** Las células RAW264.7 se pretrataron durante 2 horas con los compuestos indicados y posteriormente se estimularon con 10 ng/ml de IFN γ durante 24 horas adicionales. Los niveles de las proteínas iNOS y COX-2 se ensayaron por inmunotransferencia. La actina se usó como un control de carga.

35 **Inducción del gen diana Nrf2.** Las células de melanoma humano MDA-MB-435 se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos y concentraciones indicados durante 16 horas. Los niveles de ARNm de HO-1, tioredoxina reductasa-1 (TrxR1), γ -glutamylcisteína sintetasa (γ -GCS) y cadena pesada de ferritina se cuantificaron usando qPCR y se normalizaron respecto a una muestra tratada con DMSO operada en paralelo. Los valores son promedios de pocillos duplicados. Las secuencias de cebador son como siguen.

HO-1 DIR: TCCGATGGGTCCTTACTACTC (SEQ ID NO:1),

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

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

40 TrxR1 INV: GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO:4),

γ -GCS DIR: GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO:5),

γ -GCS INV ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6),

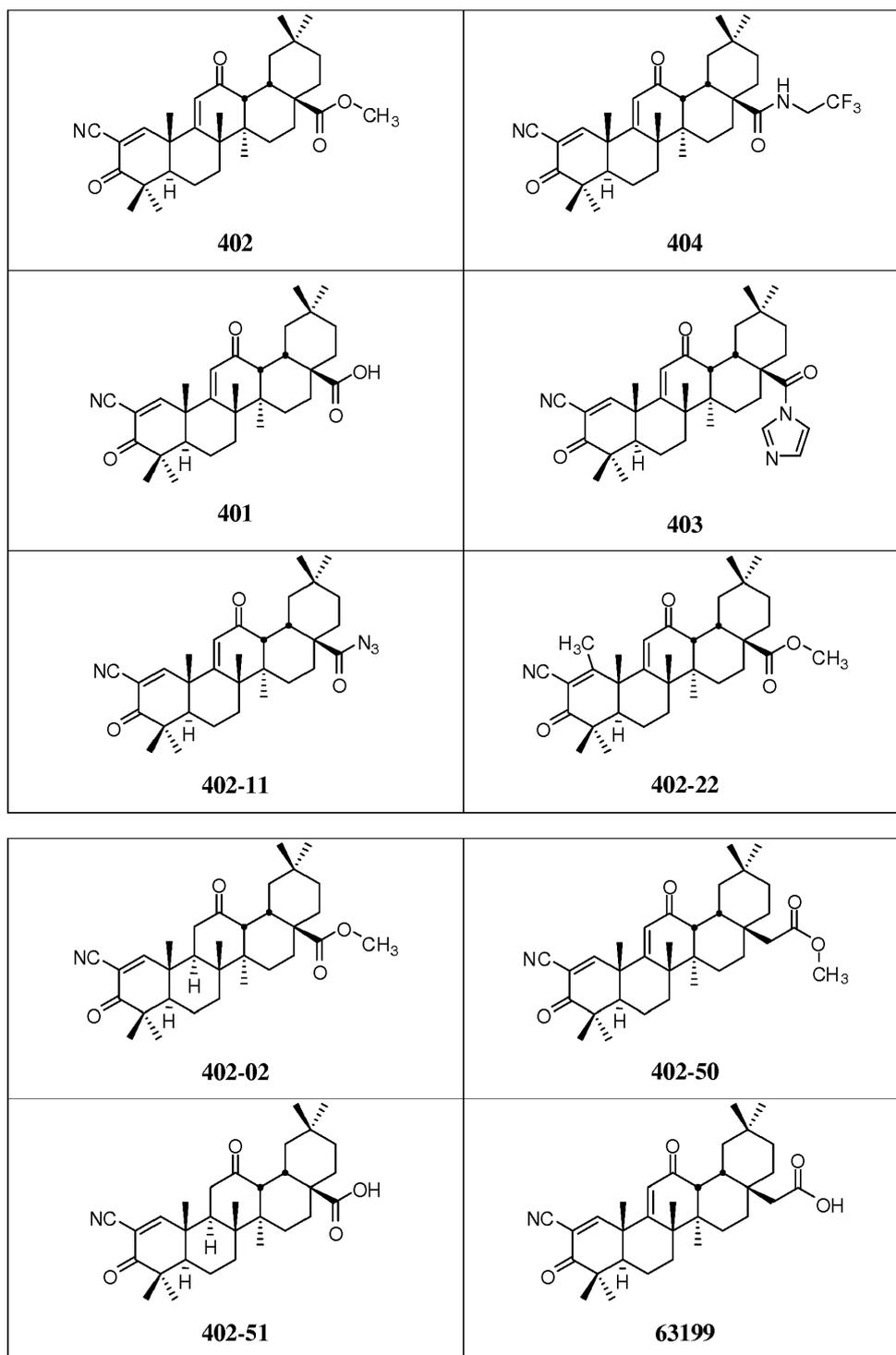
Ferritina HC DIR: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7),

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

45 S9 DIR: GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9),

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

Compuestos de comparación. En algunos de los experimentos (p. ej., FIGS. 35-47), determinados compuestos de esta invención se compararon con otros compuestos, tales como **402, 403, 404, 402-11** y otros. Aquí se muestra una lista de los compuestos de comparación:



Los compuestos **401**, **402**, **402-02**, **403**, y **404** pueden prepararse según los métodos enseñados por la Patente U.S. 6 326 507, Honda *et al.* (1998), Honda *et al.* (2000b), Honda *et al.* (2002) y Yates *et al.* (2007). Las síntesis de los otros compuestos se describen en las siguientes solicitudes: Solicitudes U.S. Nos. 61/046 332, 61/046 352, 61/046 366, 61/111 333, y 61/111 294. Las síntesis de los otros compuestos también se describen en las siguientes solicitudes separadas presentadas concurrentemente con la presente: Solicitud de Patente U.S. por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring", presentada el 17 de abril, 2009; Solicitud de Patente U.S. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid", presentada el 20 de abril, 2009; Solicitud de Patente U.S. por Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick titulada, "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives", presentada el 20 de abril, 2009.

ES 2 703 274 T3

Determinación de la solubilidad acuosa. El siguiente procedimiento se usó para obtener los resultados de la solubilidad acuosa resumidos en el Ejemplo 4. Etapa 1. Determinación de las longitudes de onda óptimas de UV/vis y generación de curvas estándar para un compuesto de interés:

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

(2) Usando una pipeta multicanal, dispensar (en μL) el tampón:acetonitrilo en una placa de pocillos profundos como sigue:

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

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

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A			12 μL	12 μL	15 μL							
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

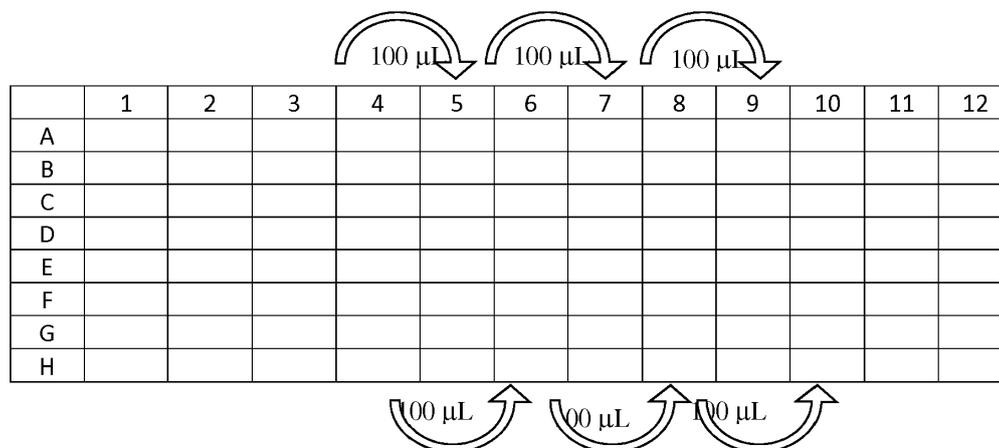
ES 2 703 274 T3

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

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 µL de cmp1	15 µL de cmp1	8 µL de cmp1	8 µL de cmp1								
B	15 µL de cmp2	15 µL de cmp2	8 µL de cmp2	8 µL de cmp2								
C	15 µL de cmp3	15 µL de cmp3	8 µL de cmp3	8 µL de cmp3								
D	15 µL de cmp4	15 µL de cmp4	8 µL de cmp4	8 µL de cmp4								
E	15 µL de cmp5	15 µL de cmp5	8 µL de cmp5	8 µL de cmp5								
F	15 µL de cmp6	15 µL de cmp6	8 µL de cmp6	8 µL de cmp6								
G	15 µL de cmp7	15 µL de cmp7	8 µL de cmp7	8 µL de cmp7								
H	15 µL de cmp8	15 µL de cmp8	8 µL de cmp8	8 µL de cmp8								

(5) Mezclar las columnas 1 y 2 pipeteando cada una hacia arriba y abajo 10 veces. Mezclar las columnas 3 y 4 pipeteando hacia arriba y abajo 10 veces. Diluir de forma seriada como sigue (pipetear hacia arriba y abajo 10 veces después de cada transferencia):

5



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

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

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

(8) Transferir 120 µL de cada pocillo a una placa transparente para UV. Cubrir y agitar durante 3-5 minutos. Eliminar las burbujas de los pocillos usando una pipeta.

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

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

Consumibles: Placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen® #MSSLBPC10 Greiner® placa de análisis desechable de 96 pocillos UV-Star, VWR#655801 Greiner® placa de recogida con fondo en V de polipropileno de 96 pocillos, VWR#651201

Tampón acuoso universal:

(a) Para preparar 500 mL de tampón universal, añadir lo siguiente: 250 mL de agua Nanopura; 1.36 mL (45 mM) de etanolamina; 3.08 g (45 mM) de dihidrógeno fosfato de potasio; 2.21 g (45 mM) de acetato de potasio; mezclar concienzudamente.

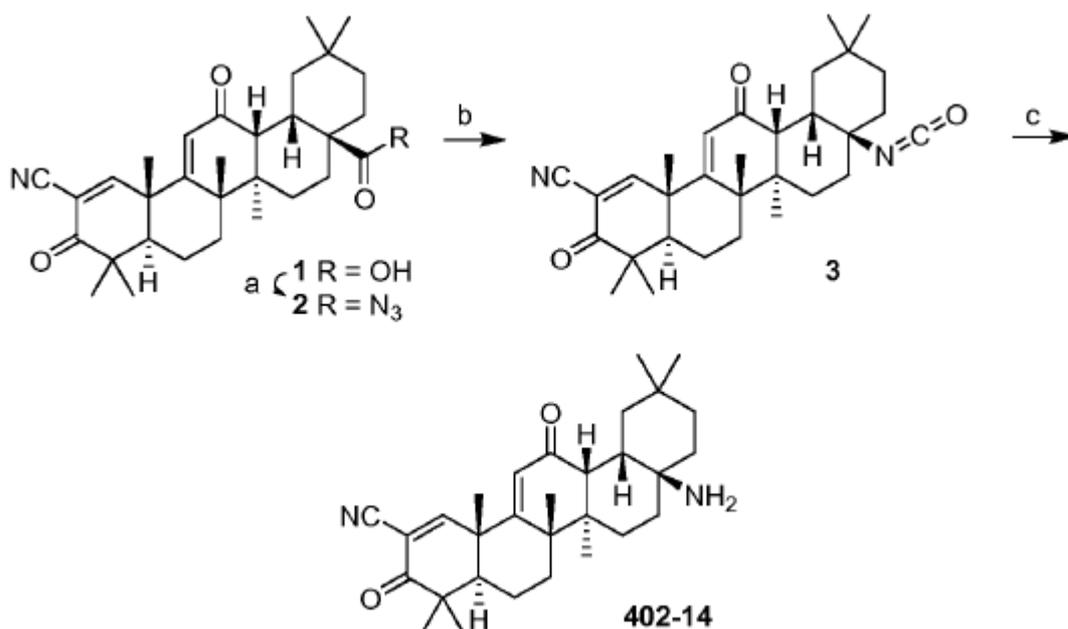
- 5 (b) Ajustar el pH a 7.4 con HCl y c.s. hasta 500 mL con KCl 0.15 M.
 (c) Filtrar para eliminar las partículas y reducir el crecimiento bacteriano.
 (d) Almacenar a 4°C en oscuridad.

Protocolo de solubilidad:

- 10 (a) Añadir 285 µL de tampón acuoso universal a los pocillos deseados de la placa de filtro de solubilidad Millipore™ Multiscreen®.
 (b) Añadir 15 µL de compuesto 10 mM en DMSO a los pocillos apropiados. Añadir 15 µL de DMSO al 100 % solo a 6 pocillos de la placa de filtro para los blancos.
 (c) Usando una pipeta multicanal, mezclar los pocillos pipeteando hacia arriba y abajo 10 veces. Tener cuidado para no tocar los filtros en la placa con las puntas.
 15 (d) Cubrir y agitar suavemente (200-300 rpm) la placa de filtro durante 90 minutos a temperatura ambiente.
 (e) Filtrar en vacío la disolución acuosa de la placa de filtro de solubilidad Multiscreen® en una placa de fondo en V de polipropileno.
 (f) Transferir 60 µL del filtrado a una placa transparente para UV (Greiner® Placa de Análisis UV-Star).
 (g) Añadir 60 µL de acetonitrilo a cada pocillo y mezclar pipeteando hacia arriba y abajo 10 veces.
 20 (h) Cubrir y agitar suavemente durante 3-5 minutos. Eliminar las burbujas con una pipeta.
 (i) Medir la absorbancia de cada pocillo en la placa en el espectrofotómetro (UV/vis) a la longitud de onda deseada. Para los compuestos en una placa con diferentes picos de absorbancia, ajustar el espectrofotómetro para leer un espectro (p. ej., de 220 nm a 460 nm).
 25 (j) Identificar la concentración usando la absorbancia medida para cada compuesto y la curva estándar predeterminada (véase la Etapa 1).

Ejemplo 2 - Síntesis de derivados del ácido oleanólico

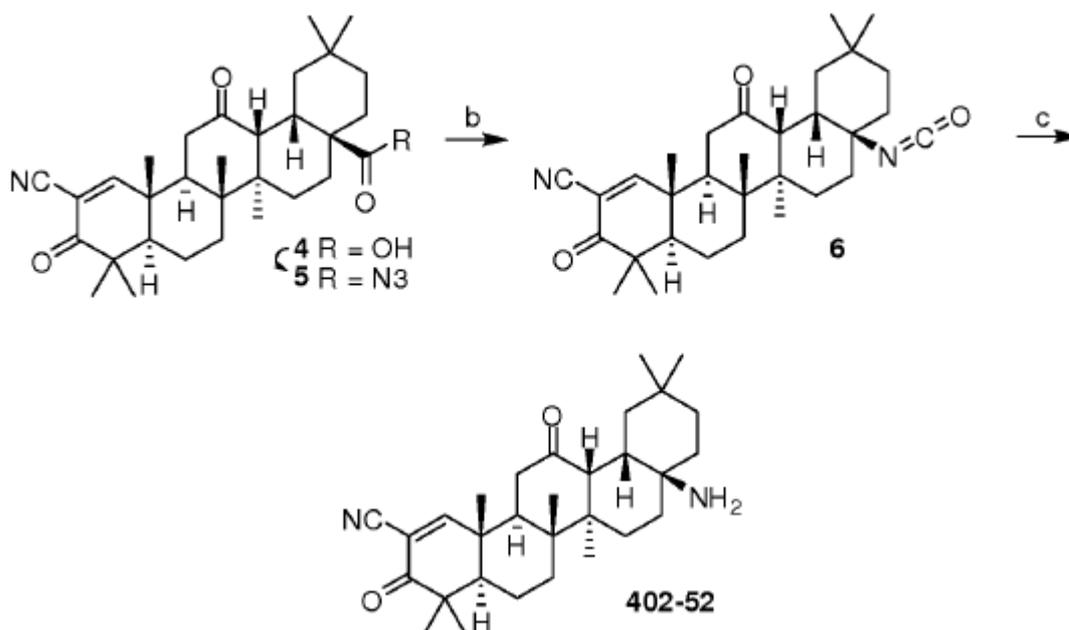
Esquema 1:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 1: (a) DPPA, Et₃N, 0 °C a rt, 6 h, 90 %; (b) 80 °C, 2 h; (c) HCl 12 N (ac), 99 %.

5 La amina **402-14** se sintetizó a partir del ácido **1** (Honda *et al.*, 2000b) en 3 etapas (Esquema 1). El ácido **1** (Honda *et al.*, 2000b) se trató con DPPA/Et₃N para proporcionar la azida correspondiente **402-11** con un rendimiento del 90 %. La reorganización de Curtius del compuesto **2** proporcionó el isocianato **3**, que se trató con HCl concentrado para proporcionar la amina **402-14** con rendimiento cuantitativo.

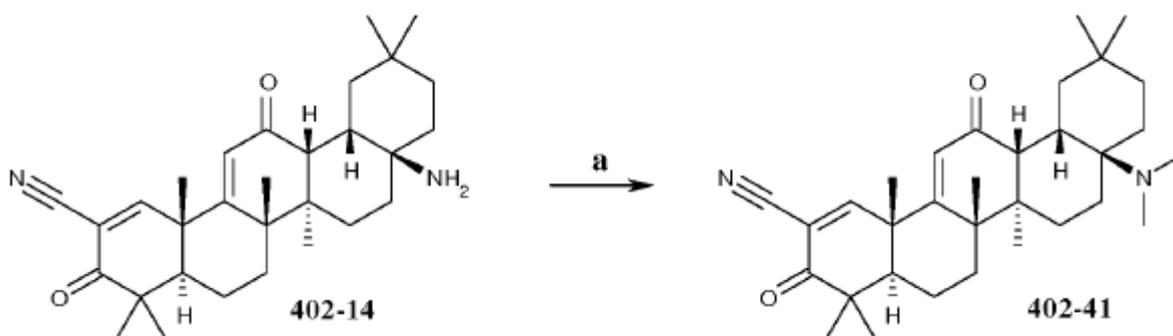
Esquema 2:



10 Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 2: (a) DPPA, Et₃N, 0 °C a rt, 6 h, 99 %; (b) 80 °C, 2 h; (c) HCl 12 N (ac), 81 %.

Usando el mismo protocolo como se muestra para **402-14**, el ácido **4** se transformó en la amina **402-52** con un rendimiento global del 80 % (Esquema 2).

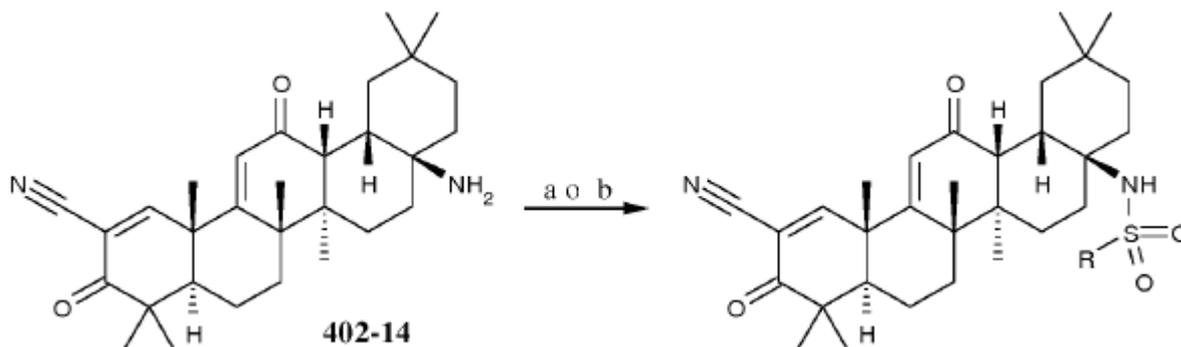
Esquema 3:



15 Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 3: (a) MeI, K₂CO₃, DMF, 14 %.

La amina **402-14** se transformó en dimetilamina **402-41** con un rendimiento del 14 % por tratamiento con yodometano y K₂CO₃ (Esquema 3).

Esquema 4:



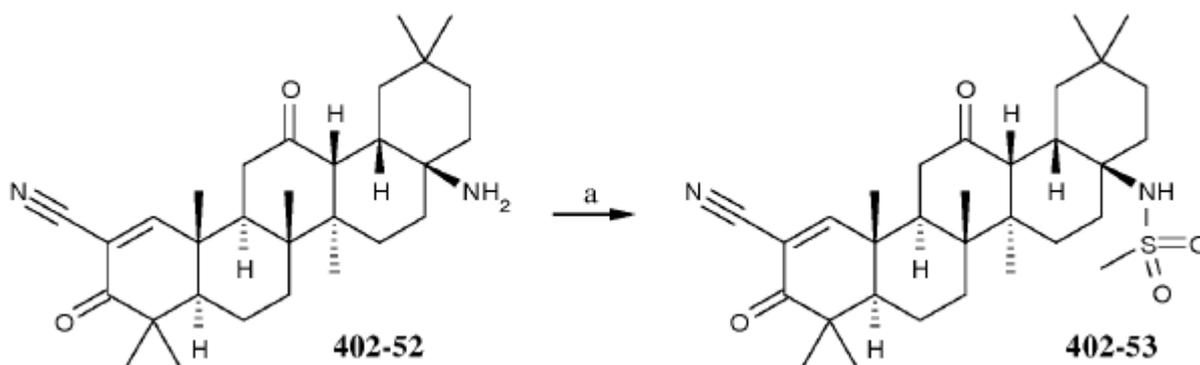
Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 4: (a) Et₃N, RSO₂Cl, 0 °C; (b) RSO₂Cl, 120 °C.

5 La amina **402-14** se transformó en los derivados sulfonamida correspondientes usando los métodos generales A o B (Esquema 4). Véase la Tabla 2 para los detalles de las condiciones de las reacciones.

Tabla 2:

Nombre del compuesto	R	Método	Tiempo Reacc.	Rendimiento
402-19	Me	A	1.5 h	68 %
402-36	Et	A	2 h	9.4 %
402-30	ciclopropilo	B	4 h	59 %
402-43	CH ₂ CF ₃	A	0.5 h	77 %
402-39	Ph	B	1 h	77 %
402-31	2-tiofenilo	B	2 h	76 %

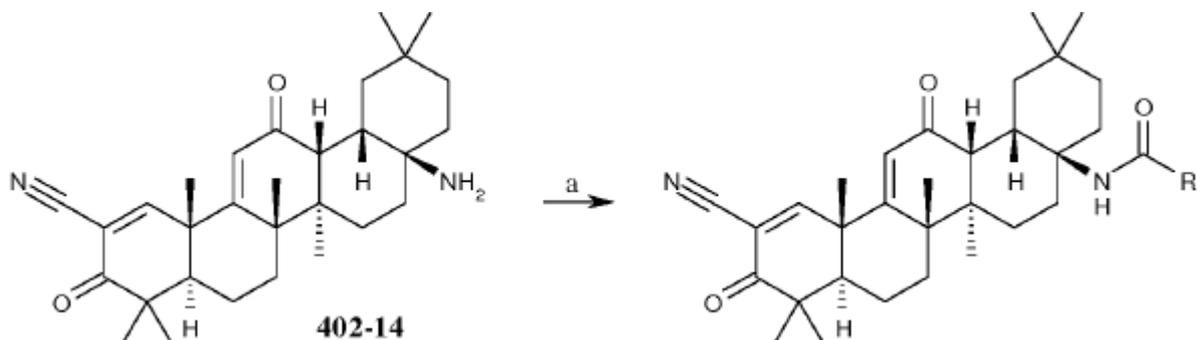
Esquema 5:



10 Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 5: (a) Et₃N, MeSO₂Cl, 0 °C, 1.5 h, 78 %.

El compuesto **402-53** se preparó a partir de la amina **402-52** usando el método general A (Esquema 5).

Esquema 6:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 6: (a) Et₃N, agente de acilación, 0 °C a rt.

- 5 La amina **402-14** se transformó en los derivados amida correspondientes usando el método general C (Esquema 6). Véase la Tabla 3 para los detalles de las condiciones de las reacciones.

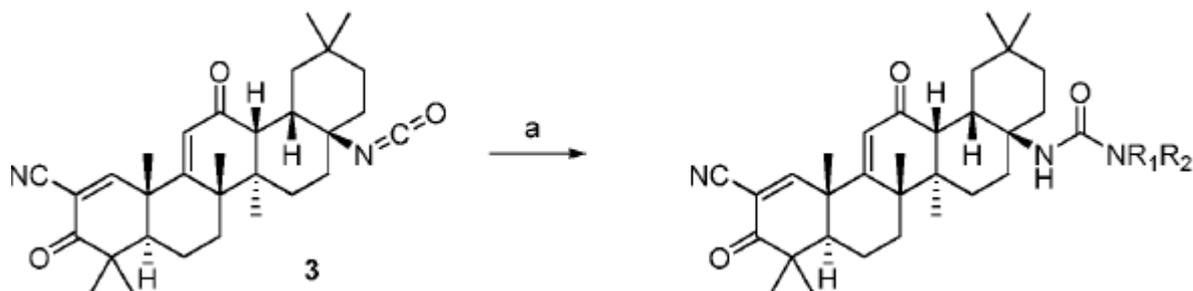
Tabla 3

Nombre compuesto	del	R	Agente de acilación	Disolvente	Tiempo Reacc.	Rendimiento (%)
402-15		Me	MeCOCl (2 eq)	benceno	10 min	67
402-38		Et	EtCOCl (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	30 min	76
402-28		vinilo	CH ₂ =CHCOCl (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	1 h	60
402-42		acetilenilo	CHCCOCl* (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	20 min	9
402-27		Ph	PhCOCl (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	1 h	70
402-37		PhCH ₂	PhCH ₂ COCl (4.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	2 h	72
402-16		CF ₃	(CF ₃ CO) ₂ O (2 eq)	benceno	5 min	56
402-24		CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂ COCl** (3 eq)	CH ₂ Cl ₂	1.5 h	48

El cloruro de 2-propinoilo se preparó por la reacción de ácido 2-propinoico con cloruro de oxalilo (1 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de DMF. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se usó para reaccionar con la amina **402-14** directamente.

** El cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo se preparó por la reacción de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico con cloruro de oxalilo (1 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de DMF. Después de agitar temperatura ambiente durante 1.5 h, la mezcla de reacción se usó para reaccionar con la amina **402-14** directamente.

Esquema 7:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 7: (a) NHR_1R_2 , rt.

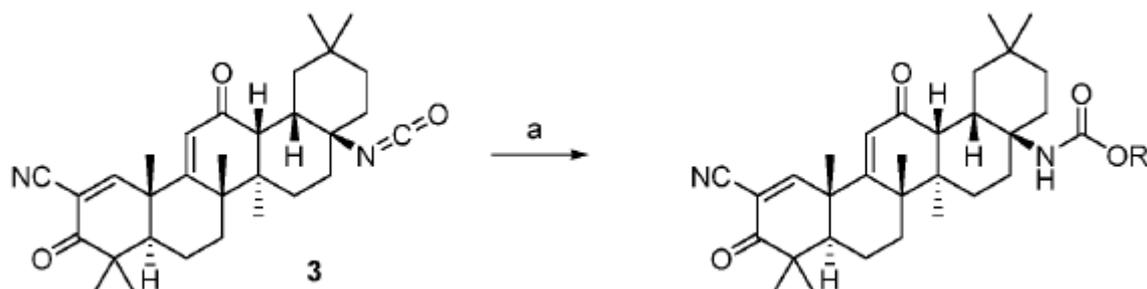
5 El compuesto **3** se transformó en los derivados de urea correspondientes usando el método general D (Esquema 7). Véase la Tabla 4 para los detalles de las condiciones de las reacciones.

Tabla 4

Nombre del compuesto	NHR_1R_2	Disolvente	Tiempo Reacc.	Rendimiento (%)
402-21	NH_3 (2 M en MeOH) (10 eq)	CH_2Cl_2	4 h	91
402-17	NH_2Me (2 M en THF) (1.2 eq)	THF	10 min	86
402-18	NH_2Et (2 M en THF) (1.2 eq)	THF	10 min	85
402-26	Piperidina (1.5 eq)	THF	1 h	75
402-23	Pirazol (5 eq)	THF	20 h	79
402-25	NHMe_2	THF	118 h	59
402-32	4-piperidinol	THF	6 h	41
402-45	PhNH_2^*	THF	49 h	29
402-44	4-aminofenol	THF	48 h	74
402-33	morfolina	THF	118 h	55

* Et_3N usado como base.

Esquema 8:



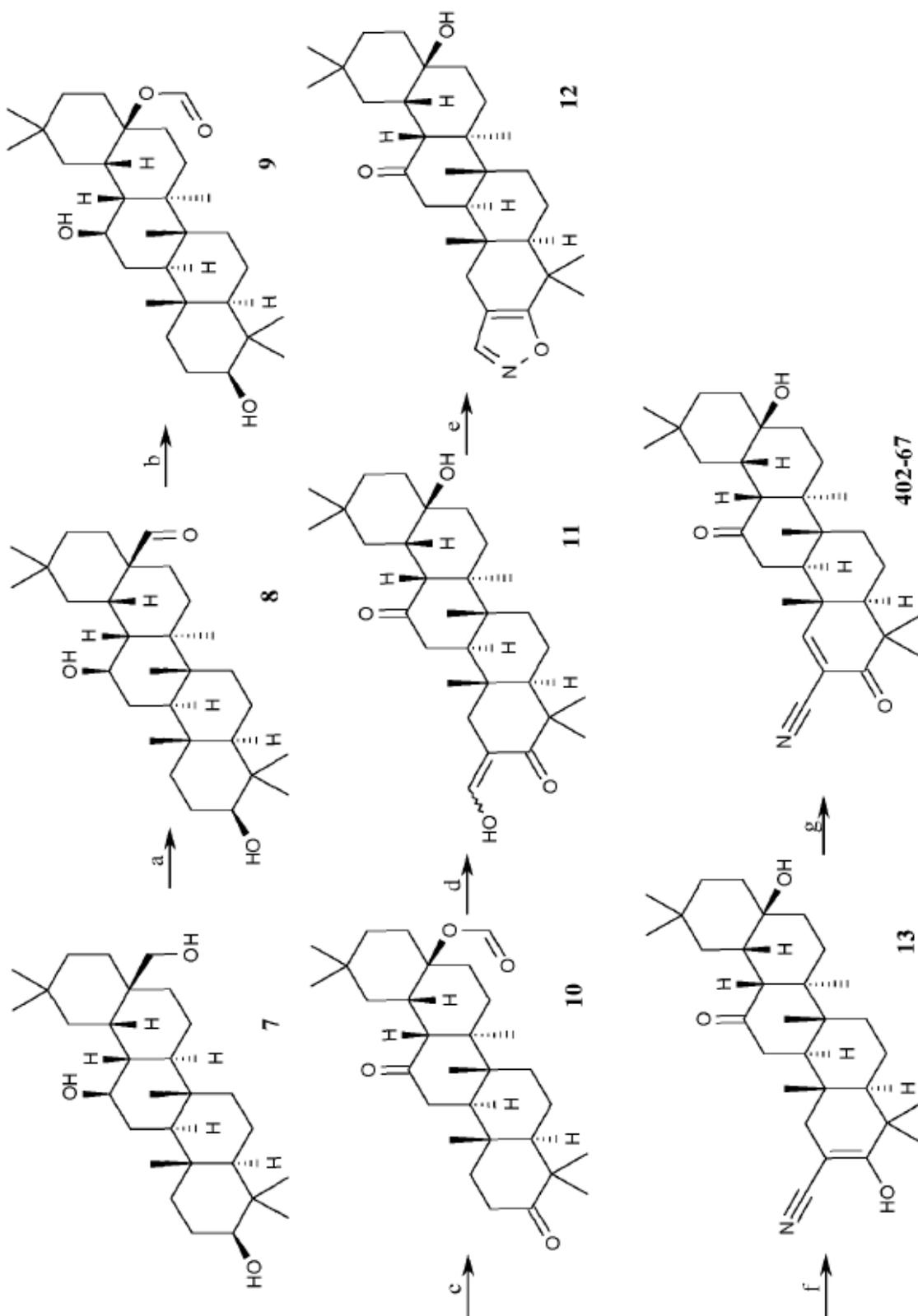
10 Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 8: (a) ROH, 100 °C.

El compuesto **3** se transformó en los derivados carbamato correspondientes usando el método general E (Esquema 8). Véase la Tabla 5 para los detalles de las condiciones de las reacciones.

Tabla 5

Nombre del compuesto	ROH	Tiempo Reacc.	Rendimiento (%)
402-12	MeOH	20 h	80
402-13	EtOH	16 h	61
402-34	Me ₂ CHOH	20 h	45
402-29	CH ₂ =CHCH ₂ OH	16 h	48
402-20	PhCH ₂ OH	16 h	26

Esquema 9:

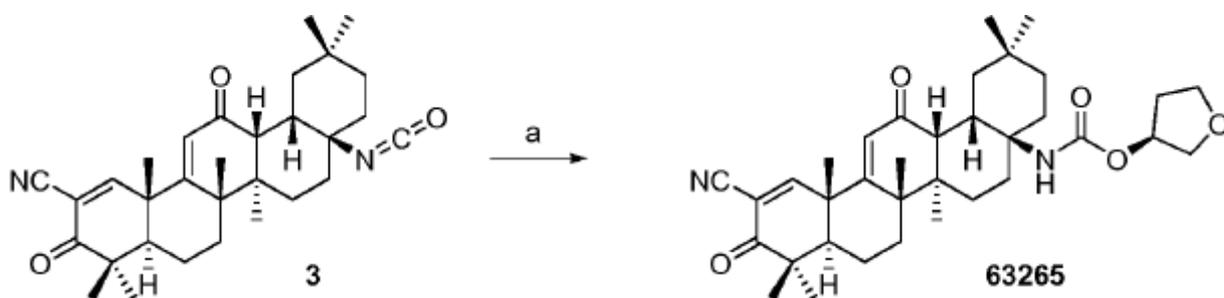


Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 9: (a) $\text{IPh}(\text{OAc})_2$, TEMPO, rt, 72 h, 77 %; (b) *m*-CPBA, Na_2HPO_4 ,

45 °C, 3.5 h, 88 %; (c) PCC, NaOAc, rt, 3.5 h, 84 %; (d) HCO₂Et, NaOMe, 0 °C a rt, 1 h; (e) NH₂OH·HCl, 60 °C, 4 h, 86 % (a partir de **10**); (f) NaOMe, 55 °C, 2 h, 85 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, rt, 1 h; (ii) piridina, 55 °C, 3 h, 93 %.

5 El compuesto **7** se transformó en el compuesto diana **402-67** en 7 etapas (Esquema 9). El triol **7** se trató con IPh(OAc)₂ y una cantidad catalítica de TEMPO (De Mico *et al.*, 1997) y el alcohol primario se oxidó selectivamente para proporcionar el aldehído **8** (rendimiento del 77 %). El compuesto **8** se hizo reaccionar entonces con *m*-CPBA en CH₂Cl₂ a reflujo para proporcionar el producto de la oxidación de Baeyer-Villiger **9** con un rendimiento del 88 % (Barrero *et al.*, 1999) que se oxidó usando PCC para proporcionar la dicetona **10** con un rendimiento del 84 %. La formulación de **10** con formato de etilo usando metóxido de sodio como la base rindió el compuesto **11**, que se hizo reaccionar con hidrocloreto de hidroxilamina en EtOH acuoso a 60 °C para proporcionar el isoxazol **12** con un rendimiento del 86 %. La escisión del isoxazol en condiciones básicas proporcionó la α-cianocetona **13** con un rendimiento del 85 %, que se trató entonces con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, seguido de la eliminación de HBr usando piridina como la base para proporcionar el compuesto **402-67** con un rendimiento del 93 %.

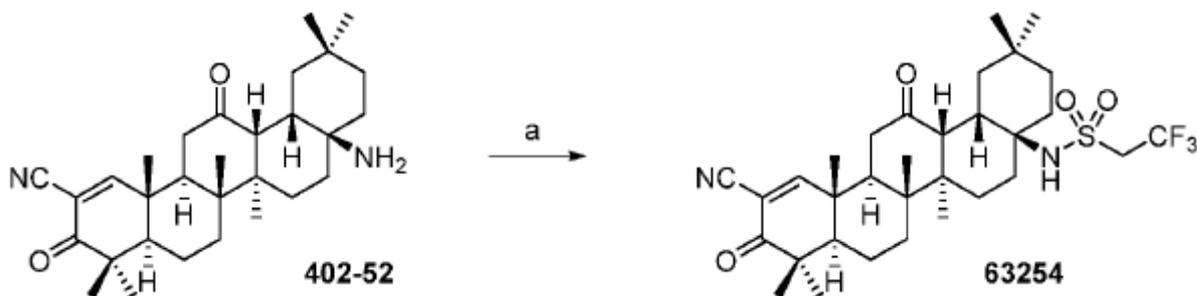
Esquema 10:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 10: (a) 3-(S)-Hidroxifurano, NaH, THF, r.t., 10 min, 73 %.

El compuesto **6** se trató con 3-(S)-hidroxifurano e hidruro de sodio en THF para rendir **63265** con un rendimiento del 73 %.

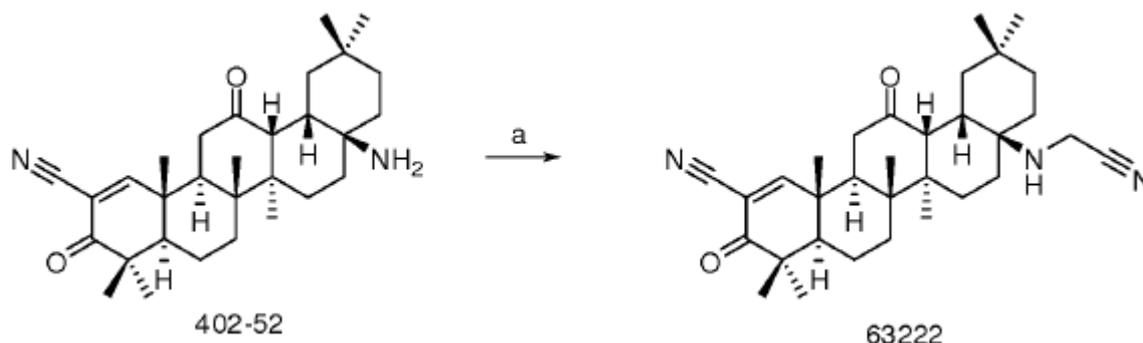
Esquema 11:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 11: (a) Et₃N, CF₃CH₂SO₂Cl, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 91 %.

El compuesto **63254** se preparó a partir de la amina **402-52** usando el método general A (Esquema 5).

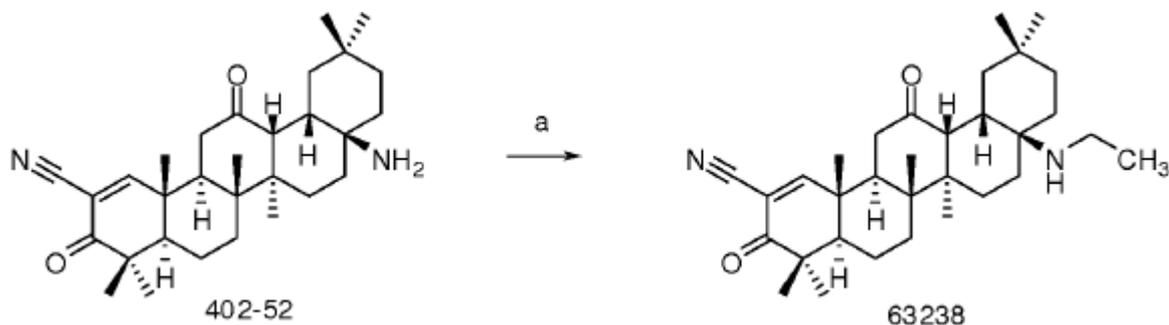
Esquema 12:



Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 12: (a) BrCH₂CN, *i*-Pr₂NEt, NaI, THF, 50 °C, 14 h, 6 %.

El tratamiento de la amina **402-52** con *i*-Pr₂Net, bromoacetnitrilo, y NaI a 50 °C proporcionó el compuesto **63222** con un rendimiento del 6 % (Esquema 12).

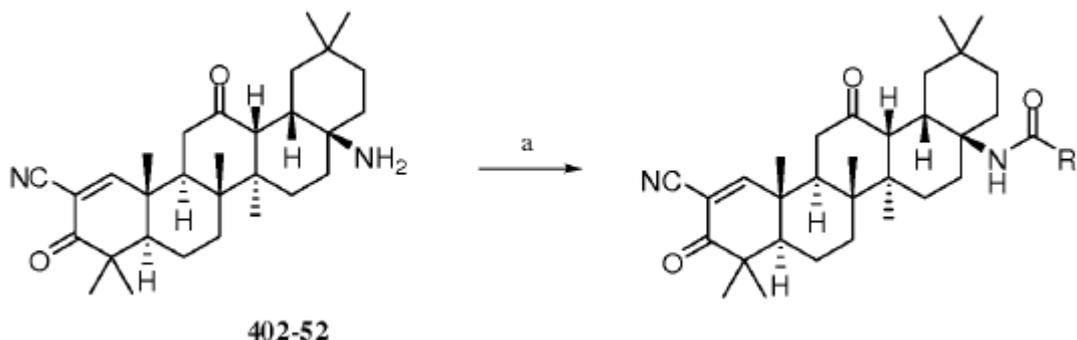
Esquema 13:



- 5 Reactivos y condiciones concernientes al Esquema 13: (a) EtI, K₂CO₃, DMF, r.t., 20 h, 41 %.

El tratamiento de la amina **402-52** con yoduro de etilo y carbonato de potasio en DMF proporcionó el compuesto **63238** con un rendimiento del 41 % (Esquema 13).

Esquema 14:



- 10 Reactivos y condiciones aplicables al Esquema 14: (a) Et₃N, agente de acilación, 0 °C a rt.

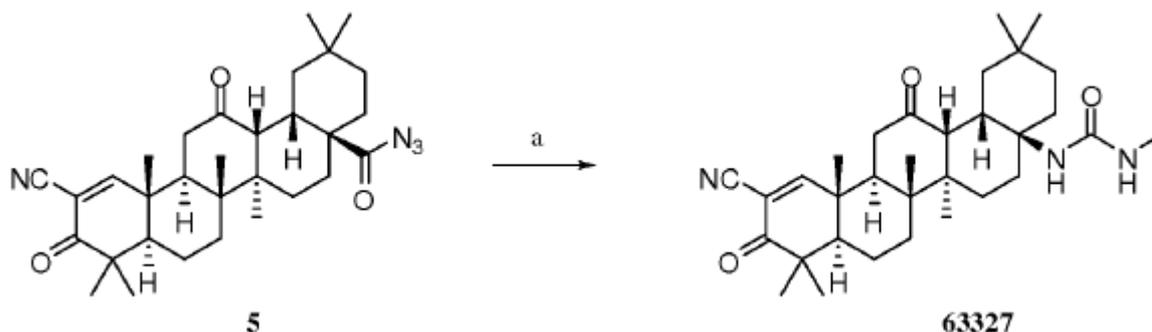
La amina **402-52** se transformó en los derivados amida correspondientes usando el método general C (Esquema 14). Véase la Tabla 6 para los detalles de las condiciones de las reacciones.

Tabla 6

Nombre del compuesto	R	Agente de acilación	Disolvente	Tiempo Reacc.	Rendimiento (%)
63236	ciclopropilo	C ₃ H ₅ COCl* (3.3 eq)	CH ₂ Cl ₂	30 min	48
63321	Me	MeCOCl (2 eq)	benceno	20 min	83
63322	CF ₃	(CF ₃ CO) ₂ O (2 eq)	benceno	10 min	90

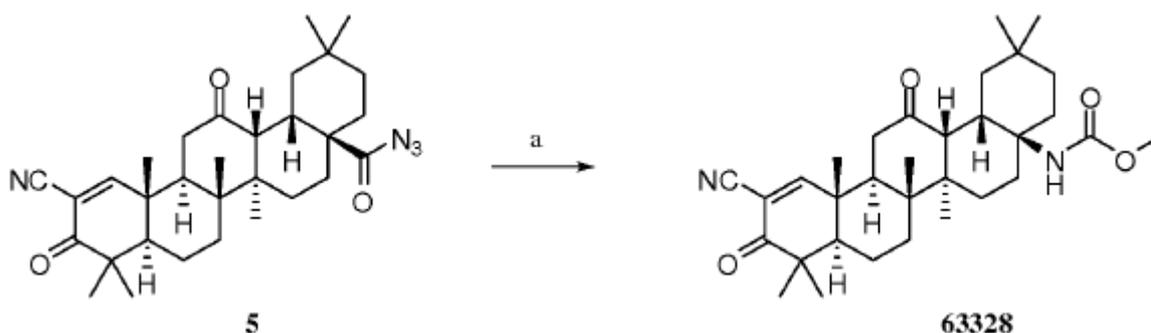
* El cloruro de ciclopropanocarbonilo se preparó por la reacción de ácido ciclopropanocarboxílico con cloruro de oxalilo (1 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de DMF. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se usó para reaccionar con la amina **402-52** directamente.

Esquema 15:



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema 15: (a) (i) benceno, reflujo; (ii) MeNH₂, THF, 0 °C.

Esquema 16:



Reactivos y condiciones aplicables al Esquema 16: (a) (i) benceno, reflujo; (ii) MeOH, benceno, reflujo.

Ejemplo 3 - Síntesis y caracterización de derivados del ácido oleanólico

- Compuesto 2:** Se añadieron sucesivamente Et₃N (8.44 mL, 60.7 mmoles) y DPPA (2.50 g, 9.08 mmoles) a una disolución del compuesto **1** (1.49 g, 3.03 mmoles) en tolueno (30 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, el disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 10 % de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar la azida **2** (1.41 g, 90 %) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 1.66-1.96 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 517.3 (M+1), 489.3 (M-N₂+1).
- Compuesto 3:** La azida **2** (1.41 g, 2.73 mmoles) se disolvió en benceno (100 mL) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 h. Después de eliminar el benceno por evaporación, se obtuvo el compuesto **3** (1.33 g, 100 %) como un sólido espumoso blanco y se usó en la siguiente etapa sin más purificación: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.52 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 3H), 1.52-1.86 (m, 7H), 1.51 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13-1.37 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 489.3 (M+1).
- Compuesto 402-14:** Se añadió gota a gota HCl 12 N (ac) (3.0 mL, 36.0 mmoles) al compuesto **3** (300 mg, 0.61 mmoles) en MeCN (3.0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió EtOAc, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente disolución de NaOH al 10 % (ac) (14.4 mL, 36.0 mmoles) y disolución saturada de NaHCO₃ (ac) (10 mL). Después de agitar durante 5 min, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por columna (gel de sílice, 0 a 15 % de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto **402-14** (280 mg, 99 %) como un sólido espumoso amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.62 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.42-1.86 (m, 13H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 463.3 (M+1).
- Compuesto 5:** Se añadieron sucesivamente Et₃N (16.93 mL, 122 mmoles) y DPPA (5.26 mL, 24.3 mmoles) al compuesto **4** (6.00 g, 12.2 mmoles) en tolueno (75 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, el disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 40 % de EtOAc en Hexanos) para producir la azida **5** (6.25 g, 99 %) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 4.8, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 13.2, 16.0 Hz), 1.62-2.02 (m, 9H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 491.2 (M-N₂+1).

Compuesto 402-52: La azida **5** (6.25 g, 12.0 mmoles) se disolvió en benceno (300 mL) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar el compuesto **6** (5.95 g) como un sólido espumoso blanco, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 Se añadió gota a gota HCl 12 N (ac) (30 mL, 360 mmoles) al compuesto **6** (5.95 g, 12.1 mmoles) en MeCN (60 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 25 min, se añadió EtOAc, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente disolución de NaOH al 10 % (ac) (144 mL, 360 mmoles) y disolución saturada de NaHCO₃ (ac) (100 mL). Después de agitar durante 5 min, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y después se secó con MgSO₄. Después de concentrar, se obtuvo un sólido blanco, que se mezcló con éter (60 mL) y se puso a reflujo durante 10 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado
10 blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto **402-52** (4.54 g, 81 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.42 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.45 (dd, 1H, J = 5.6, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 12.8, 16.0 Hz), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 465.3 (M+1).

15 **Compuesto 402-41:** A una disolución de **402-14** (40 mg, 0.086 mmoles) en DMF (0.86 mL) se añadieron K₂CO₃ (23 mg, 0.166 mmoles) y yodometano (0.01 mL, 0.160 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después de lo cual se extrajo con EtOAc (2 mL × 2). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua (2 mL × 2) y salmuera (2 mL), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 4 % a 32 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **402-41**
20 (17 mg) como una película incolora. Este producto se purificó adicionalmente por TLC preparativa (gel de sílice, 33 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **402-41** (5 mg, rendimiento del 14 %) como una película incolora: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, J = 4 Hz), 2.67 (br d, 1H, J = 13 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-2.02 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 491.3 (M+1).

25 **Método general A:** Se añadió RSO₂Cl (0.13 mmoles) a una disolución del compuesto **402-14** (0.10 mmoles) y Et₃N (0.15 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante el tiempo de reacción como se muestra en la Tabla 2, se añadió una disolución de NaHCO₃ (ac). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la sulfonamida correspondiente.

30 **Método general B:** Una mezcla del compuesto **402-14** (46 mg, 0.10 mmoles) y RSO₂Cl (0.12 mmoles) se calentó a 120 °C durante el tiempo de reacción como se muestra en la Tabla 2, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con una disolución de NaHCO₃ (ac), después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los derivados de sulfonamida correspondientes.

35 **Compuesto 402-19:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.16 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 1.68-2.20 (m, 8H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 541.3 (M+1).

40 **Compuesto 402-30:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.23 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.55 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₃H₅SO₂NH).

45 **Compuesto 402-31:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 3.6, 4.4 Hz), 5.99 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.90-2.11 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₄H₃S-SO₂NH).

Compuesto 402-36: Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.52-2.20 (m, 11H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 555.3 (M+1), 446.3 (M-C₂H₅SO₂NH).

50 **Compuesto 402-39:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.60 (m, 1H), 1.46-1.98 (m, 12H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₆H₅SO₂NH).

55 **Compuesto 402-43:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.68-1.96 (m, 9H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 609.3 (M+1), 446.3 (M-CF₃CH₂SO₂NH).

Compuesto 402-53: Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 3.80 (bs, 1H), 3.12 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.92-2.16 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (s,

3H), 1.27-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 448.3 (M-MeSO₂NH).

Método general C: El agente de acilación se añadió gota a gota a una mezcla de **402-14** (30 mg, 65 μ moles) y Et₃N (2 eq del agente de acilación) en disolvente (1 mL, benceno o CH₂Cl₂, véase la Tabla 3 para detalles) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante el tiempo de reacción como se muestra en la Tabla 3, se añadió una disolución de NaHCO₃ (ac) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, después se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los derivados de amida correspondientes.

10 **Compuesto 402-15:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 505.3 (M+1).

15 **Compuesto 402-16:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 3H), 1.56-1.84 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 559.3 (M+1).

20 **Compuesto 402-24:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H, *J* = 10.8 Hz), 3.00 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 2.65 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27-1.35 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.04 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 573.3 (M+1).

Compuesto 402-27: Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.66 (bs, 1H), 3.21 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.76 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.05-1.38 (m, 6H), 0.93 (s, 3H); m/z 567.3 (M+1).

25 **Compuesto 402-28:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H, *J* = 1.2, 16.8 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J* = 10.4, 16.8 Hz), 6.00 (s, 1H), 5.61 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz), 5.11 (bs, 1H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 5H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 517.3 (M+1).

30 **Compuesto 402-37:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.72 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 581.3 (M+1).

35 **Compuesto 402-38:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 7H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.35 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 519.3 (M+1).

40 **Compuesto 402-42:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.71 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 5H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.91 (s, 3H); m/z 515.3 (M+1).

Método general D: Se añadió NHR₁R₂ (Véase la Tabla 4 para la cantidad) al compuesto **3** (30 mg, 61 μ moles) en el disolvente (0.5 mL, CH₂Cl₂ o THF, véase la Tabla 4). Después de agitar a temperatura durante el tiempo de reacción como se muestra en la Tabla 3, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 N (ac), agua, y después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los derivados de urea correspondientes.

50 **Compuesto 402-17:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.76 (d, 3H, *J* = 4.4 Hz), 2.47 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1).

Compuesto 402-18: Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.34 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.00 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 7H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1).

55 **Compuesto 402-21:** Sólido espumoso blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.99 (s, 1H),

4.59 (s, 2H), 3.07 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 7H), 1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1).

5 **Compuesto 402-23:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.12 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 5.99 (s, 1H), 3.16 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.52-2.16 (m, 11H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.40 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 557.3 (M+1), 489.2 (M-C₃H₃N₂).

10 **Compuesto 402-25:** Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.21 (br d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.89 (s, 6H), 2.55 (br dt, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (br dt, 1H), 1.72-1.92 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.60 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1).

Compuesto 402-26: Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.20 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 7H), 1.50-1.59 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.38 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 574.4 (M+1).

15 **Compuesto 402-32:** Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (t, 1H, $J = 4$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.13 (br d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 2.92 (br m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 5H), 1.59-1.74 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); m/z 590.4 (M+1).

20 **Compuesto 402-33:** Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.14 (br d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.57 (br dt, 1H), 2.25 (br d, 1H), 2.11 (br dt, 1H), 1.72-1.96 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10-1.60 (m, 7H), 1.04 (br s, 6H), 0.91 (s, 3H); m/z 576.4 (M+1).

25 **Compuesto 402-44:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.14 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.57 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.68-2.02 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.61 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 598.3 (M+1).

Compuesto 402-45: Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.32 (d, 4H, $J = 4.4$ Hz), 7.08 (q, 1H, $J = 4.2$ Hz), 6.71 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.04 (br d, 1H, $J = 4$ Hz), 2.47 (br m, 1H), 2.36 (br m, 1H), 2.25 (br m, 1H), 1.70-1.95 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10-1.50 (m, 5H), 1.04 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 582.3 (M+1).

30 **Método general E:** El compuesto **3** (30 mg, 61 μmoles) se disolvió en ROH (1-2 mL, véase la Tabla 5) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante el tiempo de reacción como se muestra en la Tabla 5. Después de la eliminación del ROH por evaporación, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los derivados de carbamato correspondientes.

35 **Compuesto 402-12:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 521.3 (M+1); 446.2 (M-NHCO₂CH₃).

40 **Compuesto 402-13:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.12 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.70 (m, 1H), 1.69-2.05 (m, 9H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 535.3 (M+1); 446.2 (M-NHCO₂C₂H₅).

45 **Compuesto 402-20:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.70 (m, 1H), 1.68-2.06 (m, 9H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 597.3 (M+1); 446.3 (M-NHCO₂CH₃).

Compuesto 402-29: Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.11 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.68 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 446.3 (M-NHCO₂C₃H₅).

50 **Compuesto 401-34:** Sólido espumoso blanco; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.12 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.18 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 446.2 (M-NHCO₂C₃H₇).

Compuesto 8: Se añadieron TEMPO (27 mg \times 4, 0.17 mmoles \times 4) e IPh(OAc)₂ (563 mg \times 4, 1.74 mmoles \times 4) a

una mezcla del compuesto **7** (725 mg, 1.59 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 mL) y agua (0.1 mL) a 0 h, 2 h, 24 h y 48 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 75 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **8** (560 mg, 77 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 2.51 (m, 1H), 0.98-1.87 (m, 23H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (m, 1H); *m/z* 441.3 (M-H₂O+1), 423.3 (M-2×H₂O+1).

Compuesto 9: Una mezcla del compuesto **8** (480 mg, 1.05 mmoles), *m*-CPBA (586 mg, 2.60 mmoles) y Na₂HPO₄ (409 mg, 2.88 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) se puso a reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de Na₂S₂O₃ (ac) y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó, se lavó con disolución de NaHCO₃ (ac) y después se secó con MgSO₄. Después de concentrar, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **9** (435 mg, 88 %) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.52-1.74 (m, 5H), 1.24-1.48 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88-1.02 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (m, 1H); *m/z* 411.3 (M-H₂O-HCO₂H+1), 393.3 (M-2×H₂O-HCO₂H+1).

Compuesto 10: Se añadieron NaOAc (294 mg, 3.59 mmoles) y PCC (579 mg, 2.68 mmoles) al compuesto **9** (425 mg, 0.89 mmoles) en CH₂Cl₂ (18 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3.5 h, se añadió una mezcla de hexanos/EtOAc (1:1, 50 mL) y se agitó durante 5 min. La suspensión de sólidos marrón se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **10** (355 mg, 84 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 3.03 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 3H), 1.71-1.84 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.19-1.50 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 425.3 (M+1).

Compuesto 11: Se añadió gota a gota una disolución de NaOMe (al 25 % p/p en MeOH, 0.29 mL, 1.27 mmoles) a una mezcla del compuesto **10** (40 mg, 0.085 mmoles) y HCO₂Et (0.20 mL, 0.025 mmoles) a 0 °C bajo N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió *t*-BuOMe (5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota HCl 12 N (ac) (0.11 mL, 1.32 mmoles). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, y después se secaron con MgSO₄. Después de concentrar, se obtuvo el compuesto crudo **11** (41 mg) como un sólido espumoso blanco y se usó en la siguiente etapa sin más purificación: *m/z* 471.3 (M+1), 453.3 (M-H₂O+1).

Compuesto 12: Se mezclaron conjuntamente el compuesto **11** (41 mg, 0.082 mmoles), NH₂OH·HCl (9.1 mg, 0.13 mmoles), EtOH (2 mL), y agua (0.2 mL) y se calentaron a 60 °C durante 4 h. Se eliminó el EtOH por evaporación, y la suspensión de sólidos blanca obtenida se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **12** (34 mg, 86 % a partir de **10**) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 3.23 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.36 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 2.29 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.84 (dd, 1H, *J* = 9.2, 9.2 Hz), 1.50-1.74 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.37 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); *m/z* 468.3 (M+1).

Compuesto 13: Se añadió una disolución de NaOMe (al 25 % p/p en MeOH, 19 µL, 0.083 mmoles) a una suspensión de isoxazol **12** (32.5 mg, 0.070 mmoles) en MeOH (0.3 mL). La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 h y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente *t*-BuOMe (5 mL) y HCl 1 N (ac) (1 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 60 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **13** (27 mg, 85 %) como un sólido blanco: *m/z* 450.2 (M-H₂O+1).

Compuesto 402-67: Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9.9 mg, 0.035 mmoles) a una disolución del compuesto **13** (27 mg, 0.058 mmoles) en DMF (0.3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió piridina (14 µL, 0.17 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (30 mL) y la mezcla se lavó con HCl 1 N (ac), agua, después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 60 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **402-67** (25 mg, 93 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 3.24 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.44 (dd, 1H, *J* = 5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 12.8, 16.4 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 1.61-1.73 (m, 5H), 1.50-1.56 (m, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 448.2 (M-H₂O+1).

Compuesto 63265: A una suspensión de NaH (33 mg, 0.825 mmoles) en THF (2.0 mL) se añadió 3-(S)-hidroxifurano (75 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después de lo cual una disolución de **3** (100 mg, 0.205 mmoles) en 3-(S)-hidroxifurano (500 µL). La jeringa de la adición se lavó con THF (0.25 mL x 2). Después de agitar durante 10 min, la reacción se diluyó con *t*-BuOMe y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción

se paró por la adición de HCl 1 N (ac) (5 mL) y se agitó 2 min. Se añadió entonces EtOAc (30 mL) y la mezcla se lavó con agua 4x, después se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 60 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado, que se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **63265** (89 mg, 73 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 2.90 (br d, 1H), 2.65 (br d, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 5H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (br dt, 2H), 1.25-1.31 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 579,4 (M+H), 448.3 (M-NHCOOR, 100 %).

Compuesto 63254: A una disolución de **402-52** (252 mg, 0.542 mmoles) en CH₂Cl₂ (5.4 mL) a 0 °C se añadieron Et₃N (0.11 mL, 0.789 mmoles) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo (0.08 mL, 0.724 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C 1.5 hrs, después de lo cual se añadió NaHCO₃ saturado (ac) (5 mL). Después de agitar 1 min, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ sat. (ac) (30 mL) y agua (30 mL). Los extractos de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **63254** (302 mg, 91 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (br d, J = 4.0 Hz), 2.37-2.51 (m, 3H), 1.90-2.19 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 448.2 (M-NHSO₂CH₂CF₃).

Compuesto 63222: A una disolución de **402-52** (76 mg, 0.164 mmoles) en THF (1.6 mL) se añadió *i*-Pr₂NET (0.04 mL, 0.230 mmoles). Se añadió una disolución de bromoacetnitrilo (0.012 mL, 0.180 mmoles) en THF (0.1 mL) a la reacción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente 5 hrs sin ningún producto formado por TLC. Se añadió yoduro de sodio (95 mg, 0.634 mmoles), y la reacción se agitó durante 4 hrs. La TLC de la reacción indicó de nuevo que no había producto. La reacción se calentó a 50 °C durante 14 hrs - la TLC mostró ~50 % de conversión a producto. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL) y se lavó con Na₂S₂O₃ al 5 % (ac) (20 mL), después con salmuera (20 mL). Los extractos de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 % a 40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **63222** (4.7 mg, 6 %) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 5H), 1.49-1.70 (m, 12H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 448.2 (M-NHCH₂CN).

Compuesto 63238: A una disolución de **402-52** (122 mg, 0.263 mmoles) en DMF (1.7 mL) se añadió K₂CO₃ (72 mg, 0.521 mmoles). Se añadió entonces una disolución de EtI (0.024 mL, 0.298 mmoles) en DMF (0.1 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 hrs. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua (10 mL x 3). Los extractos de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 15 % de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto **63238** (53 mg, 41 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.52 (br d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 3H), 1.81-2.04 (m, 5H), 1.48-1.70 (m, 12H), 1.25 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 493.3 (M+H).

Compuesto 63236: Se preparó el cloruro de ácido ciclopropílico según el siguiente procedimiento: a una disolución de ácido ciclopropilcarboxílico (258 mg, 3.00 mmoles) y DMF (1 gota, cat.) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (0.254 mL 3.0 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C 2 hrs para proporcionar una disolución de cloruro del ácido ciclopropílico. A una disolución de **402-52** (70 mg, 0.15 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C se añadió Et₃N (0.125 mL, 0.45 mmoles), seguido de disolución de cloruro del ácido ciclopropílico (disolución 1 M, 0.5 mL, 0.5 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C 0.5 hrs, después de lo cual la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac), agua y salmuera. Los extractos de EtOAc se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **63236** (39 mg, 48 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 16.0, 13.2 Hz, 1H), 1.87-2.09 (m, 5H), 1.60-1.86 (m, 5H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.20-1.43 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (dt, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.64-0.70 (m, 2H); m/z 533.3 (M+H).

Compuesto 63321: Usando el **Método General C**, se convirtió **402-52** (70 mg 0.151 mmoles) en el producto **63321** (64.0 mg, 83.6 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.86 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.65 (dt, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 16.4, 3.6 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.46-2.06 (m, 13H), 1.05-1.35 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 507.4 (M+1).

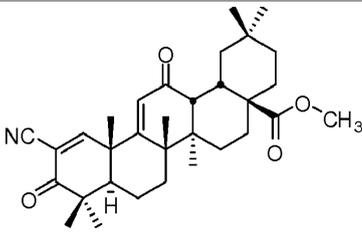
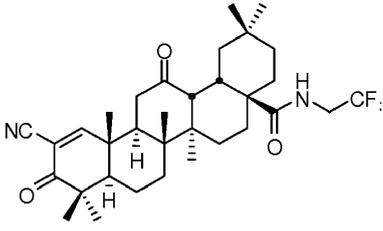
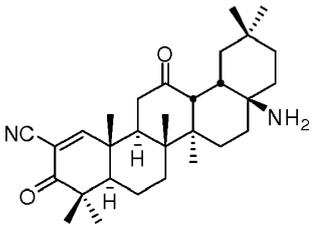
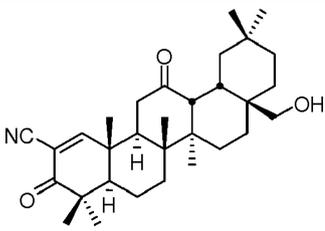
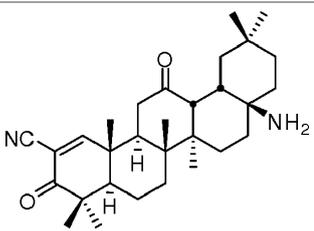
Compuesto 63322: Usando el **Método General C**, se convirtió **402-52** (111 mg 0.239 mmoles) en el producto **63322** (121.5 mg, 90.7 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, J = 16.4, 4.4 Hz), 2.39 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.82-2.14 (m, 6H), 1.46-1.76 (m, 7H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.183 (s, 3H), 1.178 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); m/z 561.4 (M+1).

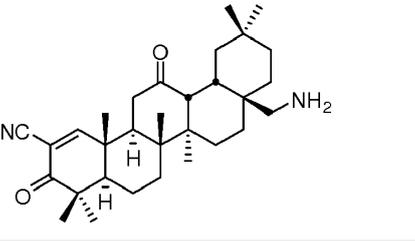
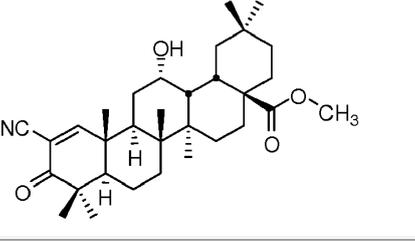
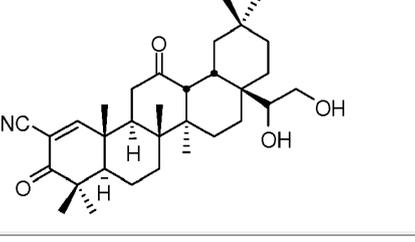
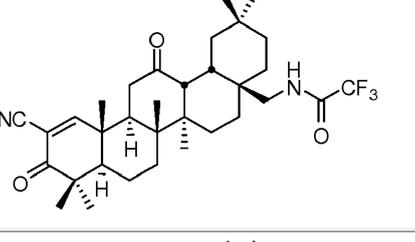
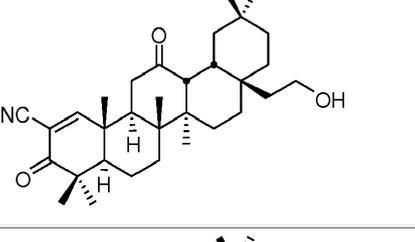
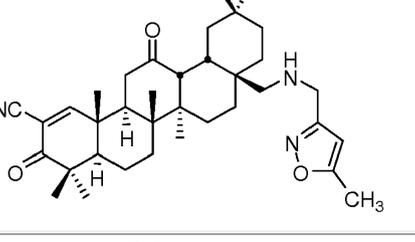
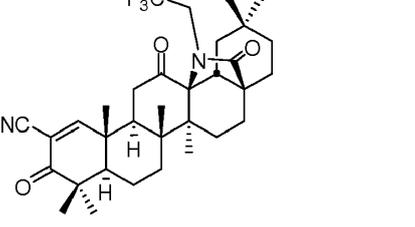
5 **Compuesto 63327:** Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** a partir del compuesto **5** y usando entonces el **Método General D**, se convirtió el compuesto **5** (53 mg, 0.102 mmoles) en el producto **63327** (47.6 mg, 89.5 %) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 4.49 (q, 1H, $J = 4.4$ Hz), 4.14 (s, br, 1H), 3.02 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 2.42-2.60 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, $J = 16.4, 13.2$ Hz), 1.80-2.06 (m, 7H), 1.44-1.78 (m, 7H), 1.12-1.40 (m, 3H), 0.88-1.10 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 522.3 (M+1).

10 **Compuesto 63328:** Usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **6** a partir del compuesto **5** y usando entonces el **Método General E**, se convirtió el compuesto **6** (66 mg, 0.127 mmoles) en el producto **63328** (49.1 mg, 74 %) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 4.32 (s, br, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.66 (dt, 1H, $J = 13.2, 3.6$ Hz), 2.47 (dd, 1H, $J = 16.4, 4.8$ Hz), 2.37 (dd, 1H, $J = 16.4, 13.2$ Hz), 1.85-2.16 (m, 5H), 1.44-1.84 (m, 8H), 1.00-1.40 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 448.3 (M+1).

Ejemplo 4 - Solubilidad acuosa de derivados del ácido oleanólico

15 La solubilidad acuosa de los compuestos mostrados aquí se determinó usando los procedimientos indicados en el Ejemplo 1.

ID de los compuestos	Estructura	Solubilidad acuosa (μM)
63097 (402) (compuesto comparativo)		1.46
63102 (dh404) (compuesto comparativo)		0.06
63198		163.6
63202 (compuesto comparativo)		1.89
63208		9.49

ID de los compuestos	Estructura	Solubilidad acuosa (μM)
63214 (compuesto comparativo)		112.2
63219 (compuesto comparativo)		13.58
63221 (compuesto comparativo)		8.78
63226 (compuesto comparativo)		0.71
63231 (compuesto comparativo)		1.23
63232 (compuesto comparativo)		0.75
63237 (compuesto comparativo)		5.16

Referencias

- Patente U.S. 5 443 826
- Patente U.S. 5 599 795
- Patente U.S. 6 025 395
- 5 Patente U.S. 6 974 801
- Solicitud Provisional U.S. No. 61/046 332
- Solicitud Provisional U.S. No. 61/046 352
- Solicitud Provisional U.S. No. 61/046.363
- Solicitud Provisional U.S. No. 61/046 366
- 10 Solicitud Provisional U.S. No. 61/111 333
- Solicitud Provisional U.S. No. 61/111 294
- Serie U.S. No. 12/151 425
- Serie U.S. No. 12/352 473
- Publicación de Patente U.S. 2009/0060873
- 15 Publicación de Patente U.S. por Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian y Melean Visnick, titulada "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use", presentada el 20 de abril, 2009.
- Solicitud de Patente U.S. por Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring", presentada el 20 de abril, 2009.
- 20 Solicitud de Patente U.S. por Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, titulada "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid", presentada el 20 de abril, 2009.
- Solicitud de Patente U.S. por Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick titulada, "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives", presentada el 20 de abril, 2009.
- Abraham y Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.
- 25 Ahmad et al., *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.
- Ahmad et al., *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.
- Akiyama et al., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.
- Angulo et al., *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.
- Araujo et al., *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- 30 Arend y Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.
- Arend et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.
- Autenrieth et al., *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Bagasra et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.
- 35 Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- Barrero et al., *Synlett*, 713, 1999.
- Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.
- Bendzen et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.
- Blumberg et al., *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.

- Botoman et al., *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- Brandt et al., *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- Braun et al., *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- Brewerton et al., *Lancet*, 1:904-907, 1973a.
- 5 Brewerton et al., *Lancet*, 1:956-957, 1973b.
- Bronte et al., *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- Brown y DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- Brynskov et al., *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger y Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.
- 10 Cai et al., *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- Calin y Taurog, En: *The Spondylarthritides*, Calin et al. (Eds.), Oxford, Reino Unido. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann et al., *Gut*, 24(12): 1135-1140, 1983.
- Chauhan y Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3): 171-181 2006.
- Chomarat et al., *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.
- 15 Coyle y Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- Culver et al., *Science*, 256:1550-1552, 1992.
- De Mico et al., *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.
- de Waal et al., *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.
- 20 Dickerson et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo, 2007.
- Dinarelo, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.
- Dinkova-Kostova et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dionne et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran et al., *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.
- 25 Drossman et al., *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman et al., *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- Dudhgaonkar et al., *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eikelenboom et al., *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- 30 Everhart et al., *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.
- Fearon y Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.
- Feldtkeller et al., *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein et al., *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- 35 Fujikawa et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.
- Funakoshi et al., *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- Galley y Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.

- Gehrmann et al., *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- Genain y Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.
- Gladman et al., *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- Gladman et al., *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- 5 Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman et al., *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- Graeber et al., *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten et al., *Cell*, 118:285-296, 2004.
- Griffin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.
- 10 Guilherme et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee et al., *Gut*, 44(3):400-406., 1999.
- Hahn y Tsao, En: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4ª Ed, Wallace y Hahn (Eds.), Lea y Febiger, Filadelfia, 195-201, 1993.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- 15 Hannum et al., *Nature*, 343:336-340, 1990.
- Hanson et al., *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Hansson et al., *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297-329, 2006.
- Harrison y Symmons et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.
- Harrison et al., *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.
- 20 Hart et al., *Immunology*, 84:536-542, 1995.
- Hohler et al., *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.
- Hohler et al., *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998.
- 25 Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.
- Honda et al., *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- Horwitz y Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.
- Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.
- 30 Ishikawa et al., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Ishizawa y Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.
- Jacob et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.
- Jailwala et al., *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.
- 35 Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.
- Jones et al., *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.
- Jonsson et al., *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.

- Jonsson et al., *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.
- Jonsson et al., *Trends Immunol.*, 22(12):653-654, 2001.
- Kahle et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.
- Kaltschmidt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.
- 5 Kawakami et al., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kellow y Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Khan et al., *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.
- Khan et al., *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.
- 10 Kortylewski et al., *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.
- Kotake et al., *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.
- Kotzin y O'Dell, En: *Samler's Immunologic Diseases*, 5^a Ed., Frank et al. (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.
- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- Kruger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- 15 Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.
- Lahesmaa et al., *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.
- Lee et al., *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz et al., *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby et al., *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.
- 20 Lipsky, En: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci et al.(Eds.), 14^a Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lo et al., *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- Lugering et al., *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.
- Lynn y Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.
- 25 Macatonia et al., *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.
- March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (March's *Advanced Organic Chemistry*), Smith y March (Eds.), 2007.
- Marsal et al., *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.
- Mazur et al., *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2007.
- 30 Mazzoni et al., *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon et al., *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- McGeer y McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- McGeer et al., *Neurology*, 19:331-338, 1996.
- McGonagle et al., *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- 35 McGonagle et al., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.
- Mclver et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease et al., *Lancet*, 356:385-390, 2000.

- Merrill y Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996.
- Mertz et al., *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.
- Moll y Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.
- Moll y Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.
- 5 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.
- Nath et al., *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- Neal et al., *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.
- 10 Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- Nielen et al., *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.
- Ohnishi et al., *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Partsch et al., *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.
- 15 Pica et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- Pimentel et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- Pociot et al., *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.
- Prieur et al., *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.
- Rajakariar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- 20 Rantapaa-Dahlqvist et al., *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.
- Reimund et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- Ribbens et al., *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.
- Rogers et al., *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- Rogler y Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- 25 Rooney et al., *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.
- Ross et al., *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.
- Rostom et al., *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- Ruster et al., *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- 30 Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Saiki et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson y Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.
- Salomonsson et al., *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- Salvarani et al., *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- 35 Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.

- Satoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schellekens et al., *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.
- Schlaak et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.
- Schlaak et al., *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.
- 5 Schlosstein et al., *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Sieper y Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.
- Simon et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.
- 10 Simon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-8566, 1994.
- Simonian y Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- Sinha et al., *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack et al., *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- Stewart et al., *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- 15 Strejan et al., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Talley et al., *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- Tamir y Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.
- 20 Targan et al., *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Altos Niveles Sanguíneos de Colesterol en Adultos (Panel de Tratamiento de Adultos III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH No. de Publicación 01-3670.
- Touzani et al., *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- 25 Tumlin et al., *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.
- van Dullemen et al., *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezaand y Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- Vazquez et al., *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005.
- 30 Vodovotz et al., *En; Handbook of Experimental Immunology*, Volúmenes I-IV, 1996.
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.
- Warrington et al., *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- Weyand y Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- Whitehead et al., *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.
- 35 Williams et al., *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245, 1994.
- Wordsworth, *En: Genes and Arthritis*, *Brit. Medical Bulletin*, 51:249-266, 1995.
- Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.

Wright, Clin. Orthop. Related Res., 143:8-14, 1979.

Xanthou et al., Arthritis Rheum., 44(2):408-418, 2001.

Yates et al., Cancer Res., 66(4): 2488-2494, 2006.

Yin et al., Arthritis Rheum., 40:1788-1797, 1997.

5 Yin et al., Rheumatology, 38:1058-1067, 1999.

Yoh et al., Kidney Int., 60(4):1343-1353, 2001.

Yu et al., Nat. Rev. Immunol., 7:41-51, 2007.

Zhou et al., Am. J. Pathol., 166(1):27-37, 2005.

Zhou et al., Cancer Sci., 98:882-889, 2007.

10 Zingarelli et al., J. Immunol., 171(12):6827-6837, 2003.

Listado de secuencias

<110> ANDERSON, ERIC JIANG, XIN VISNICK, MELEAN

<120> MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN ANTIOXIDANTES: DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEÁNICO CON MODIFICACIONES AMINO Y OTRAS EN C-17

15 <130> REAT:029WO

<140> DESCONOCIDO

<141> 20-04-2009

<140> 61/046 342

<141> 18-04-2008

20 <140> 61/111 269

<141> 04-11-2008

<160> 10

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

25 <211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador artificial

30 <400> 1

tccgatgggt ccttacactc 20

<210> 2

<211> 20

<212> ADN

35 <213> Artificial

<220>

<223> Cebador artificial

<400> 2

taggctcctt cctcctttcc 20

40 <210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

45 <223> Cebador artificial

<400> 3
 gcagcactga gtggtcaaaa 20

 <210> 4
 <211> 20
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador artificial

 <400> 4
 10 ggtcaactgc ctcaattgct 20

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

 15 <220>
 <223> Cebador artificial

 <400> 5
 gctgtggcta ctgcggtatt 20

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

 <220>
 <223> Cebador artificial

 25 <400> 6
 atctgcctca atgacacat 20

 <210> 7
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador artificial

 <400> 7
 atgagcaggt gaaagccatc 20

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

 <220>
 40 <223> Cebador artificial

 <400> 8
 taaaggaaac cccaacatgc 20

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

 <220>
 <223> Cebador artificial

 <400> 9
 50 gattacatcc tgggcctgaa 20

ES 2 703 274 T3

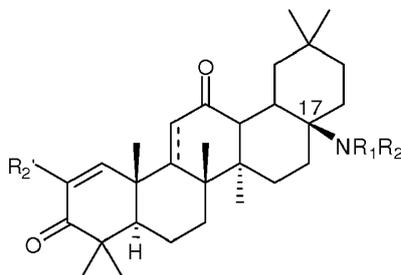
<210> 10
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Cebador artificial

<400> 10
gagcgcagag agaagtcgat 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

5 R_2' es:

ciano, hidroxilo, halo o amino; o

fluoroalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_1 y R_2 son independientemente:

10 hidrógeno; o

alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12),

heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo_(C≤12), alquinoilsulfonilo_(C≤12), arilsulfonilo_(C≤12), aralquilsulfonilo_(C≤12), heteroarilsulfonilo_(C≤12), heteroaralquilsulfonilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15 en donde:

"alquilo" es un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno;

20 "alquilo sustituido" es un grupo monovalente no aromático con un átomo de carbono saturado como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S;

"alqueno" es un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno;

25 "alqueno sustituido" es un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, al menos un enlace carbono-carbono no aromático doble, sin enlaces carbono-carbono triples, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica,

y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S;

30 "alquino" es un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace carbono-carbono triple, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno;

"alquino sustituido" es un grupo monovalente con un átomo de carbono no aromático como el punto de unión y al menos un enlace carbono-carbono triple, una estructura lineal o

35 ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y al menos un átomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S;

"acilo" es un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, que no tiene además átomos adicionales que no son carbono o hidrógeno,

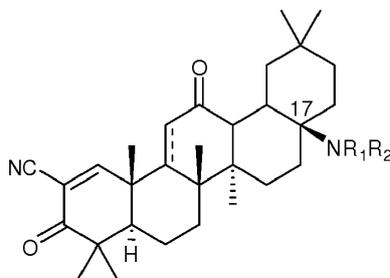
además del átomo de oxígeno del grupo carbonilo; y

"acilo sustituido" es un grupo monovalente con un átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que tiene además una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o

acíclica, que tiene además un átomo, además del oxígeno del grupo carbonilo, seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S;

5 o una sal, tautómero o isómero óptico del mismo farmacéuticamente aceptable.

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



en donde:

R₁ y R₂ son independientemente:

10 hidrógeno; o

alquilo_(C≤12), alqueno_(C≤12), alquino_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), heteroaralquilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo_(C≤12), alquinoilsulfonilo_(C≤12), arilsulfonilo_(C≤12), aralquilsulfonilo_(C≤12), heteroarilsulfonilo_(C≤12), heteroaralquilsulfonilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal, tautómero o isómero óptico del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde uno cualquiera de R₁ y R₂ comprende un grupo fluoro.

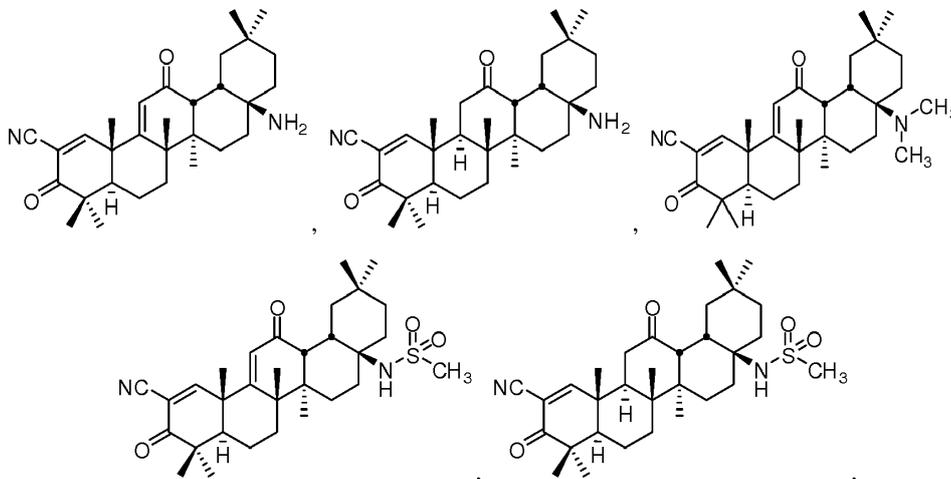
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), arilo_(C≤10), aralquilo_(C≤10), heteroarilo_(C≤10), heteroaralquilo_(C≤10), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

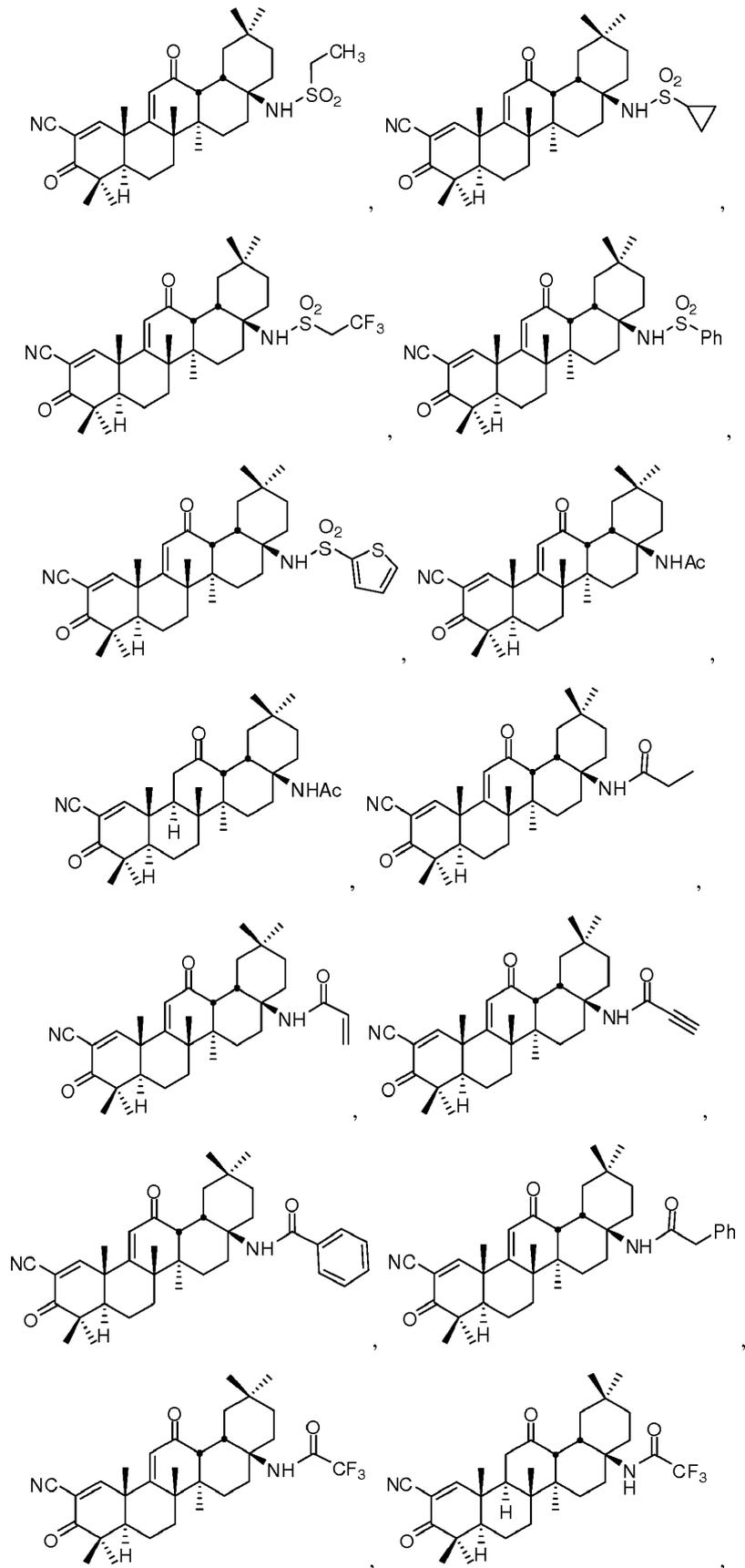
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R₂ es acilo_(C≤10) o acilo_(C≤10) sustituido.

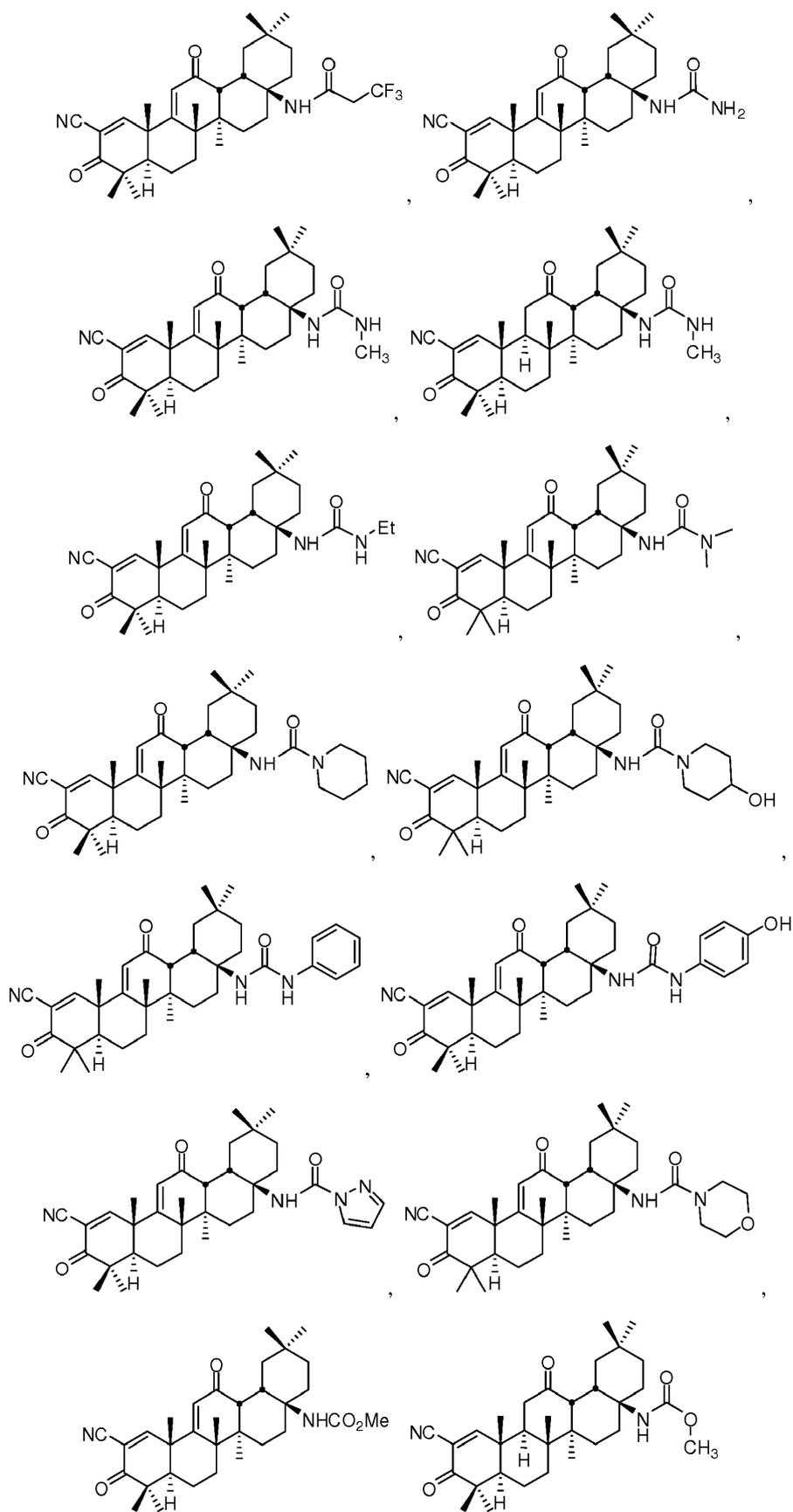
20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlace que une el carbono 9 y el carbono 11 es un enlace doble.

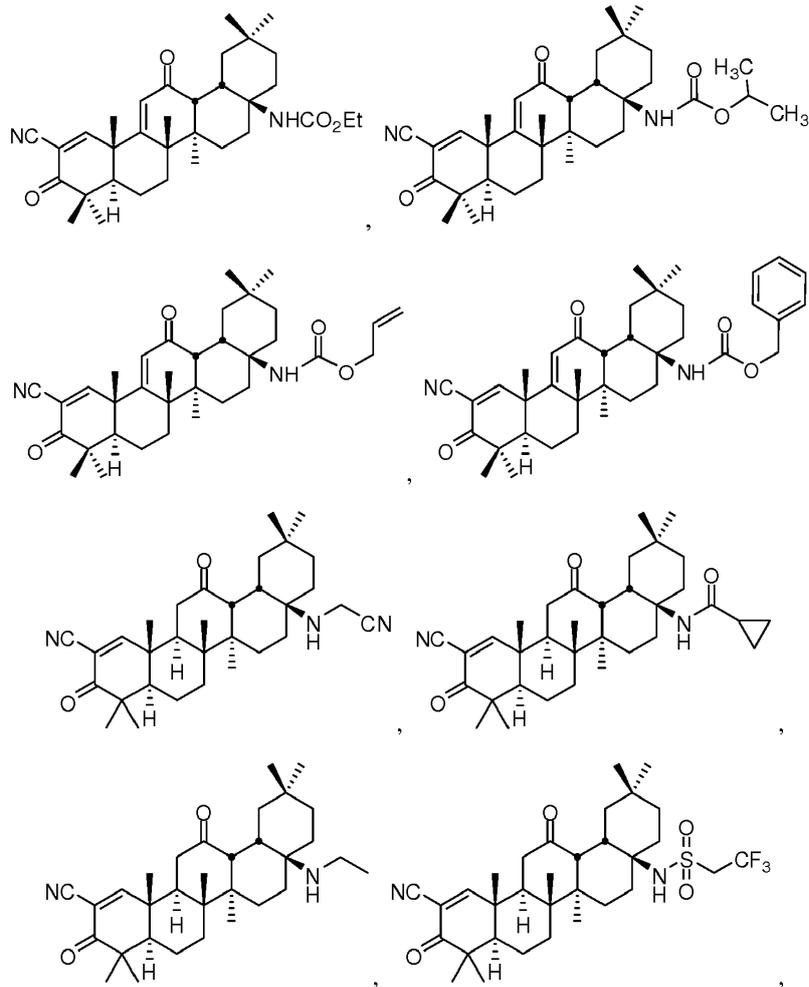
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlace que une el carbono 9 y el carbono 11 es un enlace simple.

8. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

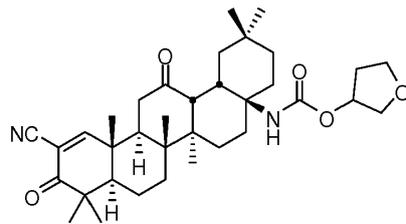






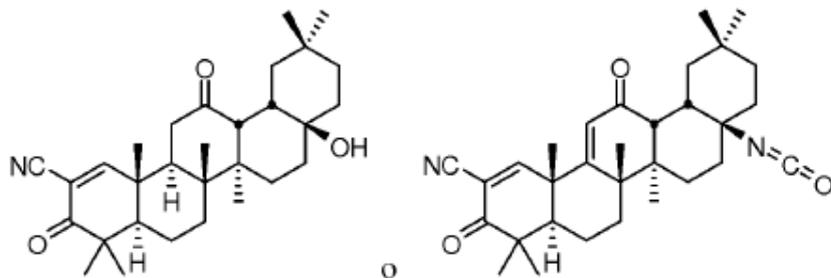


5 y



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de la fórmula:



10 10. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedad renal/de riñón (RKD), o para el tratamiento o prevención de una enfermedad con un componente inflamatorio, de una enfermedad cardiovascular, de una enfermedad autoinmune, o de una enfermedad neurodegenerativa.
- 5 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer es un carcinoma, un sarcoma, un linfoma, una leucemia, un melanoma, un mesotelioma, un mieloma múltiple o un seminoma, o en donde el cáncer es un cáncer de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago o testículo.
- 10 13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad con un componente inflamatorio es lupus, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria del intestino, en particular enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, una enfermedad cardiovascular, diabetes, en particular diabetes tipo 1 o tipo 2, síndrome metabólico (síndrome X), o una enfermedad de la piel, en particular psoriasis, acné, o dermatitis atópica.
- 15 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en donde el uso es para el tratamiento de la diabetes y de una o más complicaciones asociadas con la diabetes, en particular en donde las complicaciones se seleccionan de obesidad, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, neuropatía, mionecrosis, retinopatía y síndrome metabólico (síndrome X).
- 15 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad cardiovascular es aterosclerosis, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca congénita, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad de las válvulas, enfermedad arterial coronaria, endocarditis, o infarto de miocardio.
- 20 16. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (EM), en particular EM progresiva primaria, progresiva secundaria recidivante-remitente, o progresiva recidivante, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica.
- 25 17. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde (i) la RKD se produce a partir de una agresión tóxica, en particular en donde la agresión tóxica se produce a partir de un agente de imaginaria o un fármaco tal como un quimioterapéutico, (ii) la RKD se produce a partir de daño por isquemia/reperfusión, diabetes, hipertensión, o una enfermedad autoinmune, (iii) la RKD es una RKD crónica o aguda, o (iv) el sujeto que padece la RKD ha sido sometido o está siendo sometido a diálisis o un trasplante de riñón.

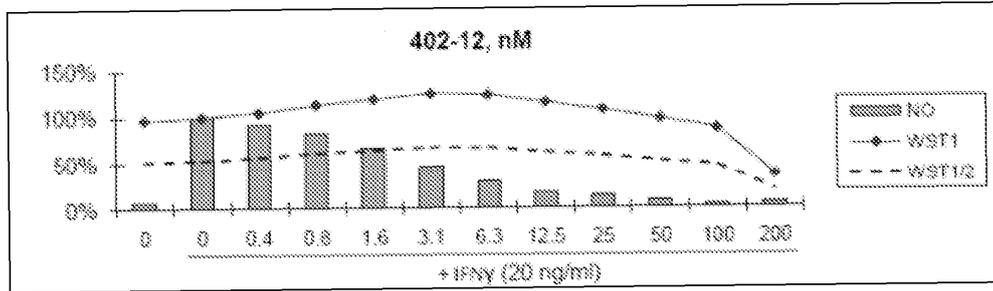


FIG. 1

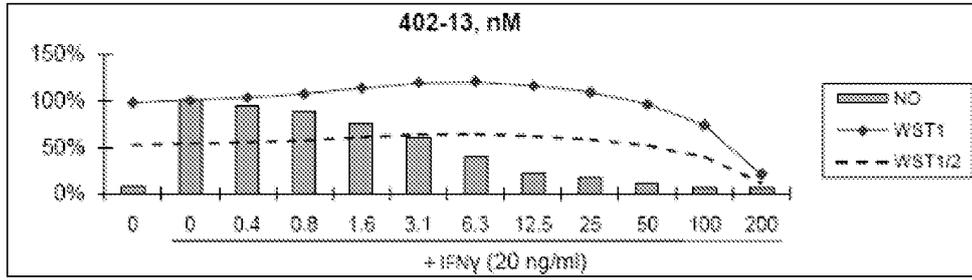


FIG. 2

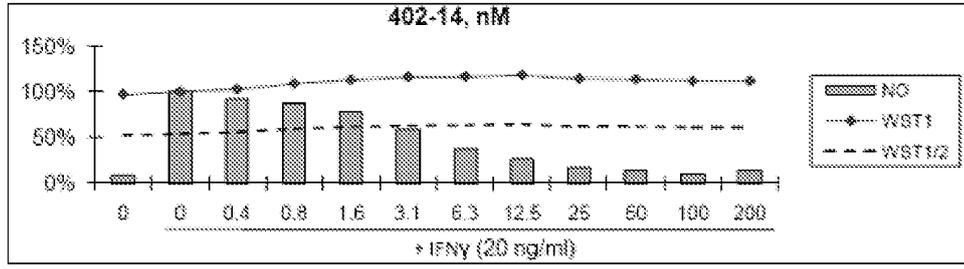


FIG. 3

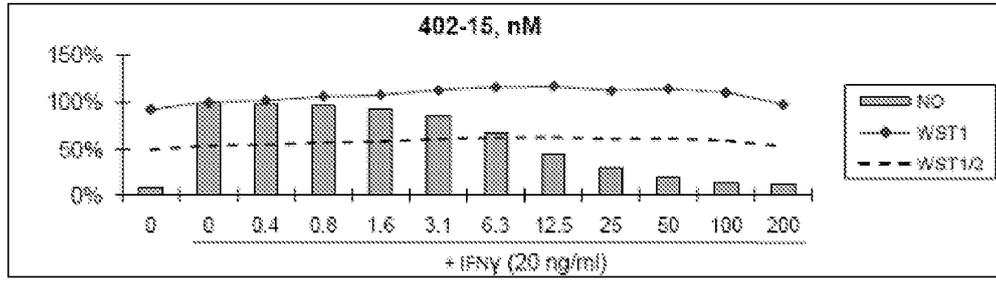


FIG. 4

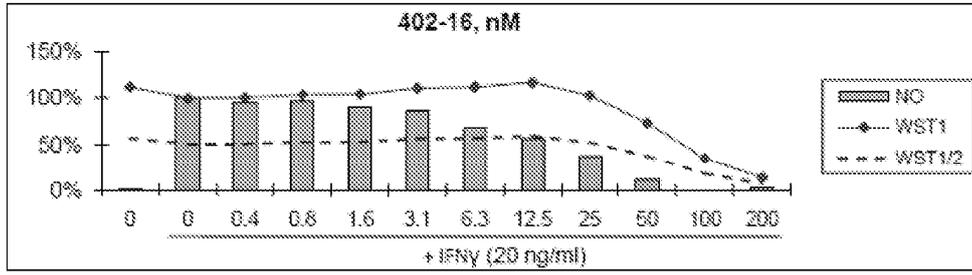


FIG. 5

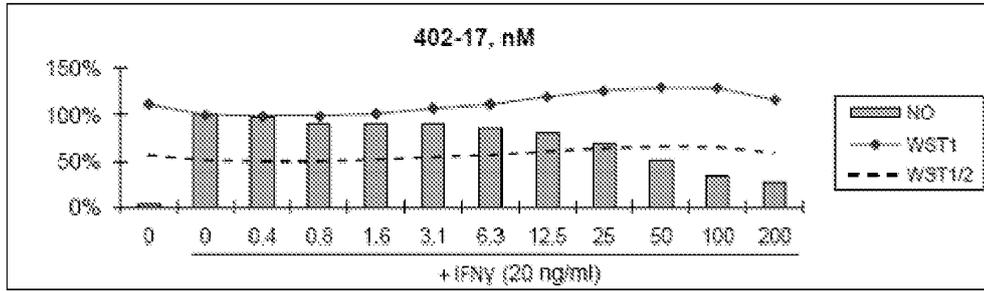


FIG. 6

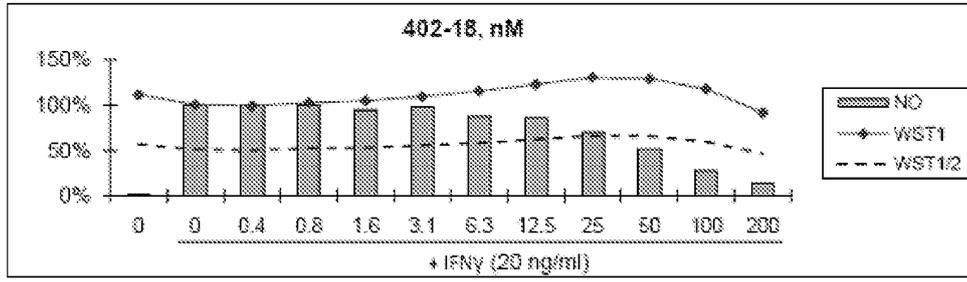


FIG. 7

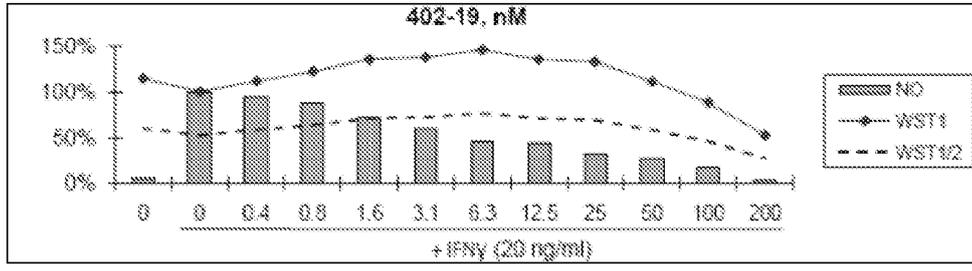


FIG. 8

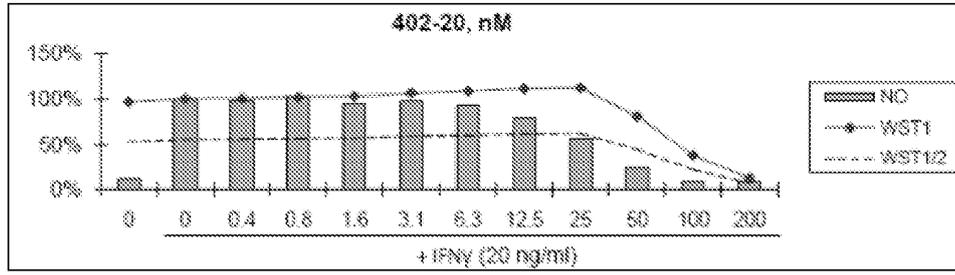


FIG. 9

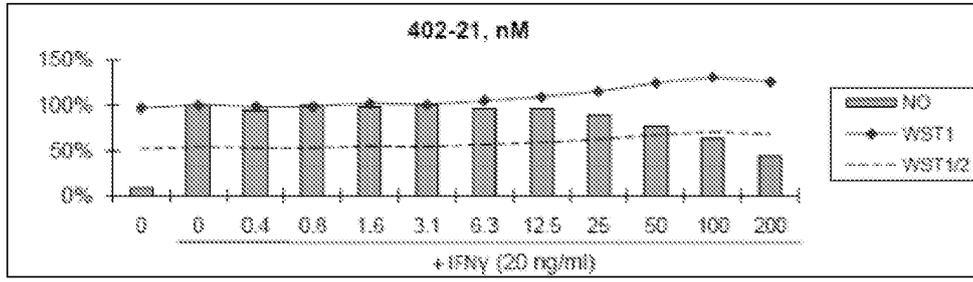


FIG. 10

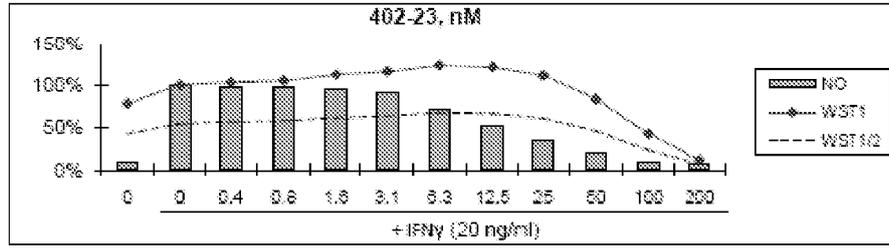


FIG. 11

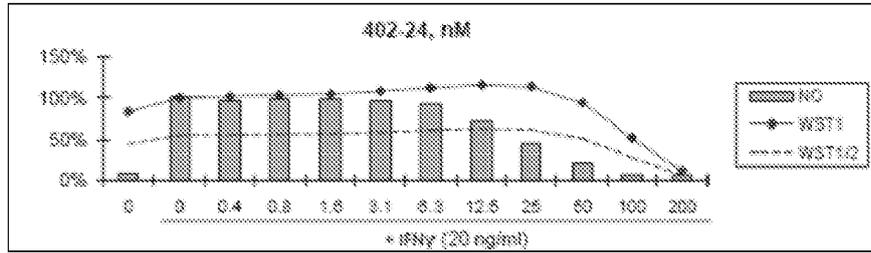


FIG. 12

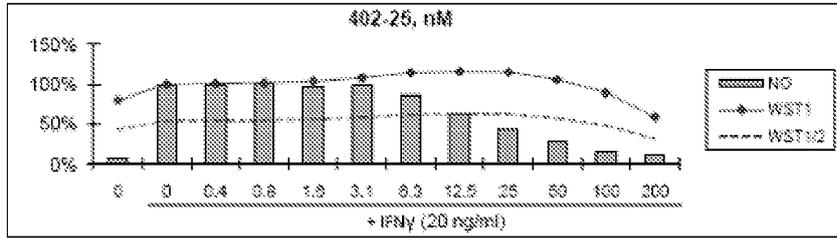


FIG. 13

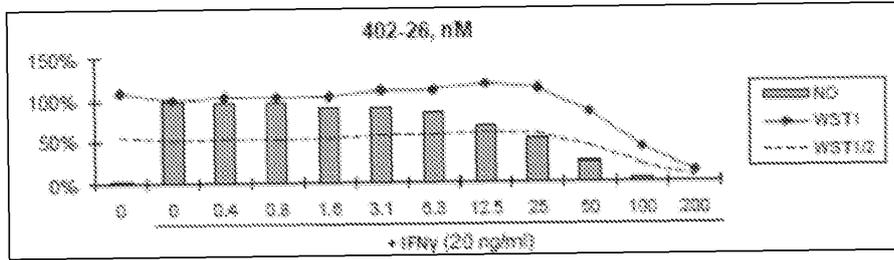


FIG. 14

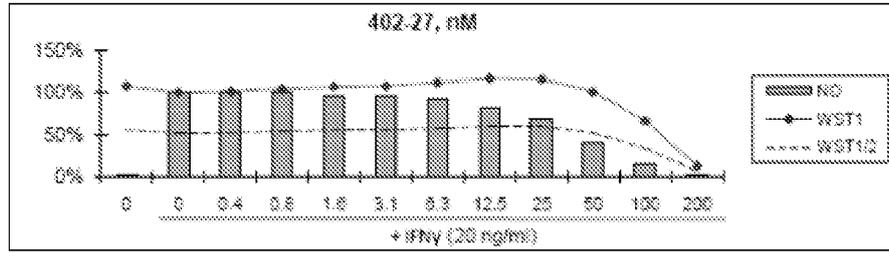


FIG. 15

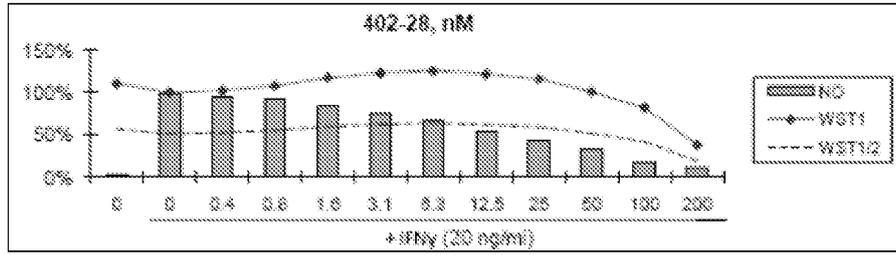


FIG. 16

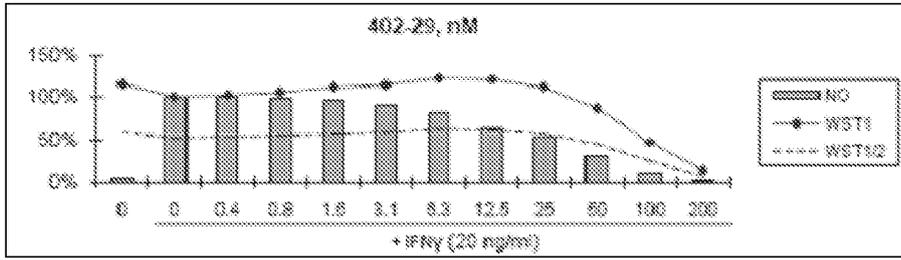


FIG. 17

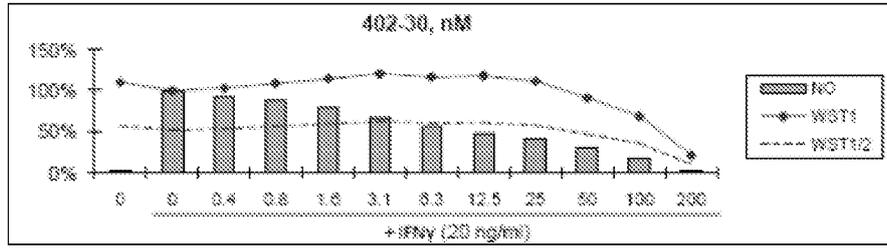


FIG. 18

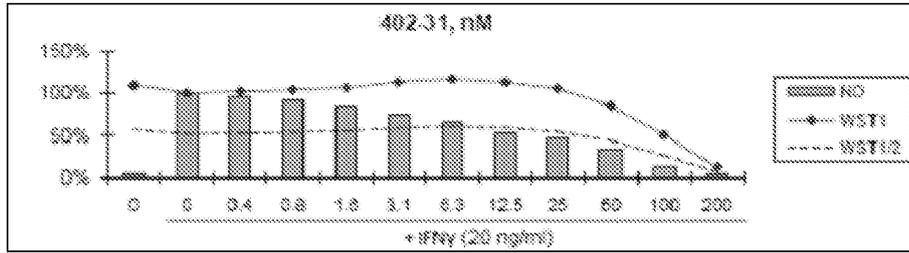


FIG. 19

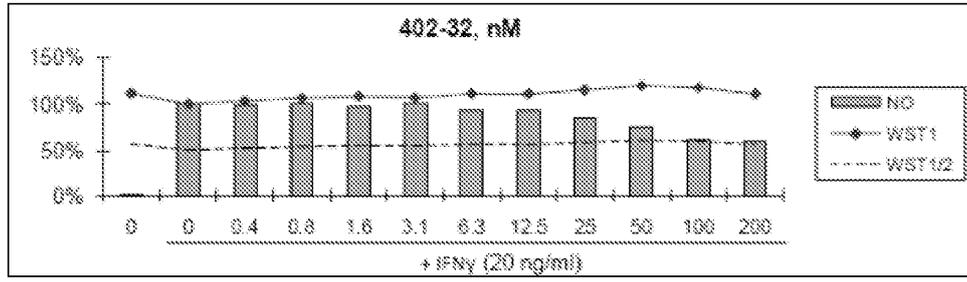


FIG. 20

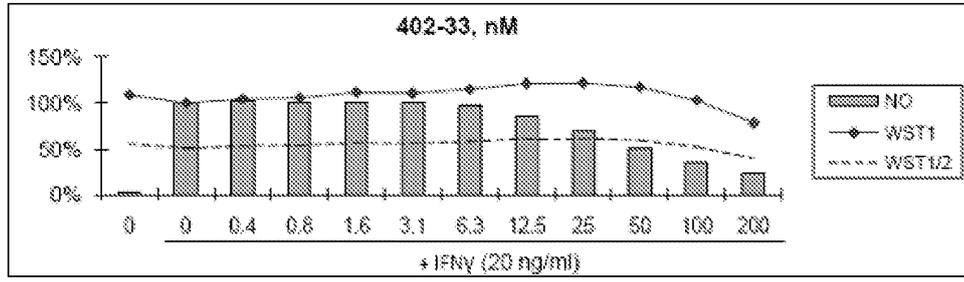


FIG. 21

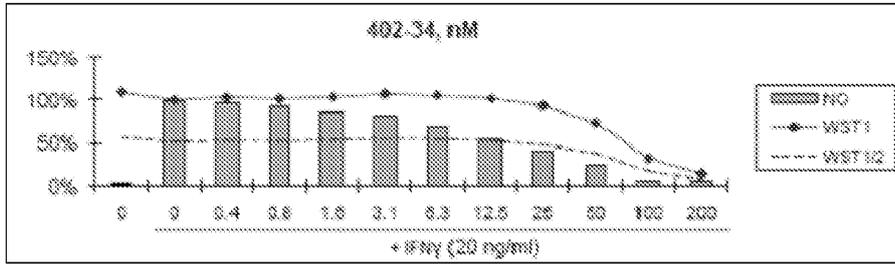


FIG. 22

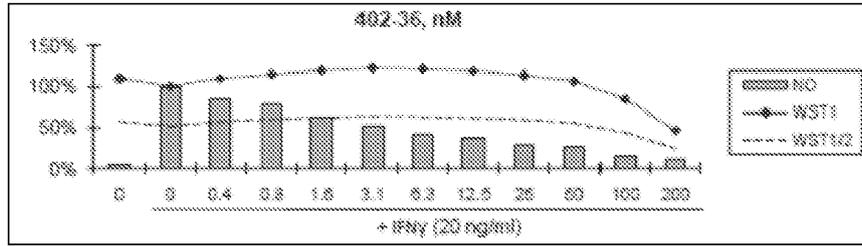


FIG. 23

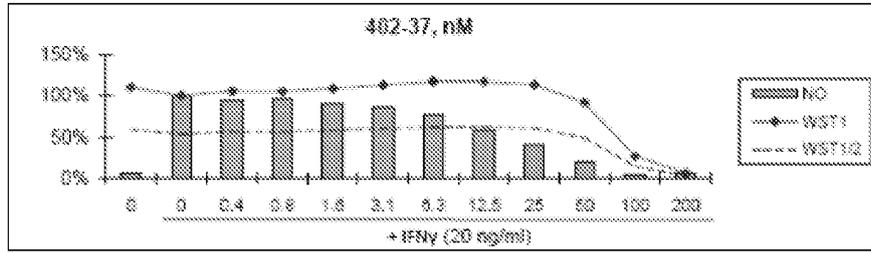


FIG. 24

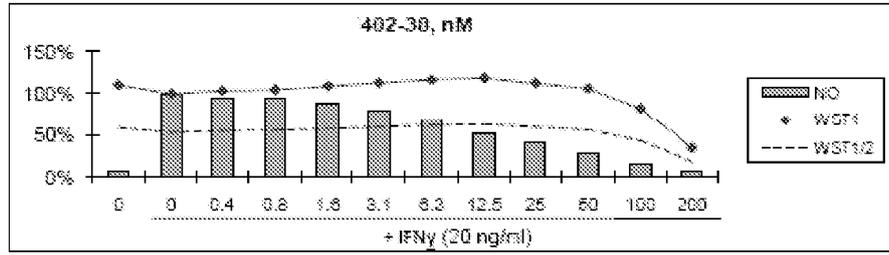


FIG. 25

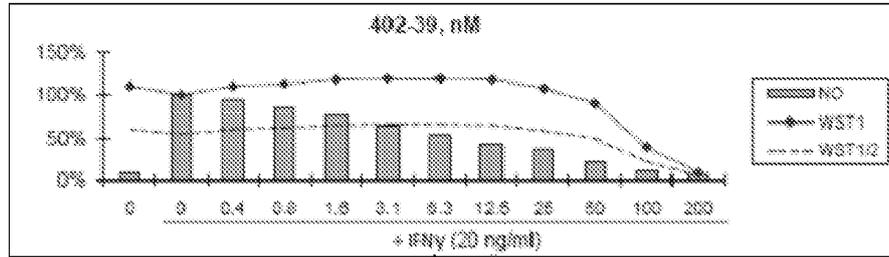


FIG. 26

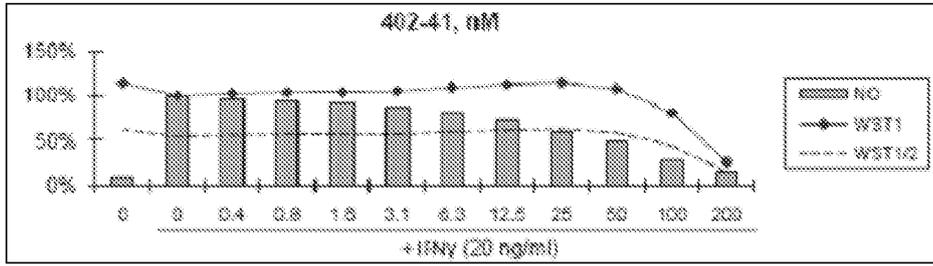


FIG. 27

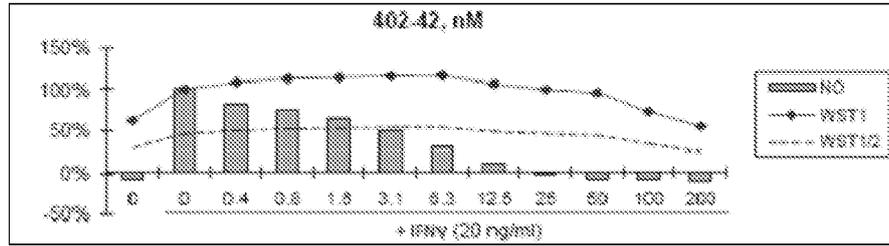


FIG. 28

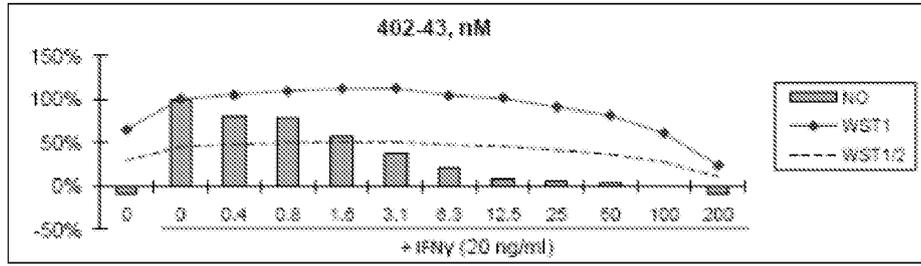


FIG. 29

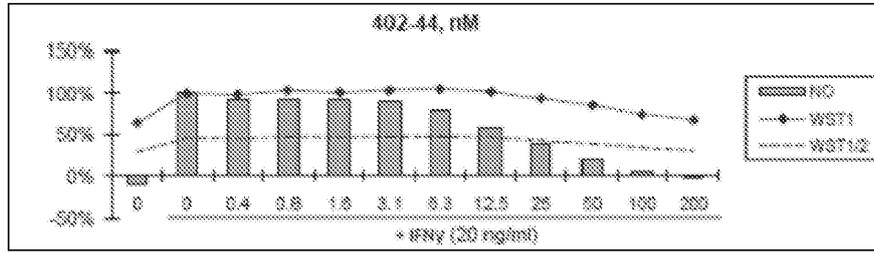


FIG. 30

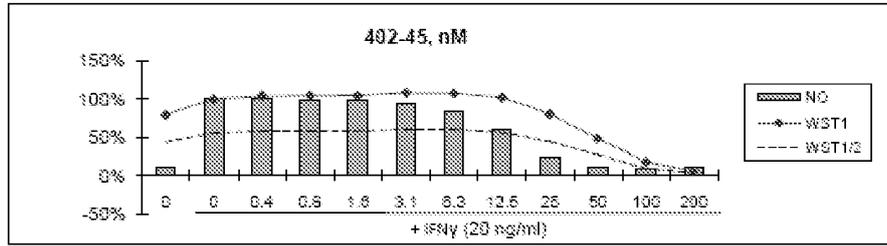


FIG. 31

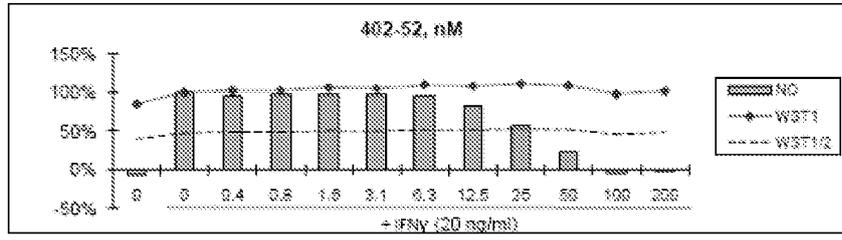


FIG. 32

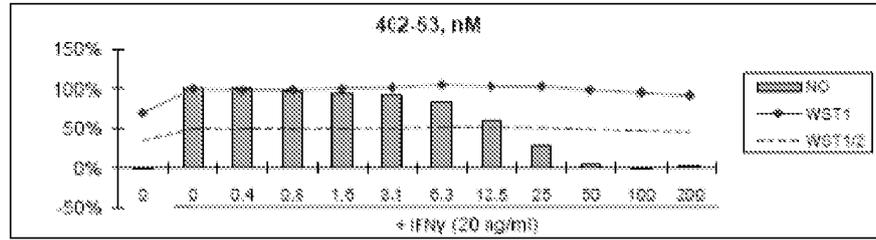


FIG. 33

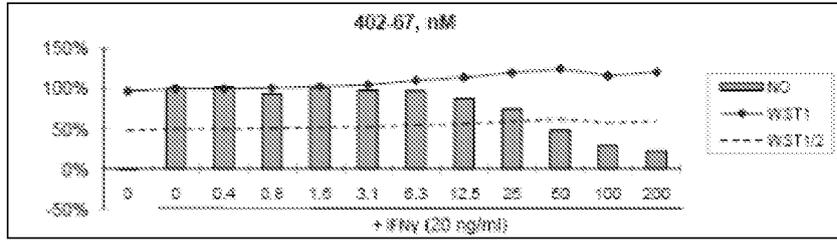


FIG. 34

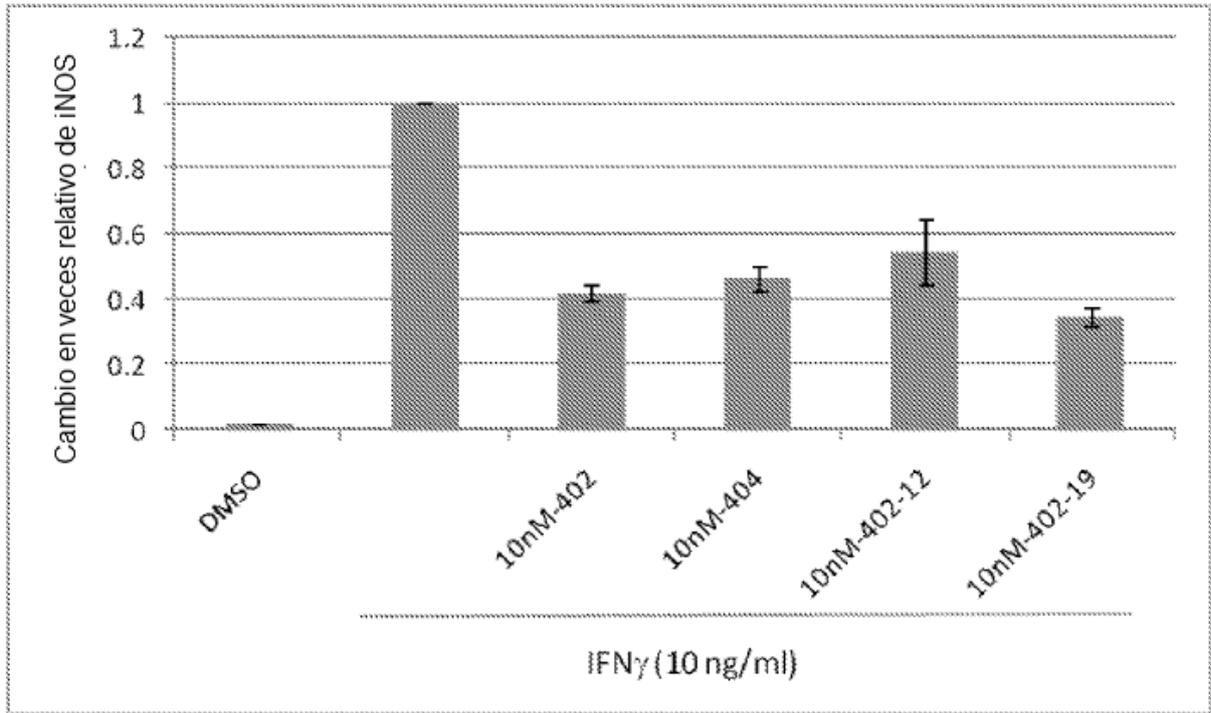


FIG. 35

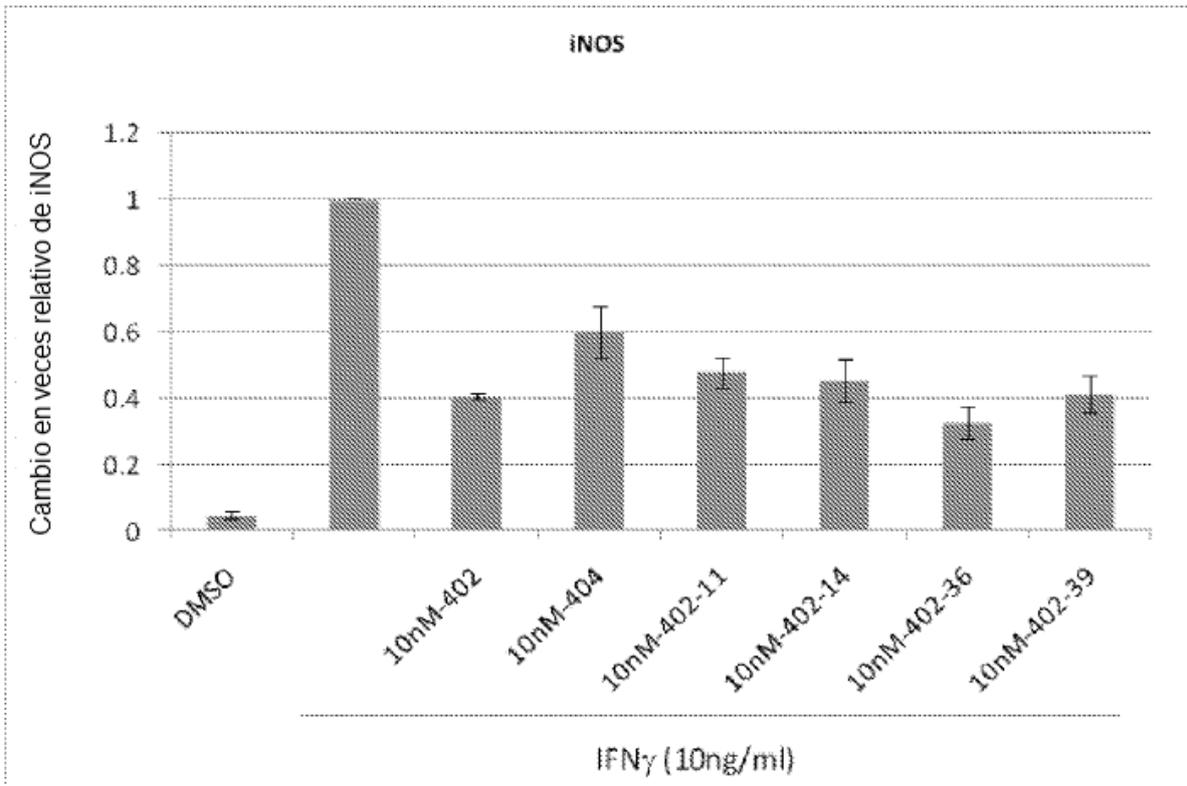


FIG. 36

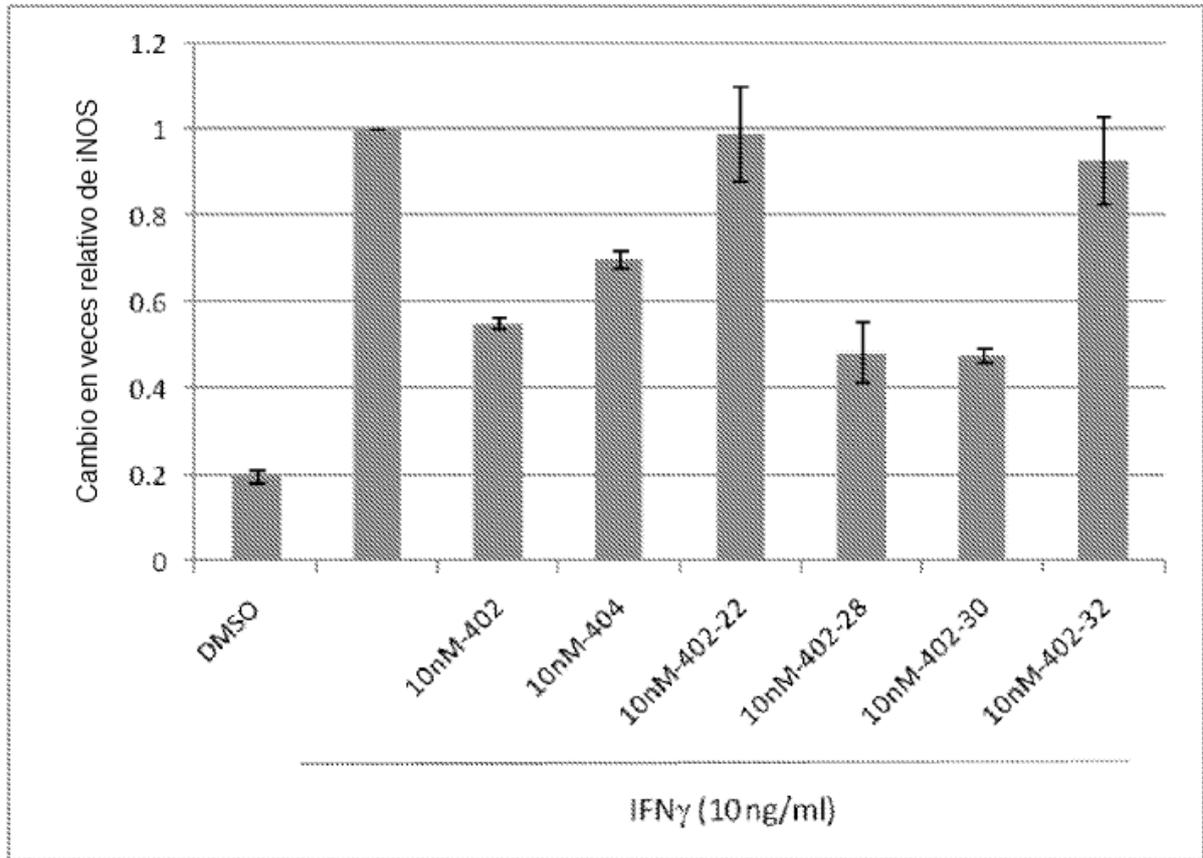


FIG. 37

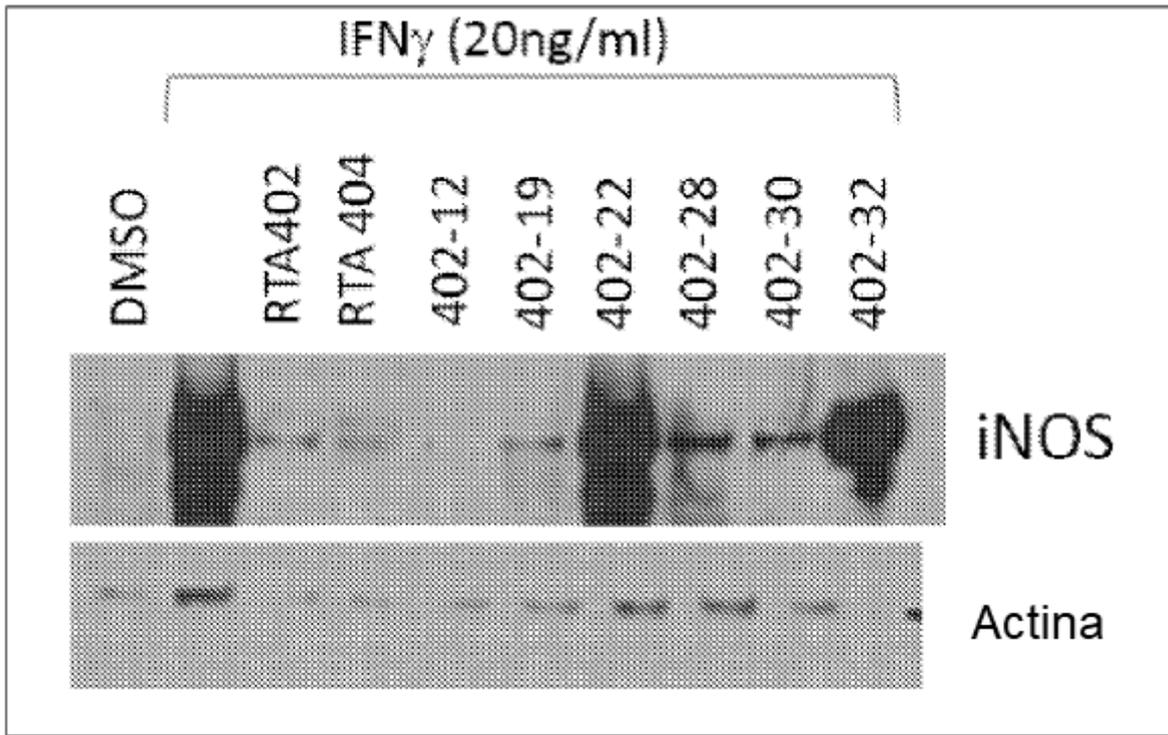


FIG. 38

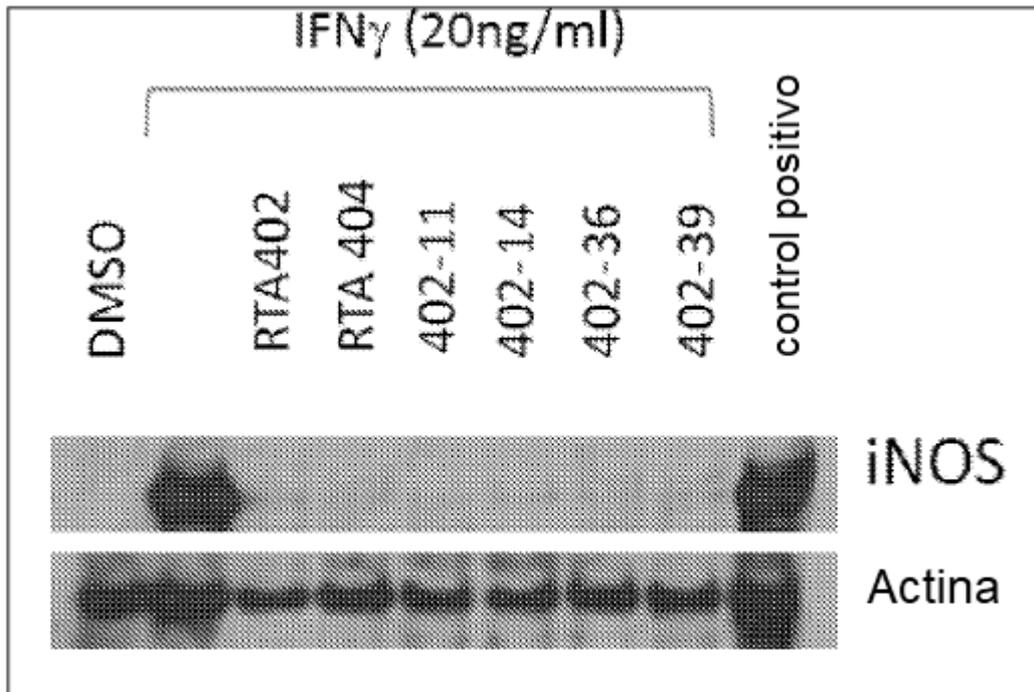


FIG. 39

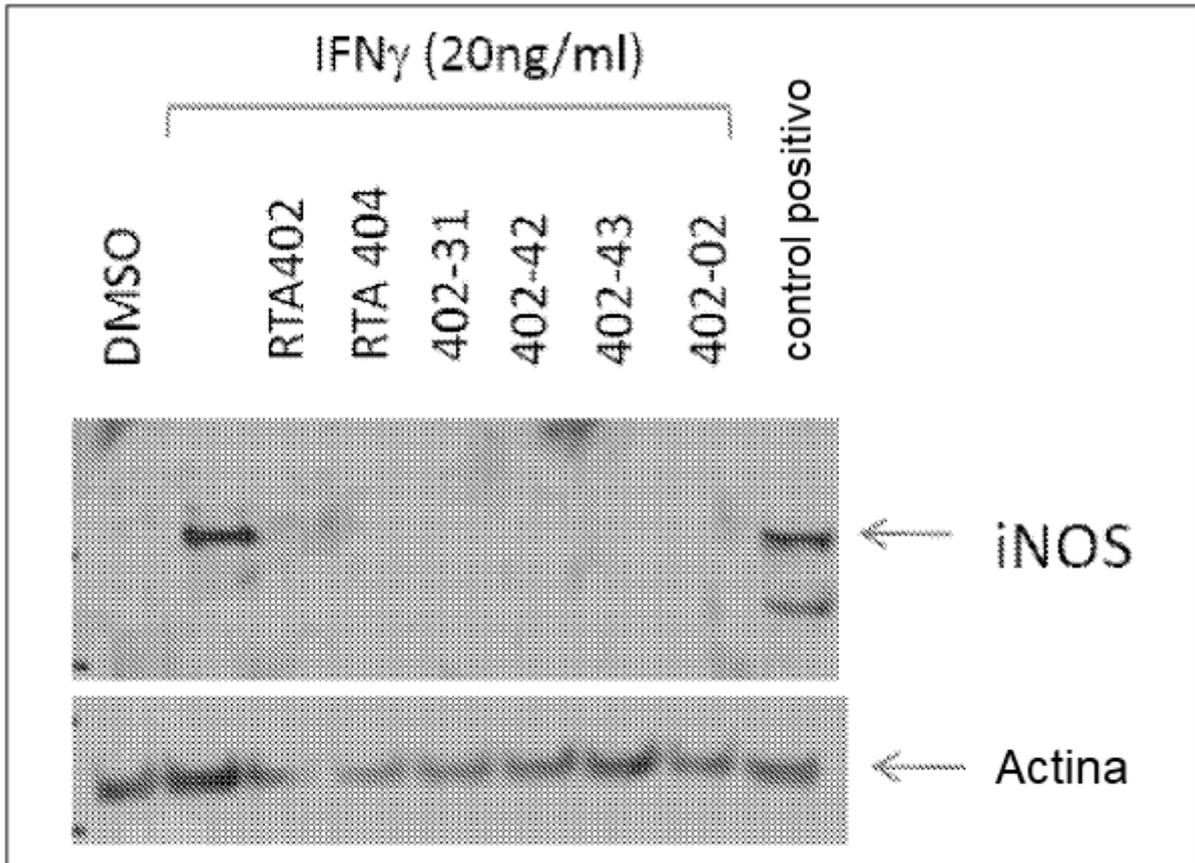


FIG. 40

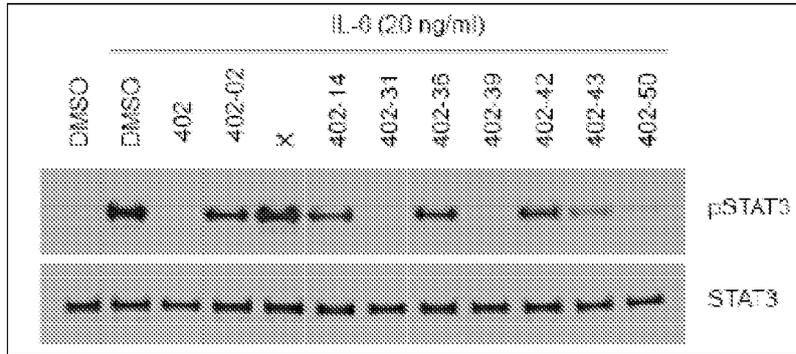


FIG. 41

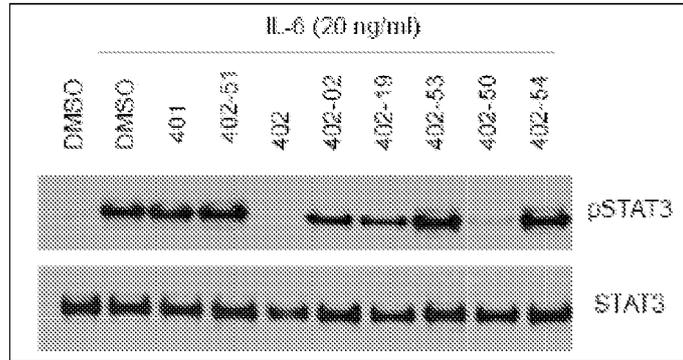
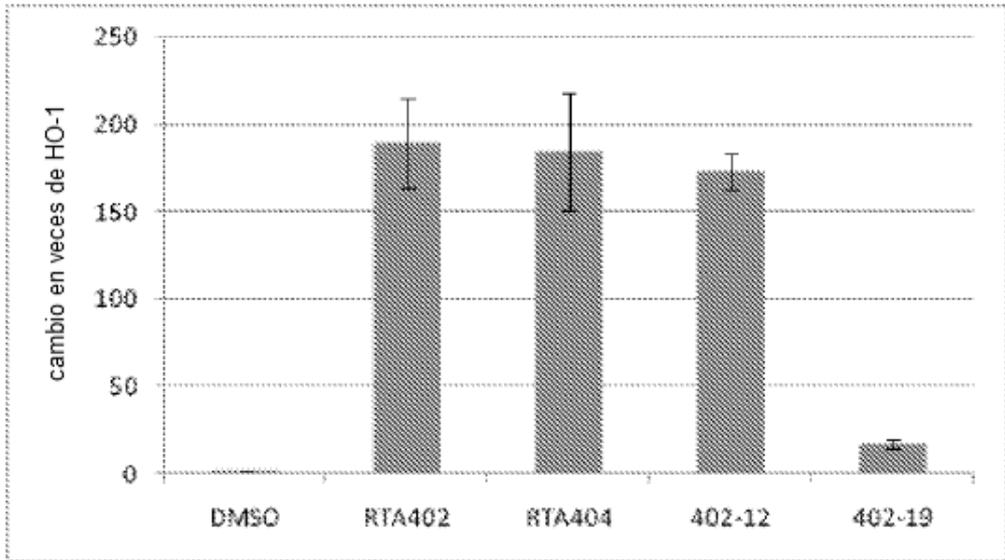
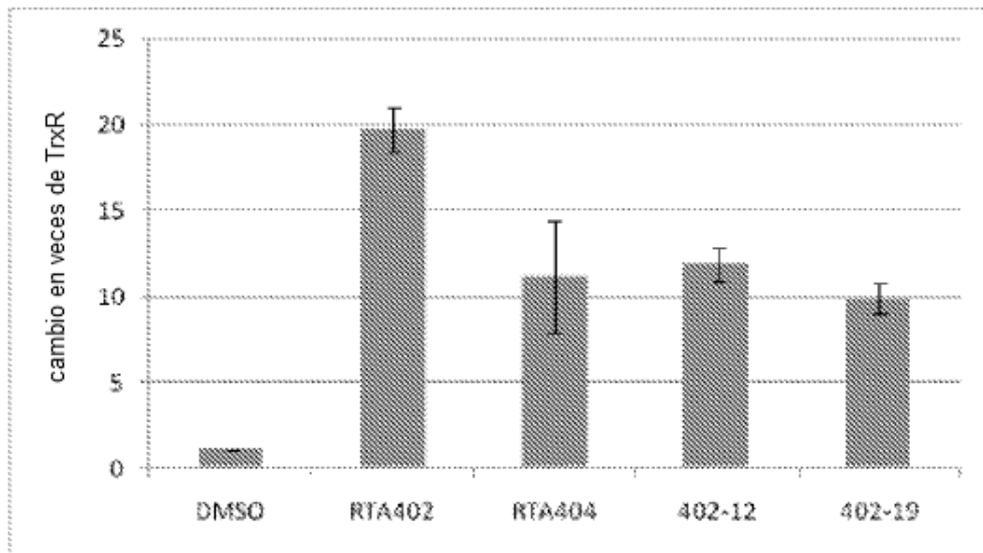


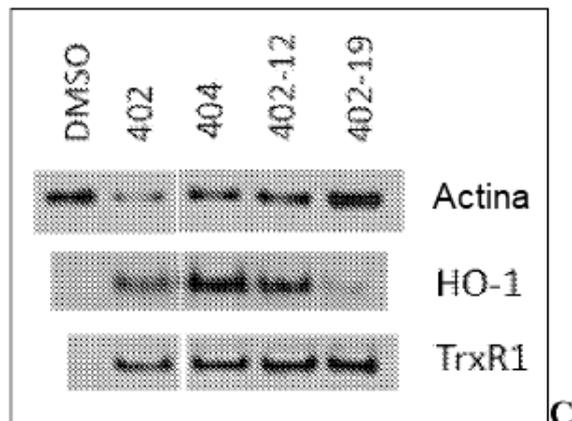
FIG. 42



A

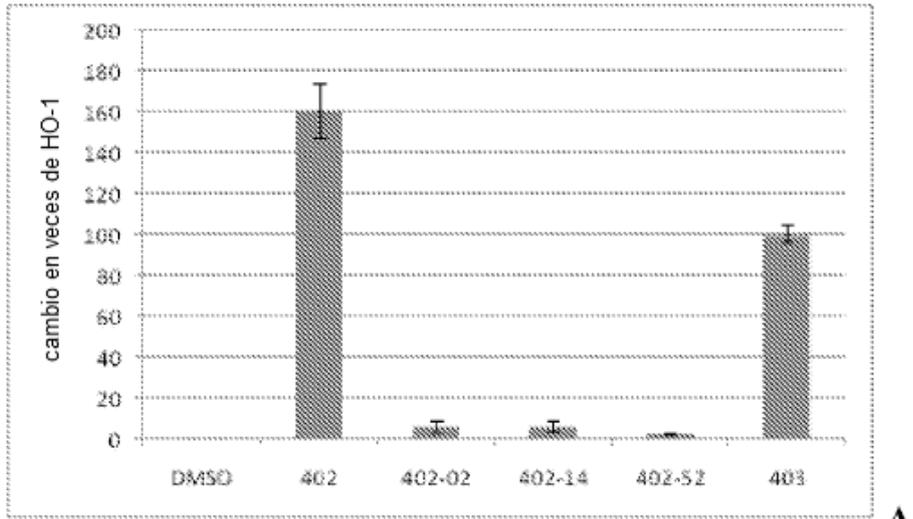


B

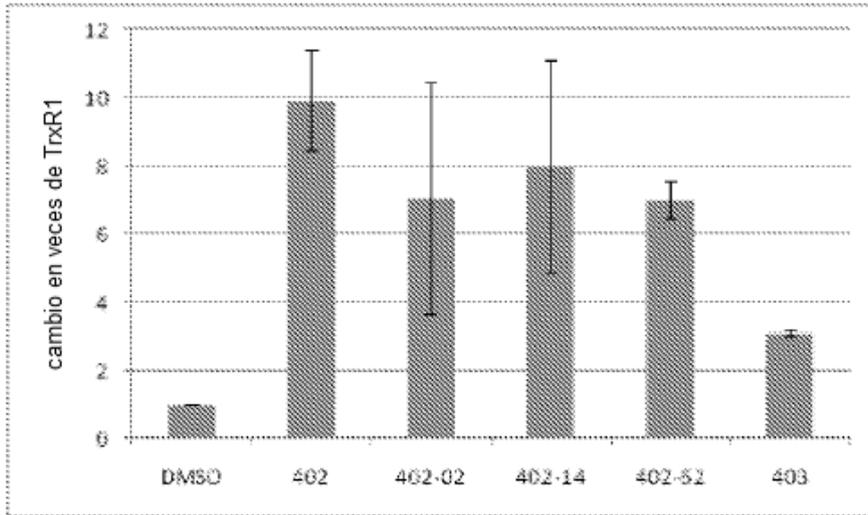


C

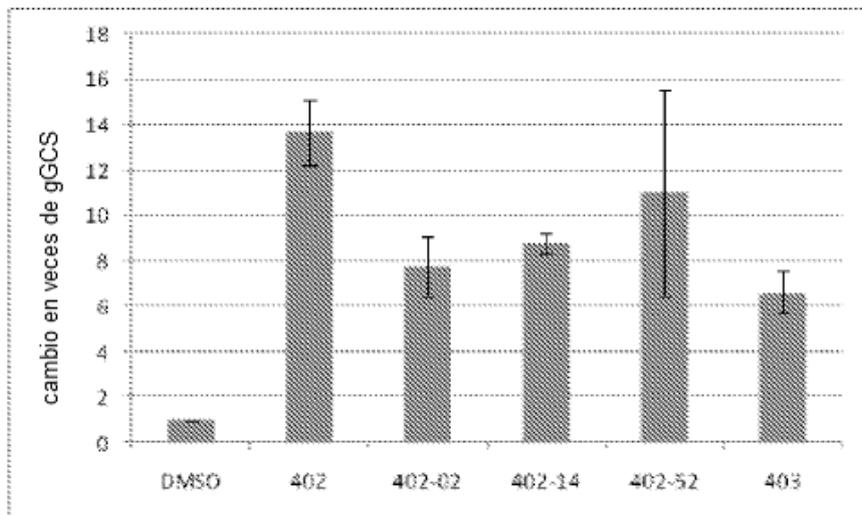
FIGS. 43A-C



A



B



C

FIGS. 44A-C

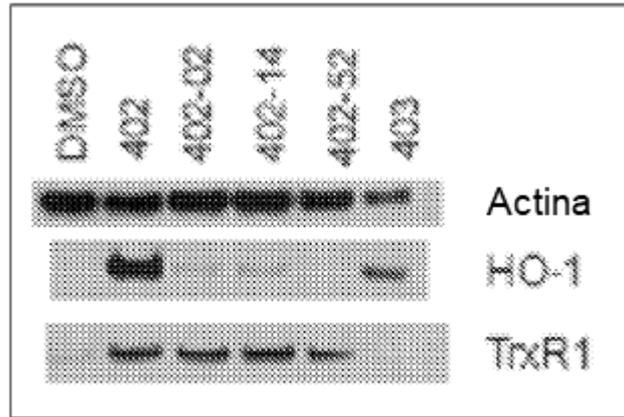
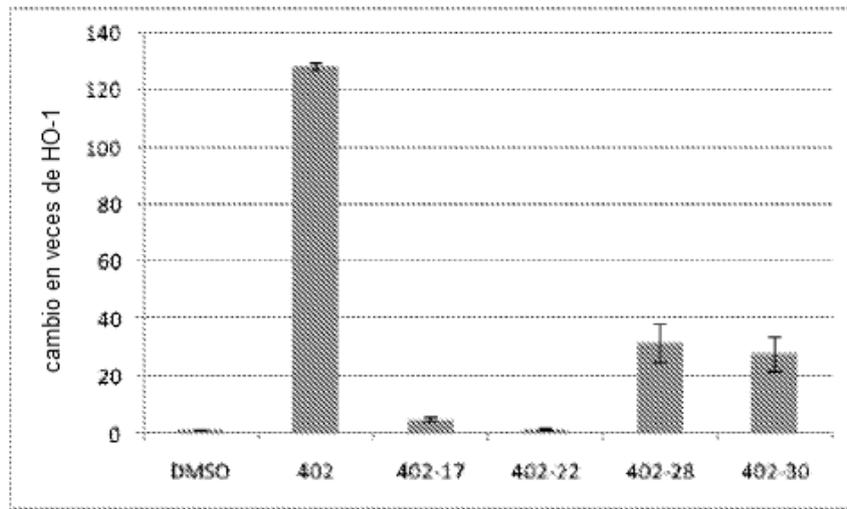
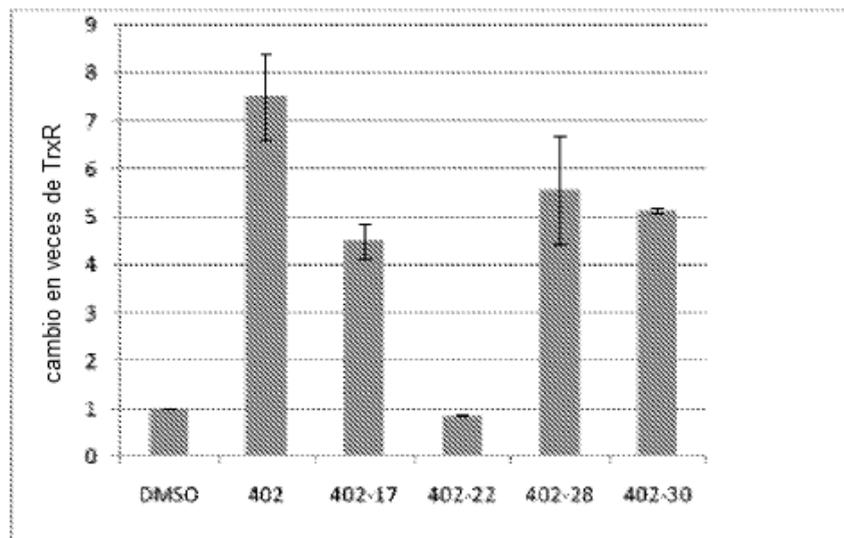


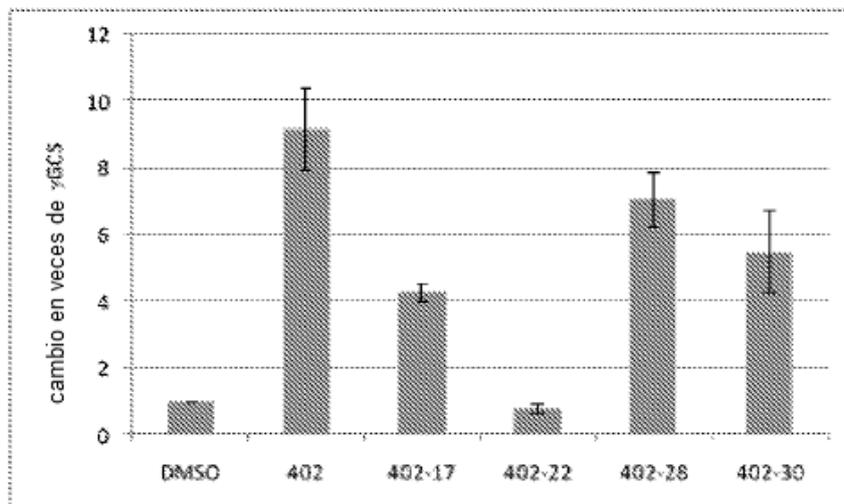
FIG. 44D



A

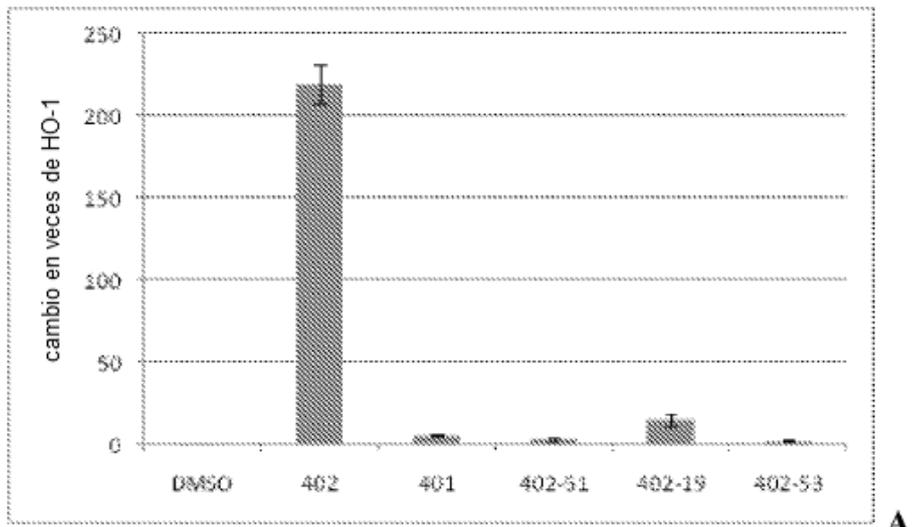


B

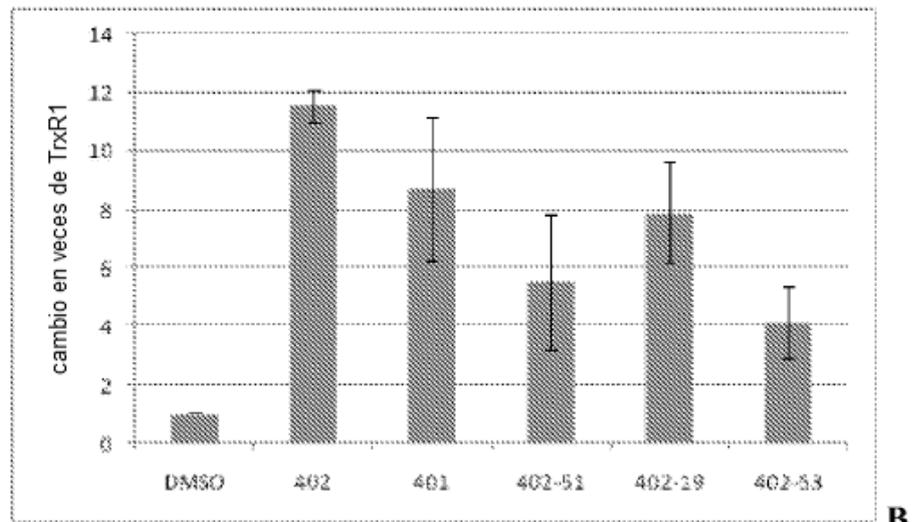


C

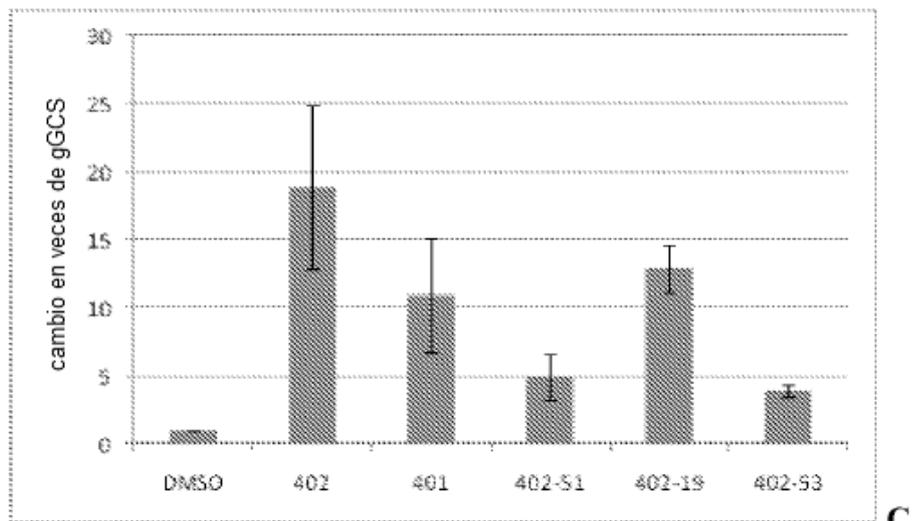
FIGS. 45A-C



A



B



C

FIGS. 46A-C

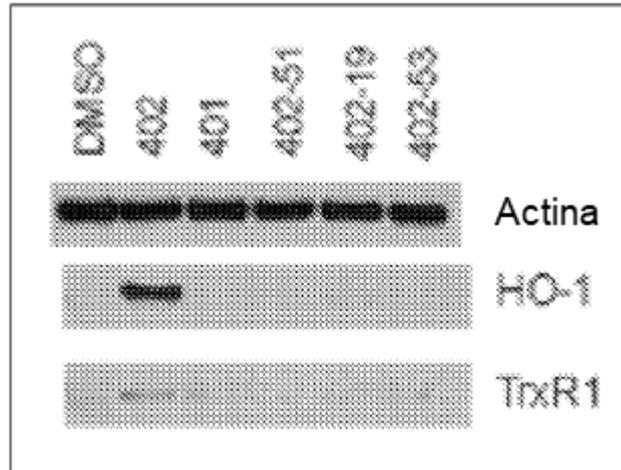
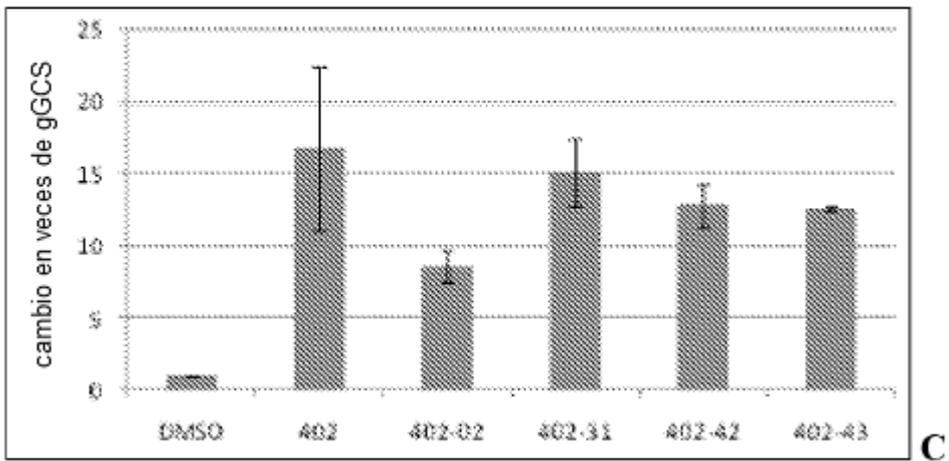
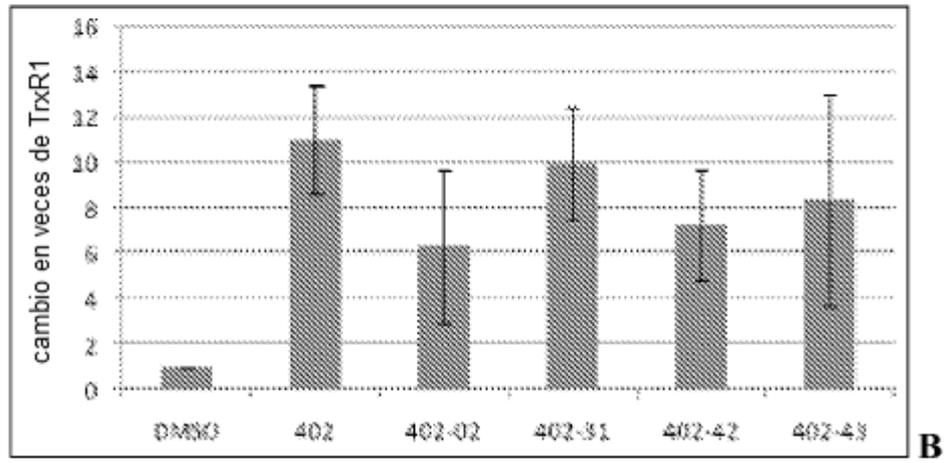
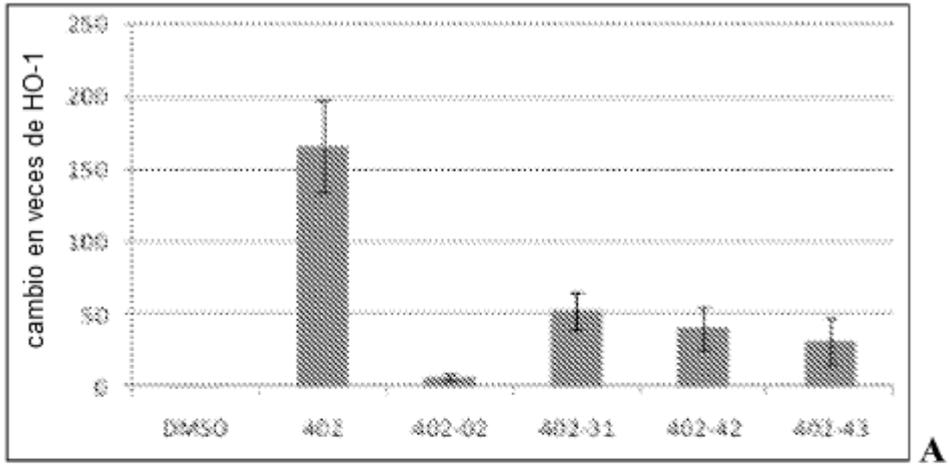


FIG. 46D



FIGS. 47A-C

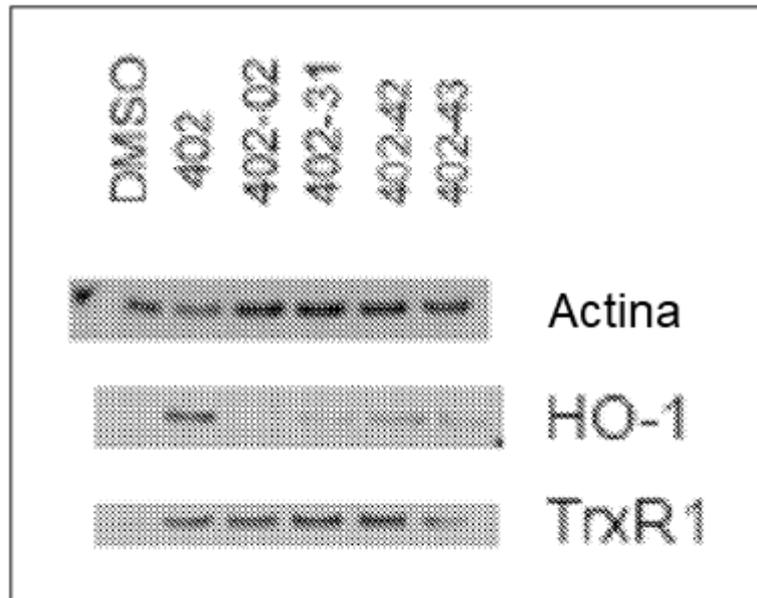


FIG. 47D

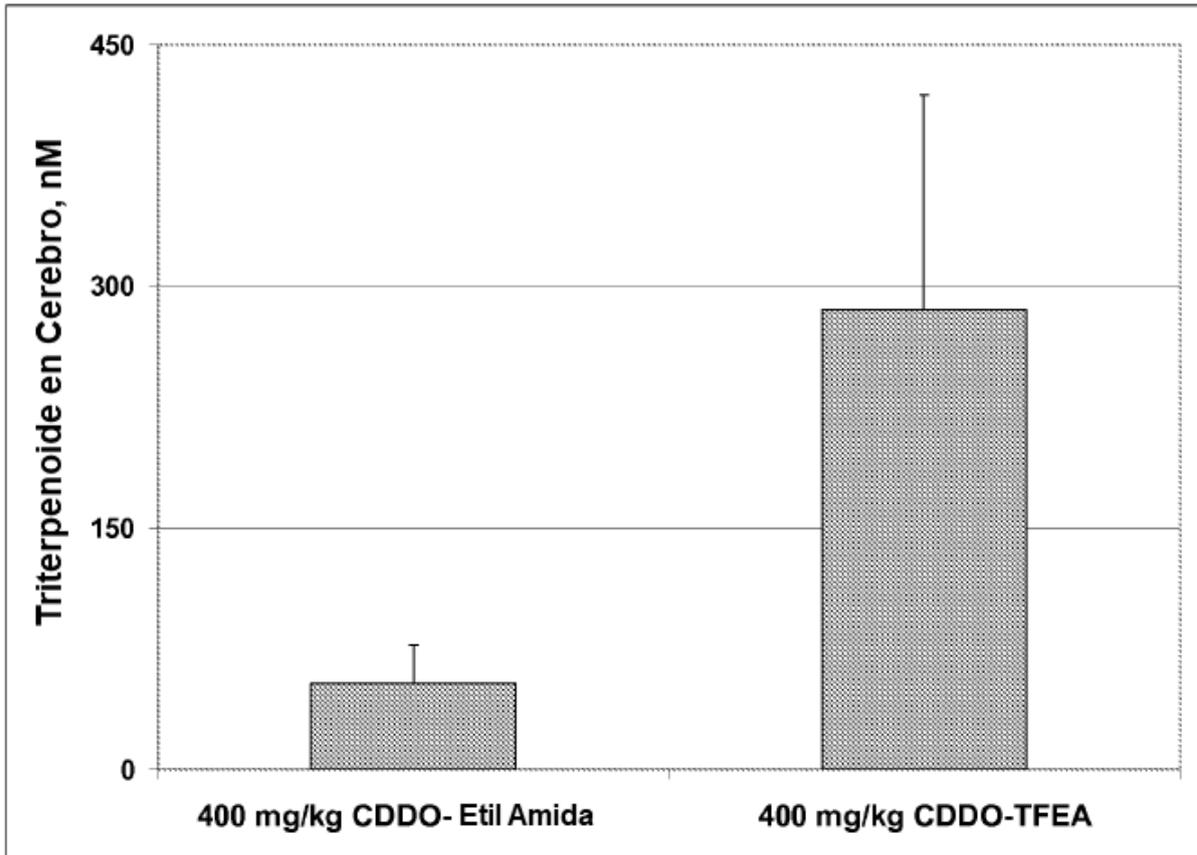


FIG. 48

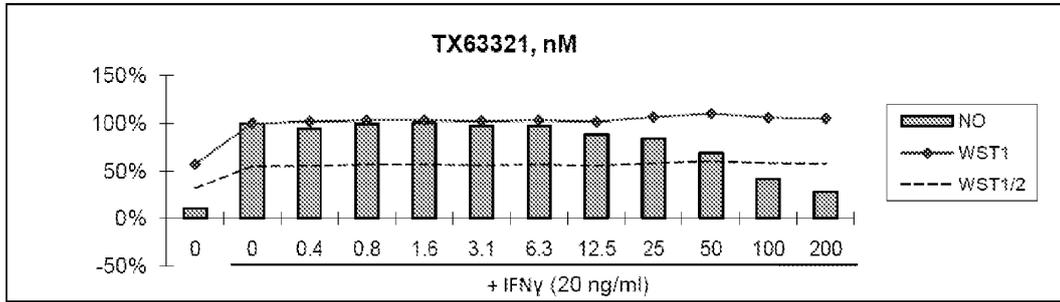


FIG. 49

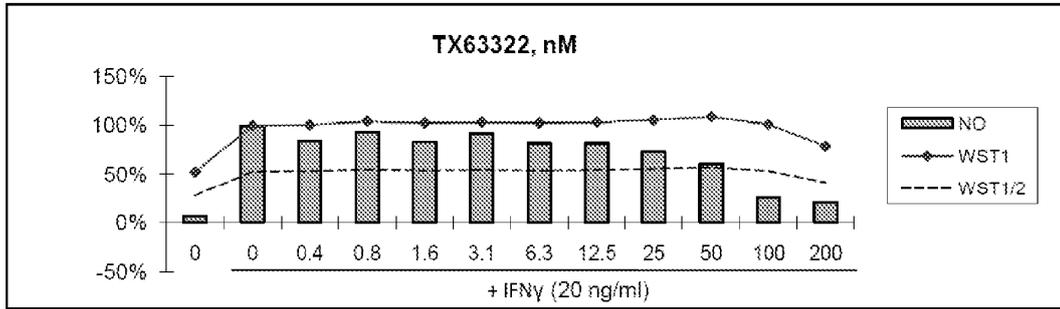


FIG. 50

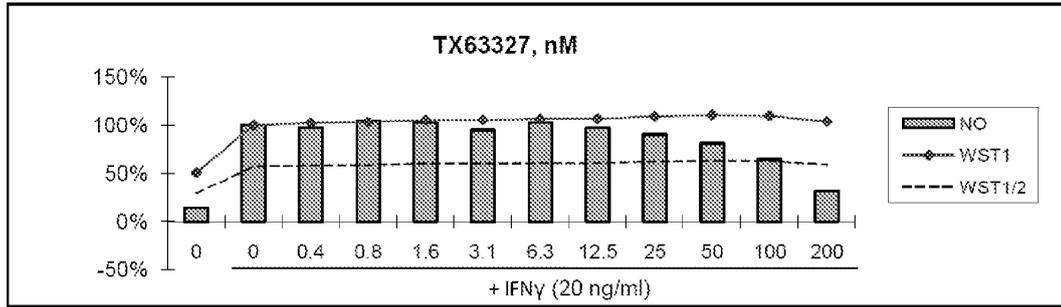


FIG. 51

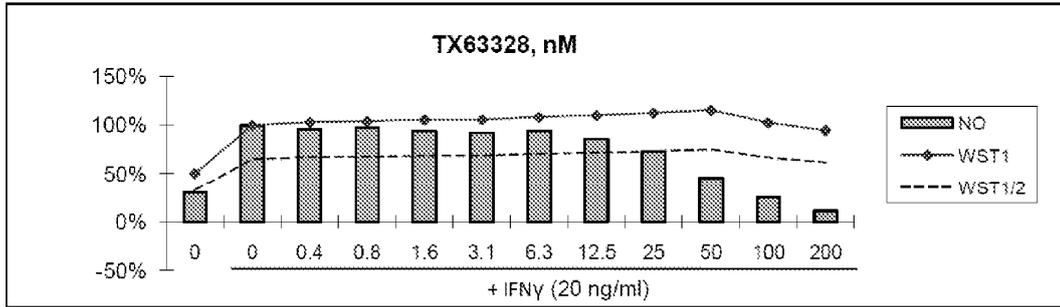


FIG. 52