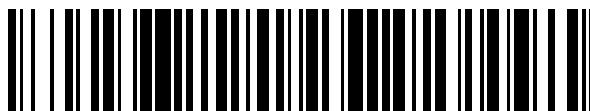


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/69** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 13179945 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2719388**

54 Título: **Moléculas pequeñas que contienen boro como agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

**16.02.2006 US 774532 P**

**29.08.2006 US 823888 P**

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

**24.10.2019**

73 Titular/es:

**ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**235 East 42nd Street**

**New York, NY 10017-5703, US**

72 Inventor/es:

**BAKER, STEPHEN, J;**

**SANDERS, VIRGINIA;**

**AKAMA, TSUTOMU;**

**BELLINGER-KAWAHARA, CAROLYN;**

**FREUND, YVONNE;**

**MAPLES, KIRK, R;**

**PLATTNER, JACOB, J;**

**ZHANG, YONG-KANG;**

**ZHOU, HUCHEN y**

**HERNANDEZ, VINCENT, S**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 728 455 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

Moléculas pequeñas que contienen boro como agentes antiinflamatorios.

### Antecedentes de la invención

5 La inflamación irregular es un componente importante de una amplia gama de enfermedades humanas. Las personas que sufren trastornos degenerativos a menudo exhiben niveles excesivos de reguladores proinflamatorios en su sangre. Un tipo de tales reguladores proinflamatorios son las citoquinas que incluyen IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL -23, TNF- $\alpha$ , LT, LIF, oncostatina e IFN $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

10 Una lista no limitativa de problemas médicos comunes que son causados directamente por citoquinas inflamatorias incluye: artritis donde las citoquinas inflamatorias pueden causar lesiones en la membrana sinovial y destrucción del cartílago articular y el hueso; insuficiencia renal donde las citoquinas inflamatorias restringen la circulación y dañan las nefronas; lupus donde las citoquinas inflamatorias exacerbaban la deposición y el daño del complejo inmune; asma donde las citoquinas inflamatorias cierran la vía aérea; psoriasis donde las citoquinas inflamatorias inducen dermatitis; pancreatitis donde las citoquinas inflamatorias inducen lesión de células pancreáticas; alergia donde las citoquinas inflamatorias inducen vasopermeabilidad y congestión; fibrosis donde las citoquinas inflamatorias atacan tejido  
15 traumatizado; complicaciones quirúrgicas donde las citoquinas inflamatorias impiden la curación; anemia donde las citoquinas inflamatorias atacan la producción de eritropoyetina; y fibromialgia donde las citoquinas inflamatorias están elevadas en pacientes con fibromialgia.

Otras enfermedades asociadas con la inflamación crónica incluyen el cáncer; ataque al corazón donde la inflamación crónica contribuye a la aterosclerosis coronaria; enfermedad de Alzheimer donde la inflamación crónica destruye las  
20 células del cerebro; insuficiencia cardíaca congestiva donde la inflamación crónica causa pérdida de músculo cardíaco; accidente cerebrovascular donde la inflamación crónica promueve eventos tromboembólicos; y estenosis de la válvula aórtica donde la inflamación crónica daña las válvulas cardíacas. La arteriosclerosis, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la infección, la enfermedad inflamatoria intestinal, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, así como la esclerosis múltiple (una enfermedad autoinmune relacionada con la inflamación típica) también están  
25 relacionadas con la inflamación (Bebo, B. F., Jr., J Neurosci Res, 45: 340-348, (1996); Mennicken, F., Trends Pharmacol Sci, 20: 73-78, (1999); Watanabe, T, Int J Cardiol, 66 Suppl 1: S45-53; discussion S55, (1998); Sullivan, G. W., J Leukoc Biol, 67: 591-602, (2000); Franceschi, C., Ann N Y Acad Sci, 908: 244-254, (2000); Rogers, J, Ann N Y Acad Sci, 924: 132-135, (2000); Li, Y. J., Hum Mol Genet, 12: 3259-3267, (2003); Maccarrone, M., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 1: 53-63, (2002); Lindsberg, P. J., Stroke, 34: 2518-2532, (2003); DeGraba, T. J., Adv Neurol, 92: 29-42, (2003); . Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 125-130, (2003); von der Thusen, J. H., Pharmacol Rev, 55: 133-166, (2003); Schmidt, M. I., Clin Chem Lab Med, 41: 1120-1130, (2003); Virdis, A., Curr Opin Nephrol Hypertens, 12: 181-187, (2003); Tracy, R. P., Int J Clin Pract, Suppl 10-17, (2003); Haugeberg, G., Curr Opin Rheumatol, 15: 469-475, (2003); Tanaka, Y., J Bone Miner Metab, 21: 61-66, (2003); Williams, J. D., Clin Exp Dermatol, 27: 585-590, (2002)). Algunas enfermedades en etapas avanzadas pueden ser potencialmente mortales. Existen varias  
35 metodologías disponibles para el tratamiento de tales enfermedades inflamatorias; Los resultados, sin embargo, son generalmente insatisfactorios, como lo demuestra la falta de eficacia y los efectos secundarios relacionados con el fármaco asociados con ellos.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

40 La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) comprende la enfermedad de Crohn (CE) y la colitis ulcerosa (UC), que son enfermedades crónicas idiopáticas que ocurren con mayor frecuencia en muchas partes del mundo. En los Estados Unidos, más de 600 000 personas son afectadas cada año. La IBD puede incluir intestino delgado, intestino grueso o ambos. La CE puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero con mayor frecuencia afecta al intestino delgado distal y al colon. O bien preserva el recto, o causa inflamación o infección con drenaje alrededor del recto. La UC generalmente causa úlceras en la parte inferior del intestino grueso, a menudo comenzando en el recto.  
45 Los síntomas varían, pero pueden incluir diarrea, fiebre y dolor. Los pacientes con UC prolongada tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon. Actualmente no hay un tratamiento satisfactorio, ya que la causa de la IBD sigue sin estar clara, aunque se han propuesto mecanismos infecciosos e inmunológicos. Los tratamientos para la IBD tienen como objetivo controlar los síntomas inflamatorios, utilizando convencionalmente corticosteroides, aminosalicilatos y agentes inmunosupresores estándar como la azatioprina (6-mercaptopurina), el metotrexato y la ciclosporina. De  
50 estos, los únicos tratamientos que modifican la enfermedad son los agentes inmunosupresores azatioprina y metotrexato, los cuales tienen un inicio de acción lento y una eficacia moderada. La terapia a largo plazo puede causar daño hepático (fibrosis o cirrosis) y supresión de la médula ósea. También los pacientes a menudo se vuelven refractarios a dicho tratamiento. Otros regímenes terapéuticos simplemente tratan los síntomas (Rutgeerts, P. A, J Gastroenterol Hepatol, 17 Suppl: S176-185 (2002); Rutgeerts, P., Aliment Pharmacol Ther, 17: 185-192 (2003)).

### 55 Psoriasis

La psoriasis es una de las enfermedades crónicas de la piel mediadas por el sistema inmunitario más común que se presenta en diferentes formas y niveles de gravedad variados, y afecta a aproximadamente el 2% de la población o más de 4,5 millones de personas en los Estados Unidos, de los cuales se considera que 1,5 millones tienen forma

moderada a severa de la enfermedad. Del diez al treinta por ciento de los pacientes con psoriasis también desarrollan una forma de artritis, la artritis psoriásica, que daña el hueso y el tejido conectivo alrededor de las articulaciones. La psoriasis aparece como parches de piel roja elevada cubierta por una acumulación de escamas blancas. También puede tener una apariencia de grano (psoriasis pustular) o quemada (eritodérmica). La psoriasis también puede causar picazón y ardor intensos. Los pacientes sufren tanto psicológica como físicamente. Actualmente hay varias modalidades disponibles para el tratamiento de la psoriasis, incluido el tratamiento tópico, la fototerapia y las aplicaciones sistémicas. Sin embargo, generalmente se considera que son solo supresores de la enfermedad y modificadores de la enfermedad; ninguno de ellos es curativo. Además, muchos tratamientos son cosméticamente indeseables, inconvenientes para el uso a largo plazo o asociados con una toxicidad significativa.

Con una mayor comprensión de las propiedades biológicas de la psoriasis en las últimas dos décadas, están disponibles terapias biológicas dirigidas a la actividad de los linfocitos T y las citoquinas responsables de la naturaleza inflamatoria de esta enfermedad. Actualmente, los medicamentos recetados para la psoriasis incluyen inhibidores de TNF- $\alpha$  utilizados inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), ENBREL® (etanercept), REMICADE® (infliximab) y HUMIRA® (adalimumab), y el inhibidor de células T AMEVIVE® (alefacept) de Biogen aprobó en 2002 y RAPTIVA® (efalizumab) de Genentech/Xoma aprobó en 2003 (Weinberg, JM, J Drugs Dermatol, 1: 303-310, (2002)). AMEVIVE ALEFACEPT® es una proteína de fusión de inmunoglobulina compuesta del primer dominio extracelular de LFA-3 humano fusionado a los dominios bisagra, C(H)2 y C(H)3 de la IgG humana (1). Inhibe la proliferación de células T a través de células NK (Cooper, J. C., Eur J Immunol, 33: 666-675, (2003)). RAPTIVA® también se conoce como anti-CD11a, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la molécula de adhesión de células T, antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1). La prevención de la unión de LFA-1 a su ligando (ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1) inhibe la activación y migración de los linfocitos, lo que resulta en una disminución de la infiltración de los linfocitos, lo que limita la cascada de eventos que eventualmente conducen a los signos y síntomas de la psoriasis (Cather, JC, Expert Opin Biol Ther, 3: 361-370, (2003)). Sin embargo, los efectos secundarios potenciales de los inhibidores actuales de TNF- $\alpha$  de la técnica anterior son graves, incluido el desarrollo de linfoma (Brown, SL, Arthritis Rheum, 46: 3151-3158, (2002)), empeorando la insuficiencia cardíaca congestiva, lo que resulta en una infección grave y sepsis, y exacerbaciones de esclerosis múltiple y problemas del sistema nervioso central (Weisman, MH, J Rheumatol Suppl, 65: 33-38, (2002); Antoni, C., Clin Exp Rheumatol, 20: S152-157, (2002)). Si bien los efectos secundarios del inhibidor de células T de AMEVIVE®/ RAPTIVA® pueden ser más tolerables en el tratamiento de la psoriasis, RAPTIVA® es un agente inmunosupresor. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de aumentar el riesgo de infección, reactivar las infecciones latentes y crónicas o aumentar el riesgo de desarrollar cáncer.

Aunque se han hecho muchos avances en la comprensión de las propiedades biológicas de la psoriasis en las últimas dos décadas y está disponible un tratamiento no convencional para la psoriasis como se describió anteriormente, gran parte del sufrimiento que produce todavía no se aborda adecuadamente. Una encuesta realizada a más de 40 000 pacientes estadounidenses con Psoriasis realizada por la National Psoriasis Foundation en 1998 mostró que el 79% de los pacientes más jóvenes se sintieron frustrados por la ineficacia de su tratamiento. De aquellos con enfermedad grave, el 32% sintió que su tratamiento no fue lo suficientemente agresivo (Mendonca, CO, Pharmacol Ther, 99: 133-147, (2003); Schon, MP, J Invest Dermatol, 112: 405-410, (1999)).

### Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (RA) representa otro ejemplo de trastornos inflamatorios problemáticos. Es una enfermedad crónica relacionada con la inflamación que se caracteriza por una inflamación crónica en el revestimiento de la membrana (el sinovio) de las articulaciones y/u otros órganos internos. Las células inflamatorias también pueden invadir y dañar el hueso y el cartílago. La articulación involucrada puede perder su forma y alineación, lo que resulta en una pérdida de movimiento. Los pacientes con RA tienen dolor, rigidez, calor, enrojecimiento e hinchazón en la articulación, y otros síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y anemia. Aproximadamente el 1% de la población o 2,1 millones en los Estados Unidos están actualmente afectados, de los cuales más son mujeres (1,5 millones) que hombres (0,6 millones). La patología de la RA no se comprende completamente, aunque la cascada de reacciones inmunológicas impropias se ha postulado como un mecanismo. El tratamiento convencional desafortunadamente es ineficiente en la RA (Bessis, N., J Gene Med, 4: 581-591, (2002)) (29). La enfermedad no responde completamente a los medicamentos sintomáticos, incluidos los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) utilizados desde la década de 1950. Además, estos medicamentos conllevan un riesgo de efectos adversos graves. Los efectos terapéuticos de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), como el metotrexato (MTX), son a menudo inconsistentes y de corta duración.

Una nueva clase de DMARD biológicos (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) para el tratamiento de la RA se ha desarrollado recientemente sobre la base del conocimiento del papel de las citoquinas, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 en el proceso inflamatorio. La FDA ha aprobado varios de estos DMARD, incluidos ENBREL® (etanercept) de Immunex/Amgen Inc. en 1998, REMICADE® (infliximab) de Centocor/Johnson & Johnson, HUMIRA® (adalimumab) de Abbott Laboratories Inc. en 2002, y KINERET® (anakinra) de Amgen en 2001. ENBREL® es una proteína recombinante del receptor de TNF soluble (TNFR). REMICADE® es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  de ratón humanizado (quimérico). HUMIRA® es un anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano creado mediante la tecnología de visualización de fagos que da como resultado un anticuerpo con regiones variables de cadena ligera y pesada derivadas de humanos y regiones constantes de IgG1: k humanas. Todos estos 3 fármacos basados en

proteínas se dirigen y se unen a TNF- $\alpha$  para bloquear los efectos de TNF- $\alpha$ . KINERET® es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante, que es similar al IL-1Ra humano nativo, excepto por la adición de un único residuo de metionina en su término amino. KINERET® bloquea la actividad biológica de la IL-1 mediante la inhibición competitiva de la unión de IL-1 al receptor de IL-1 tipo I (IL-1RI) y, en consecuencia, reduce los efectos proinflamatorios de la IL-1.

- 5 El tratamiento con estos DMARD biológicos alivia los síntomas, inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes con RA activa de moderada a grave. Los tres agentes bloqueadores de TNF- $\alpha$  comercializados tienen una eficacia similar cuando se combinan con MTX, un DMARD ampliamente utilizado, en el tratamiento de pacientes con RA (Hochberg, M. C., *Ann Rheum Dis*, 62 Suppl 2: ii13-16, (2003)). Si bien proporciona una eficacia significativa y un buen perfil de seguridad general a corto y mediano plazo en muchos pacientes con RA, estos tratamientos biológicos pueden crear problemas graves y efectos secundarios a largo plazo, como en el hígado, y aún deben ser evaluados. Ha habido una asociación perturbadora entre el uso de ENBREL® o REMICADE® y el desarrollo de linfoma (S. L., *Arthritis Rheum*, 46: 3151-3158, (2002)). Como se describió anteriormente, varios informes han demostrado que los pacientes tratados con ENBREL® o REMICADE® empeoran su insuficiencia cardíaca congestiva y desarrollan una infección grave y sepsis, y aumentan las exacerbaciones de la esclerosis múltiple y otros problemas del sistema nervioso central (Antoni, C., *Clin Exp Rheumatol*, 20: S152-157, (2002); Mendonca, C.O., *Pharmacol Ther*, 99: 133-147, (2003)).

### Esclerosis Múltiple

- La Esclerosis Múltiple (MS) es una enfermedad autoinmune diagnosticada en 350 000 a 500 000 personas en los Estados Unidos. Múltiples áreas de inflamación y pérdida de mielina en el cerebro y la médula espinal indican la enfermedad. Los pacientes con EM muestran diversos grados de deterioro neurológico dependiendo de la ubicación y el alcance de la pérdida de la mielina. Los síntomas comunes de la esclerosis múltiple incluyen fatiga, debilidad, espasticidad, problemas de equilibrio, problemas de vejiga e intestino, entumecimiento, pérdida de visión, temblores y depresión. El tratamiento actual de la MS solo alivia los síntomas o retrasa la progresión de la discapacidad, y varios tratamientos nuevos para la MS, incluidos el trasplante de células madre y la terapia génica, son conservadores (Fassas, A., *Blood Rev*, 17: 233-240, (2003); Furlan, R., *Curr Pharm Des*, 9: 2002-2008, (2003)). Si bien los anticuerpos anti-TNF han mostrado efectos protectores en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), agravan la enfermedad en pacientes con MS, lo que sugiere que la inhibición de TNF- $\alpha$  solo no es suficiente (Ghezzi, P., *Neuroimmunomodulation*, 9: 178-182, (2001)).

### Trastornos Neurodegenerativos

- 30 La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (PK) son los dos trastornos neurodegenerativos más comunes. La enfermedad de Alzheimer afecta seriamente la capacidad de una persona para realizar actividades diarias. Involucra las partes del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje. Se estima que alrededor de 4 millones de estadounidenses, generalmente después de los 60 años, sufren de EA.

- 35 La PK es un trastorno progresivo del sistema nervioso central que afecta a más de 1,5 millones de personas en los Estados Unidos. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por una disminución de los movimientos espontáneos, dificultad para andar, inestabilidad postural, rigidez y temblor. La PK es causada por la degeneración de las neuronas pigmentadas en la sustancia nigra del cerebro, lo que produce una disminución de la disponibilidad de dopamina. Las causas de estos trastornos neurodegenerativos son desconocidas y actualmente no existe una cura para la enfermedad.

- 40 Por lo tanto, se necesitan nuevas metodologías para el tratamiento de lo anterior y otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Aunque los mecanismos de enfermedad relacionada con la inflamación siguen siendo inciertos y con frecuencia varían entre sí, se ha demostrado que la disfunción del sistema inmunológico causada por la disregulación de las citoquinas juega un papel importante en el inicio y la progresión de la inflamación (Schon, MP, *J Invest Dermatol*, 112): 405-410, (1999); Andreakos, ET, *Cytokine Growth Factor Rev*, 13: 299-313, (2002); Najarian, DJ, *J Am Acad Dermatol*, 48: 805-821, (2003)).

Las citoquinas pueden clasificarse generalmente en 3 tipos: proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- $\alpha$ , LT, LIF, oncostatina e IFN $\gamma$ 1 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ); antiinflamatorio (IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- $\beta$ ); y quimioquinas (IL-8, Gro- $\alpha$ , MIP-1, MCP-1, ENA-78 y RANTES).

- 50 En muchas afecciones inflamatorias, las citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, así como la citoquina antiinflamatoria IL-10, parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con la inflamación y por lo tanto pueden servir como dianas terapéuticas potenciales. Por ejemplo, se han observado niveles elevados de algunas citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6 e IL-12) y quimioquinas (IL-8, MCP-1 y RANTES) en varias enfermedades relacionadas con la inflamación, como la EC, la psoriasis, la RA, la enfermedad de Grave y la tiroiditis de Hashimoto (Andreakos, ET, *Cytokine Growth Factor Rev*, 13: 299-313, (2002)), que se asemeja a un aumento en los receptores solubles de TNF, IL-1 antagonistas del receptor y la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Noguchi, M., *Gut*, 43: 203-209, (1998); Autschbach, F., *Am J Pathol*, 153: 121-130, (1998)). Se ha demostrado que IL-10 suprime la producción elevada de citoquinas proinflamatorias tanto in vitro en cultivos de LPMC como in vivo en pacientes (Schreiber, S., *Gastroenterology*, 108: 1434-1444, (1995)). La respuesta

positiva de los pacientes con CD tratados con IL-10 demuestra que también podría haber un desequilibrio entre la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la EC.

5 En resumen, el enfoque del tratamiento de las enfermedades relacionadas con la inflamación ha experimentado un cambio evolutivo en los últimos años, en parte como consecuencia de la creciente preocupación por la gravedad de estas enfermedades y en parte debido a un progreso considerable en la comprensión del importante papel de las citoquinas en su inmunopatogénesis. La mayoría de los esfuerzos se han centrado en apuntar a TNF- $\alpha$  e IL-1 (Baugh, JA, Curr Opin Drug Discov Devel, 4: 635-650, (2001)) y varios productos (inhibidores de TNF- $\alpha$ : infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  y etanercept, el receptor p75 TNF- $\alpha$  se comercializan actualmente o en ensayos clínicos para el tratamiento de la RA, la psoriasis y la IBD como se mencionó anteriormente. Varios otros candidatos o estrategias de medicamentos dirigidos a IL-1 (Gabay, C., Curr Opin Investig Drugs, 4: 593-597, (2003)), IL-6 o IL-10 están en desarrollo (Gabay, C., Curr Opin Investig Drugs, 4: 593-597, (2003); Palladino, MA, Nat Rev Drug Discov, 2: 736-746, (2003); Girolomoni, G., Curr Opin Investig Drug, 3: 1590-1595, (2002)). Estos tratamientos biológicos proporcionan una eficacia significativa a corto y mediano plazo en muchos pacientes con RA (Elliott, MJ, Lancet, 344: 1125-1127, (1994); Moreland, LW, N Engl J Med, 337: 141-147, (1997); Campion, GV, Arthritis Rheum, 39: 1092-1101, (1996); Feldmann, M., Nat Immunol, 2: 771-773, (2001)). Aunque estos fármacos son bien tolerados y tienen un buen perfil de seguridad general, sigue existiendo la necesidad en la técnica de fármacos adicionales que puedan inhibir las citoquinas proinflamatorias o estimular las citoquinas antiinflamatorias.

El documento US5880188 describe un procedimiento para la protección de un medio susceptible al ataque microbiano mediante el tratamiento del medio con un oxaboral o una sal de un oxaboral.

20 El documento EP1444981 describe un inhibidor de aumento de la concentración de calcio intracelular que contiene como ingrediente activo un compuesto de boro. El compuesto inhibe el aumento de la concentración de calcio intracelular y, por lo tanto, se considera útil como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de la agregación plaquetaria, enfermedades isquémicas en corazón y cerebro, enfermedades de inmunodeficiencia, alergosis, asma bronquial, hipertensión, espasmos cerebrovasculares, diversas enfermedades renales, pancreatitis, enfermedad de Alzheimer, etc.

El documento US5668258 describe una clase de reactivos complejantes de ácido fenilborónico útiles para la preparación de bioconjugados, y el procedimiento de fabricación y uso de dichos reactivos.

30 Los documentos WO2006/089067 y WO2007/078340 describen compuestos útiles para tratar infecciones fúngicas, más específicamente el tratamiento tópico de onicomosis y/o infecciones fúngicas cutáneas. Los compuestos son activos contra los hongos y tienen propiedades que le permiten al compuesto, cuando se pone en contacto con un paciente, alcanzar la parte particular de la piel, uñas, cabello, garra o pezuña infectada por el hongo. Los compuestos tienen propiedades fisicoquímicas que facilitan la penetración de la placa ungueal.

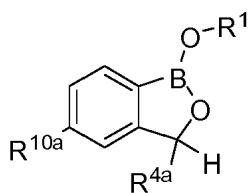
35 El documento WO03/099805 describe un procedimiento para tratar los síntomas de un trastorno agudo o crónico mediado por la ruta clásica de la cascada del complemento, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto.

El documento WO2005/013892 describe composiciones y procedimientos de uso de derivados de boro, que incluyen benzoxaboroles, benzazaboroles y benztiaboroles, como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias o virus, así como procedimientos para la síntesis de dichos agentes y composiciones de los mismos.

40 Con base en este concepto, se examinaron varios tipos de moléculas pequeñas para probar su capacidad en la regulación de múltiples citoquinas y se exploraron sus posibles aplicaciones clínicas para el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con la inflamación.

### Sumario de la invención

45 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/radiación, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, una enfermedad de trastorno gastrointestinal, enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, trastorno pulmonar, enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, acné, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eczema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet; en un humano o un animal, teniendo el compuesto una estructura:



(V)

en la que

R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado de una carga negativa, un contraión salino, H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; R<sup>4a</sup> es un miembro seleccionado de H, metilo, etilo y arilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido; R<sup>10a</sup> es un miembro seleccionado de H, halógeno, arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, arilalcoxi sustituido o no sustituido, arilitio sustituido o no sustituido y arilalquilitio sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en la que "alquilo" es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos;

en la que "arilo" es un sustituyente aromático que tiene de 1 a 3 anillos que se fusionan entre sí o se unen covalentemente;

15 en la que "heteroarilo" es un grupo arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de B, N, O y S, en la que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo(s) de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

20 en la que los sustituyentes para los radicales alquilo, heteroalquilo cicloalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste en: OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', - halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número que va de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical; en la que R', R'', R''' y R'''' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no sustituidos, o grupos arilalquilo; y cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

25 en la que los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogen, -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoro (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y flúor alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en la que R', R'', R''' y R'''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido

35 En un segundo aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/ radiación, diabetes tipo I, tipo de diabetes II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, acné, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eccema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet.

45 En un tercer aspecto, la invención proporciona una formulación tópica que comprende un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con quimioterapia/radiación, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad del hígado, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, acné, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eccema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet.

La invención también proporciona formulaciones farmacéuticas adicionales de los compuestos descritos en el presente documento.

### Breve descripción de los dibujos

- 5 La **FIGURA 1** describe el grado hasta el cual los compuestos de la invención inhibieron cada una de las cuatro citoquinas: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e IL-4.
- La **FIGURA 2** muestra compuestos de ejemplo de la invención.
- La **FIGURA 3** muestra compuestos de ejemplo de la invención.

### Descripción detallada de la invención

#### I. Definiciones y Abreviaturas

- 10 Las abreviaturas usadas en este documento generalmente tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas.

"Compuesto de la divulgación", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos discutidos en el presente documento, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.


- 15 "Inhibir" y "bloquear" se usan indistintamente en el presente documento para referirse al bloqueo parcial o total de la expresión de una citoquina proinflamatoria mediante un procedimiento de la divulgación, que conduce a una disminución en la cantidad de citoquina en el sujeto o paciente.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, *por ejemplo*, -CH<sub>2</sub>O- también pretende citar -OCH<sub>2</sub>- .

- 20 El término "poli" como se usa en este documento significa al menos 2. Por ejemplo, un ion metálico polivalente es un ion metálico que tiene una valencia de al menos 2.

Fracción se refiere al radical de una molécula que está unida a otra fracción.

El símbolo

- 25 , ya sea utilizado como un enlace o se muestra perpendicular a un enlace, indica el punto en el que la fracción mostrado se une al resto de la molécula.

- El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo cíclico o de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, que puede estar completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designados (*es decir*, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa uno a diez carbonos). Ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexilo)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2- (butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, también pretende incluir aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle a continuación, tales como "heteroalquilo". Los grupos alquilo que están limitados a grupos hidrocarburo se denominan "homoalquilo".
- 30
- 35

- El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, e incluye además los grupos descritos a continuación como "heteroalquileo". Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.
- 40

- Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.
- 45

- El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo estable o de cadena lineal o ramificada, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización de ejemplo, los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste en B, O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente.
- 50

El (los) heteroátomo(s) B, O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH=CH-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ , y  $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$ . Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ . De manera similar, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  y  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ . Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o los dos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquiliendiamino y similares). Aún más, para los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, la orientación en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula  $-\text{C(O)}_2\text{R}'$  representa tanto  $-\text{C(O)}_2\text{R}'$  como  $-\text{R}'\text{C(O)}_2$ .

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo" están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" quiere decir que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente poliinsaturado, aromático, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos), que se fusionan entre sí o se unen covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización de ejemplo, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados opcionalmente, y el átomo(s) de nitrógeno está cuaternizado opcionalmente. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalililo, 5-quinoxalililo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye los anillos arilo y heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluidos los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos los grupos a menudo denominados alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) se denominan genéricamente como sustituyentes del grupo alquilo, y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero no limitados a:  $-\text{OR}'$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{NR}'$ ,  $=\text{N-OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ , halógeno,  $\text{OC(O)R}'$ ,  $-\text{C(O)R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC(O)NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C(O)R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{-C(O)NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C(O)}_2\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{-C(NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{NR}'\text{-C(NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{S(O)R}'$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}'$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$  en un número que va de cero a  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  y  $\text{R}''''$  se refieren cada uno de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, ya que cada uno de los grupos  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  y  $\text{R}''''$  están presentes cuando hay más de uno de estos grupos. Cuando  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo,  $-\text{NR}'\text{R}''$  está destinado a incluir, pero no se limita a 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) y acilo (por ejemplo,  $-\text{C(O)CH}_3$ ,  $-\text{C(O)CF}_3$ ,  $-\text{C(O)CH}_2\text{OCH}_3$ , y similares).



De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "sustituyentes del grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo, halógeno,  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , halógeno,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , flúor ( $C_1-C_4$ ) alcoxi, y flúor ( $C_1-C_4$ )alquilo, en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  se seleccionan preferiblemente de manera independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, ya que cada uno de los grupos  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  están presentes cuando hay más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , en la que T y U son independientemente  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$  un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente reemplazarse con un sustituyente de la fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , en la que A y B son independientemente  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede ser reemplazado opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ , donde s y d son independientemente enteros de 0 a 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-S(O)_2NR'-$ . Los sustituyentes  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido.

"Anillo", como se usa en este documento, significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Un anillo incluye unidades estructurales de anillos fusionados. El número de átomos en un anillo se define típicamente por el número de miembros en el anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que hay 5 a 7 átomos en la disposición circundante. El anillo incluía opcionalmente un heteroátomo. De este modo, el término "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, piridinilo y piperidinilo. El término "anillo" incluye además un sistema de anillo que comprende más de un "anillo", en el que cada "anillo" se define independientemente como se ha indicado anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos al carbono (C) e hidrógeno (H). Ejemplos incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N) azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B).

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

Por cantidad "efectiva" de un fármaco, formulación o permeante se entiende una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "tópicamente efectiva", "cosméticamente efectiva", "farmacéuticamente efectiva" o "terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de medicamento necesaria para lograr el resultado terapéutico deseado.

"Tópicamente efectivo" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uña, cabello, garra o pezuña produce un resultado farmacológico deseado localmente en el lugar de la aplicación o sistémicamente como resultado del paso transdérmico de un ingrediente activo en el material.

"Estéticamente efectivo" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uñas, cabello, garra o pezuña, produce un resultado cosmético deseado localmente en el lugar de aplicación de un ingrediente activo en el material.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos de la divulgación que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbonico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenado, fósforo o fósforo y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical

Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

- 5 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando los compuestos parentales de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

- 10 Además de las formas de sal, la presente descripción proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos o complejos descritos en el presente documento experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente descripción. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente divulgación por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*.

- 15 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

- 20 Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados radioactivamente con isótopos radiactivos, como por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación.

- 25 El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporciona el suministro apropiado de una cantidad eficaz de un agente activo como se define aquí, no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es suficientemente no tóxico para el huésped o el paciente. Los portadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de crema, bases de loción, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, mejoradores de la penetración y similares. Su formulación es bien conocida por los expertos en cosmética y productos farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional sobre los portadores en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).
- 30

- "Portador tópico farmacéuticamente aceptable" y términos equivalentes se refieren a portadores farmacéuticamente aceptables, como se describe anteriormente en este documento, adecuados para la aplicación tópica. Un vehículo inactivo líquido o crema capaz de suspender o disolver el (los) agente (s) activo (s), y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio cuando se aplica a la piel, uñas, cabello, garra o pezuña es un ejemplo de un producto portador tópico farmacéuticamente aceptable. Este término se destina específicamente a abarcar materiales de portadores aprobados para su uso en cosméticos tópicos también.
- 35

- 40 El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, colorantes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación de fármacos y que no interfieren indebidamente con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es suficientemente no tóxico para el huésped o el paciente. Los aditivos para formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica y pueden añadirse a la composición tópica, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Además, no deberían causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, rellenos inertes, antiirritantes, agentes de pegajosidad, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, surfactantes, emolientes, colorantes, conservantes, agentes reguladores, otros mejoradores de la permeación y otros componentes convencionales de formulaciones para administración tópica o transdérmica como se conocen en la técnica.
- 45

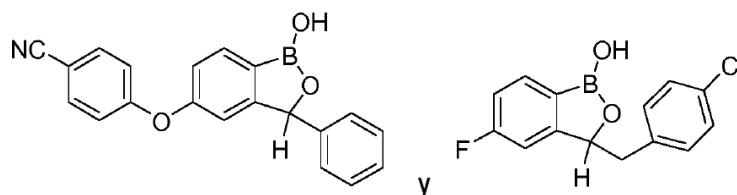
- 50 Los términos "mejora", "mejora de la penetración" o "mejora de la permeación" se refieren a un aumento en la permeabilidad de la piel, uñas, cabello, garra o pezuña a un medicamento, a fin de aumentar la velocidad a la que el medicamento penetra a través de la piel, uña, pelo, garra o pezuña. La permeación mejorada efectuada mediante el uso de dichos potenciadores puede observarse, por ejemplo, midiendo la velocidad de difusión del fármaco a través de la piel, las uñas, el cabello, la garra o el casco de animales o humanos utilizando un aparato de células de difusión. Una célula de difusión es descrita por Merritt et al. *Diffusion Apparatus for Skin Penetration*, *J of Controlled Release*, 1 (1984) pp. 161-162. El término "mejorador de la permeación" o "mejorador de la penetración" se refiere a un agente o una mezcla de agentes que, solos o en combinación, actúan para aumentar la permeabilidad de la piel, las uñas, el cabello o el casco contra un fármaco.
- 55

El término "excipientes" se conoce convencionalmente en el sentido de portadores, diluyentes y/o vehículos usados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

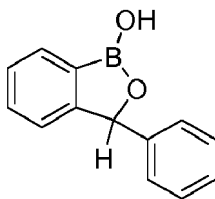
- El término "administración tópica" se refiere a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, uña, cabello, garra o pezuña, de manera que el agente atraviese la superficie externa de la piel, uña, cabello, garra o pezuña y entra en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición sobre piel, uñas, cabello, garra o pezuña intactos, o sobre una herida de la piel, uñas, cabello, garra o pezuña rota, cruda o abierta. La administración tópica de un agente farmacéutico puede resultar en una distribución limitada del agente a la piel y los tejidos circundantes o, cuando el agente es retirado del área de tratamiento por el torrente sanguíneo, puede resultar en una distribución sistémica del agente.
- El término "administración transdérmica" se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, uñas, cabello, garra o pezuña resultante de la administración tópica u otra aplicación de una composición. El estrato córneo actúa como barrera y pocos agentes farmacéuticos pueden penetrar la piel intacta. Por el contrario, la epidermis y la dermis son permeables a muchos solutos y, por lo tanto, la absorción de fármacos se produce con mayor facilidad a través de la piel, las uñas, el cabello, la garra o la pezuña que está desgastada o despojada del estrato córneo para exponer la epidermis. El suministro transdérmico incluye inyección u otro suministro a través de cualquier parte de la piel, uña, pelo, garra o pezuña o membrana mucosa y absorción o permeación a través de la parte restante. La absorción a través de la piel, las uñas, el cabello, la garra o el casco intactos se puede mejorar colocando el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado antes de la aplicación sobre la piel, la uña, el cabello, la garra o la pezuña. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o mejoradores de la penetración. Tal como se usa en el presente documento, el suministro transdérmico pretende incluir el suministro por permeación a través o por encima del tegumento, es decir, piel, uñas, cabello, garra o pezuña.

En una realización de ejemplo, el compuesto tiene una estructura que se describe en la Figura 2. En una realización de ejemplo, el compuesto tiene una estructura que se describe en la Figura 3.

- En otra realización de ejemplo, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



En otra realización de ejemplo, el compuesto es un miembro seleccionado de:



En otra realización de ejemplo, R<sup>1a</sup> es H.

- Compuestos adicionales que son útiles en los procedimientos de la divulgación se describen en el documento Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos 60/654,060; Presentado el 16 de febrero de 2005 (Expediente de apoderado No. 064507-5014PR); Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/357,687, Presentado el 16 de febrero de 2006 (Expediente de apoderado No. 064507-5014US); Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/505,591, Presentado 16 de agosto de 2006 (Expediente de apoderado No. 064507-5014US01). Los procedimientos para producir los compuestos de la divulgación también se describen en estas solicitudes de patente.

#### IV. Indicaciones Terapéuticas de los Compuestos de la divulgación.

Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar una enfermedad relacionada con la inflamación.

- La divulgación proporciona procedimientos para prevenir o tratar enfermedades mediadas por citoquinas que comprenden administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación. En una realización de ejemplo, el compuesto es 5-(4-cianofenoxy)-1,3-dihidro-1-hidroxi-

2,1-benzoxaborol. La presente invención se limita a tratar las indicaciones mencionadas en las reivindicaciones. Las enfermedades mediadas por citoquinas incluyen periodontitis, enfermedad del ojo seco, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubeola, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, psoriasis, injerto contra enfermedad del huésped, lupus sistémico eritematoso, tóxico síndrome de shock, síndrome del intestino irritable, degeneración muscular, rechazo de aloinjerto, pancreatitis, insulinitis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis renal, insuficiencia renal crónica, gota, lepra, sinovitis aguda, síndrome de Reiter, artritis gotosa, enfermedad de Behcet, espondilitis, endometriosis, afecciones inflamatorias no articulares, tales como afecciones del síndrome del disco intervertebral, bursitis, tendinitis, tenosinovitis o síndrome fibromiálgico; y dolor agudo o crónico, que incluye, entre otros, dolor neurológico, neuropatías, polineuropatías, polineuropatías relacionadas con la diabetes, traumatismo, migraña, tensión y dolor de cabeza en racimo, enfermedad de Horton, úlceras varicosas, neuralgias, dolor musculoesquelético, dolor osteotraumático, fracturas, algodistrofia, espondiloartritis, fibromiálgia, dolor del miembro fantasma, dolor de espalda, dolor vertebral, dolor postoperatorio, ciática inducida por disco intervertebral herniado, dolor relacionado con el cáncer, dolor vascular, dolor visceral, parto o dolor relacionado con el VIH. Otras enfermedades mediadas por citoquinas son alergia, una enfermedad metabólica, una complicación relacionada con la quimioterapia/radiación; diabetes tipo I; diabetes tipo II; una enfermedad hepática; un trastorno gastrointestinal; una enfermedad oftalmológica; conjuntivitis alérgica; retinopatía diabética; síndrome de Sjögren; uveítis; un trastorno pulmonar, una enfermedad renal; dermatitis; caquexia relacionada con el VIH; malaria cerebral espondilolisis anquilosante; lepra; anemia; fibromiálgia, insuficiencia renal, derrame cerebral, insuficiencia cardíaca crónica, endotoxemia, lesión por reperfusión, reperfusión isquémica, isquemia miocárdica, restenosis, trombosis, angiogénesis, enfermedad coronaria del corazón, enfermedad de las arterias coronarias, síndrome coronario agudo, arteria de Takayasu, insuficiencia cardíaca como insuficiencia cardíaca estenosis de la válvula aórtica, miocarditis, miocarditis, vasculitis, restenosis vascular, enfermedad valvular o derivación de la arteria coronaria; hipercolesterolemia, enfermedades o afecciones relacionadas con la coagulación de la sangre o la fibrinólisis, como por ejemplo, trombosis venosa aguda, embolia pulmonar, trombosis durante el embarazo, necrosis hemorrágica de la piel, coagulación intravascular diseminada aguda o crónica (DIC), formación de coágulos a partir de cirugía, reposo prolongado en cama o largos periodos de inmovilización, trombosis venosa, meningococemia fulminante, ictus trombótico agudo, oclusión coronaria aguda, oclusión arterial periférica aguda, embolia pulmonar masiva, trombosis venosa axilar, trombosis venosa iliofemoral masiva, cánula venosa o arteriooclusiva, cánula cardiopatía venosa o cardiopatía, enfermedad viconductora de la vena ocular, cardiomiopatía, vena oclusiva o cardiopatía. hígado, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular, hipertensión pulmonar, disminución del cumplimiento pulmonar, leucopenia o trombocitopenia; o aterosclerosis. Sin embargo, otras son la conjuntivitis alérgica, la uveítis, el glaucoma, la neuritis óptica, la isquemia retiniana, la retinopatía diabética, el daño óptico inducido por láser o la cirugía o la vitreoretinopatía proliferativa inducida por trauma. Las enfermedades mediadas por citoquinas incluyen además rinitis alérgica, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, hipersecreción de moco, silicosis, infección por SARS e inflamación del tracto respiratorio. También se incluyen la psoriasis, el eccema, la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto o el acné. Otras enfermedades mediadas por citoquinas son el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, la meningitis viral y bacteriana, traumatismo del SNC, lesión de la médula espinal, ataques, convulsiones, la atrofia olivopontocerebelosa complejo de demencia por SIDA, síndromes MERRF y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wemicke, síndrome de Rett, homocistinemia, hiperprolinemia, hiperhomocisteinemia, hiperglucinemias no cetóticas, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de sistemas combinados, encefalopatía por plomo, encefalopatía hepática, adicción a fármacos, tolerancia a fármacos, dependencia de fármacos, depresión, ansiedad y esquizofrenia, aneurisma o epilepsia. En otro aspecto de la invención, las enfermedades mediadas por citoquinas incluyen enfermedades de resorción ósea, osteopetrosis, osteoporosis u osteoartritis. También se incluyen diabetes, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), obesidad, anorexia o bulimia nerviosa. Además, la enfermedad mediada por citoquinas puede ser sepsis, VIH, VHC, malaria, artritis infecciosa, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, cáncer, que incluye, entre otros, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin o linfoma folicular, enfermedad de Castleman o resistencia a fármacos.

La presente divulgación proporciona procedimientos para tratar enfermedades mediadas por neutrófilos que comprenden administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, en el que la enfermedad mediada por neutrófilos es el asma bronquial, rinitis, gripe, accidente cerebrovascular, miocardio infarto, lesión térmica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), lesión multiorgánica secundaria a traumatismo, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados a transfusiones de granulocitos o enterocolitis necrotizante.

Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; la enfermedad intestinal inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Crohn o colitis no ulcerativa; La complicación gastrointestinal es diarrea; la enfermedad hepática se selecciona del grupo que consiste en: hepatitis autoinmune, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o insuficiencia hepática fulminante; el trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad

celfaca y colitis no específica; La enfermedad ósea es osteoporosis. el trastorno pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación granulomatosa crónica, fibrosis quística y sarcoidosis; la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en: cardiopatía aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva y restenosis; y la enfermedad renal se selecciona del grupo que

5 consiste en: glomerulonefritis y vasculitis.

Preferiblemente, la enfermedad es una enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), que incluye específicamente la enfermedad de Crohn y la colitis no curativa. Preferiblemente, la enfermedad que se trata es artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. Preferiblemente, la enfermedad es una enfermedad relacionada con la -radioterapia o aterosclerosis. Preferiblemente la enfermedad es la dermatitis atópica.

10 Preferiblemente la enfermedad es queratosis actínica.

Preferiblemente, el compuesto está en una cantidad para inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias y/o para estimular la expresión de citoquinas antiinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto es 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. En una realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para inhibir al menos 30 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias seleccionadas

15 del grupo que consiste en: IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- $\alpha$ , LT, LIF, oncostatina e IFN $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 40 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 50 a 100% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 60 a 100%. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 70 a 100%. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 30 a 70% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 40 a 90% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 45 a 80% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 55 a 75% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir al menos 75 a 98% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En una realización de ejemplo, el compuesto está en una cantidad para inhibir entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99% de expresión de una o más de las citoquinas proinflamatorias. En otra realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para estimular la expresión de citoquinas antiinflamatorias. En esta realización, el compuesto está preferiblemente en una cantidad para aumentar la citoquina antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en: citoquina IL-4, IL-10, IL-11, W-13 o TGF- $\beta$  en al menos un 25%, más preferiblemente al menos el 50%, y lo más preferiblemente al menos el 75%.

35 Esta divulgación proporciona un procedimiento para usar una clase de moléculas pequeñas que contienen boro para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la inflamación en humanos o animales. La molécula pequeña es un compuesto descrito en el presente documento, preferentemente 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. Estas enfermedades relacionadas con la inflamación incluyen, entre otras, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), psoriasis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares (ECV), aterosclerosis y enfermedad metabólica (la metabólica síndrome y diabetes), así como la inflamación relacionada con la infección.

La divulgación también proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad relacionada con la inflamación asociada con los niveles de expresión de citoquinas, que comprende administrar a un humano o animal que necesite dicho tratamiento el compuesto de la divulgación.

45 La descripción también proporciona un procedimiento en el que el animal que se está tratando es un miembro seleccionado de un humano, un caballo, una vaca y un cerdo. En una realización de ejemplo, el animal es un humano.

La descripción proporciona un procedimiento para inhibir una citoquina que es un miembro seleccionado de IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$ . En este procedimiento, la citoquina se pone en contacto con un compuesto de la divulgación. El compuesto es preferiblemente 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1) son citoquinas proinflamatorias que median las respuestas inflamatorias asociadas con agentes infecciosos y otras tensiones celulares. Se cree que la sobreproducción de citoquinas, como la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , es la base de la progresión de muchas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR), la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, el choque de endotoxinas, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y la insuficiencia cardíaca congestiva y psoriasis entre otros (Dinarelli, C. A. et al., Rev. Infect. Diseases 1984, 6:51; Salituro et al., Curr. Med. Chem. 1999, 6:807-823; Henry et al., Drugs Fut. 1999, 24:1345-1354). Un enfoque terapéutico aceptado para la posible intervención farmacológica en estas condiciones es la reducción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  (también conocido como TNF $\alpha$ ) y la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

60 Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD): la IBD comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que son dos enfermedades del sistema gastrointestinal relacionadas con la inflamación crónica del tracto gastrointestinal causadas por desregulación del sistema inmunitario (Rutgeerts, P., Aliment Pharmacol Ther, 17: 185-

192 (2003)). Los pacientes con IBD tienen una función defectuosa de la barrera epitelial intestinal, que permite la colonización bacteriana de los epitelios. Como resultado, los productos bacterianos y las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) causan una estimulación inflamatoria persistente. Los antígenos bacterianos se introducen en el sistema inmunitario mediante células dendríticas de la mucosa y macrófagos. En respuesta, los fagocitos intestinales (principalmente monocitos y neutrófilos) proliferan y aumentan la expresión y la secreción de citoquinas proinflamatorias.

Psoriasis: las citoquinas son mensajeros intercelulares que tienen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación cutánea. Se ha informado que varias citoquinas desempeñan un papel crucial en la patogénesis de los trastornos inflamatorios de la piel. IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  inducen la expresión de ICAM-1 y del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II (Dustin, ML, *J Immunol*, 137: 245-254, (1986); Strange, P., *J Invest Dermatol*, 102: 150-154, (1994)). IL-1, TNF- $\alpha$  y el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos son capaces de inducir la activación, maduración y migración de células dendríticas, e IL-1 activa los mastocitos (50). IL-6 y TGF- $\alpha$  aumentan la proliferación de queratinocitos. IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$  y VEGF inducen la angiogénesis y atraen células inflamatorias (Grossman, R. M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 6367-6371, (1989); Schreiber, A. B., *Science*, 232: 1250-1253, (1986); Detmar, M., *J Exp Med*, 180: 1141-1146, (1994)). La primacía de las citoquinas en la obtención de respuestas inmunitarias cutáneas las convierte en un objetivo muy atractivo para los nuevos modificadores de la respuesta biológica (Williams, J. D., *Clin Exp Dermatol*, 27: 585-590, (2002)).

Artritis reumatoide (AR): el papel de la red de citoquinas en la mediación de la inflamación y la destrucción articular en la RA se ha investigado ampliamente en los últimos años. Además de TNF- $\alpha$ , la IL-1 desempeña un papel fundamental en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de la RA (54). La capacidad de IL-1 para impulsar la inflamación y la erosión articular e inhibir los procesos de reparación de tejidos se ha establecido claramente en sistemas *in vitro* y en modelos animales, y el alivio de los síntomas inflamatorios en pacientes con RA se ha logrado mediante el bloqueo de IL-1 (Bresnihan, B., *Arthritis Rheum*, 41: 2196-2204, (1998)). La IL-6 es una citoquina multifuncional que regula la respuesta inmune, la hematopoyesis, la respuesta de fase aguda y la inflamación. La desregulación de la producción de IL-6 está implicada en la patología de varias enfermedades, incluida la AR. Se ha llevado a cabo un enfoque terapéutico para bloquear la señal de IL-6 utilizando un anticuerpo anti-IL-6R humanizado para la RA entre otras enfermedades (Ito, H., *Curr Drug Blanquea Inflamm Allergy*, 2: 125-130, (2003); Ishihara, K *Cytokine Growth Factor Rev*, 13: 357-368, (2002)). La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria. Se ha demostrado que la expresión de IL-10 previene la artritis o mejora la enfermedad en modelos animales (57, 58). Si bien es obvio que citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-10 tienen roles independientes, actúan en concierto para mediar ciertos procesos fisiopatológicos en la AR. El hallazgo de una clase de moléculas descritas en esta descripción, que son capaces de modular estas citoquinas diferentes, dará como resultado un progreso terapéutico espectacular en el tratamiento de la AR.

Esclerosis múltiple (EM): la EM es un trastorno inflamatorio autoinmune. Aunque la causa de que el cuerpo ataque su propia mielina en pacientes con EM aún no está clara, las citoquinas desreguladas están claramente involucradas en el proceso de la enfermedad. Utilizando encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo ampliamente utilizado para estudios de EM basados en similitudes autoinmunes, histopatológicas, genéticas y clínicas, se ha demostrado que en la etapa activa temprana, tanto la EAE como la EM se caracterizan por la presencia de inflamación inflamatoria perivascular. Puños diseminados en el SNC, un proceso en el que las citoquinas quimioatrayentes (quimioquinas) desempeñan un papel importante. Existe evidencia de que la expresión de quimioquinas (miembros de la familia IL-8) durante la inflamación autoinmune del SNC está regulada por algunas citoquinas proinflamatorias, como el TNF (Glabinski, A. R., *Scand J Immunol*, 58: 81-88, (2003)). Las funciones de otras citoquinas pro/antiinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10 también se confirmaron en modelos animales EAE (Diab, A., *J Neuropathol Exp Neurol*, 56: 641-650, (1997); Samoilova, E. B., *J Immunol*, 161: 6480-6486, (1998); Robertson, J., *J Cell Biol*, 155: 217-226, (2001)) as well as in humans (de Jong, B. A., *J Neuroimmunol*, 126: 172-179, (2002)). La IL-1 $\beta$  está presente en las lesiones de la EM. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) modera la inducción de la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE). Se ha observado un mayor riesgo de MS en individuos con IL-1 alta (3 sobre la relación de producción de IL-1Ra y alta relación de producción de TNF sobre IL-10 (de Jong, BA, *J Neuroimmunol*, 126: 172-179, (2002)).

Trastornos neurodegenerativos: la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (PK) son los 2 trastornos neurodegenerativos más comunes relacionados con la neuroinflamación. La neuroinflamación es una característica del tejido patológicamente afectado en varios trastornos neurodegenerativos. Estos cambios se observan particularmente en las áreas cerebrales afectadas de los casos de EA (McGeer, E. G., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 741-749, (2003)). El papel de las citoquinas se ha implicado en la patogénesis de la AD, aunque el mecanismo por el cual las citoquinas contribuyen a la patogénesis no se conoce completamente. En AD, la microglía, especialmente aquellas asociadas con depósitos de amiloide, tienen un fenotipo que es consistente con un estado de activación, que incluye inmunorreactividad con anticuerpos contra antígenos de histocompatibilidad mayor de clase II y citoquinas inflamatorias, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (Dickson, D. W., *Glia*, 7: 75-83, (1993)). Una de las principales características neuropatológicas de la AD es la deposición cerebral de placas seniles que están compuestas principalmente por el beta-péptido amiloide tóxico (A $\beta$ ), que se genera a partir de una familia de proteínas precursoras que contienen A $\beta$  (A $\beta$ PP). Se ha demostrado que las citoquinas estimulan la expresión génica de la transcripción de A $\beta$ PP. El análisis del enlace genético de los loci que controlan la edad de inicio en AD y PK reveló una asociación significativa de AD con los genes de glutatión S-transferasa, omega-1 y 2 (GSTO1,

GSTO2). La función de GSTO1 aparece relacionada con el procesamiento postraducción de la citoquina proinflamatoria IL-1 $\beta$  (Laliberte, R. E., J Biol Chem, 278: 16567-16578, (2003)).

5 Inflamación relacionada con la radioterapia: las enfermedades inflamatorias relacionadas con el daño por radiación y el colon sigmoide son las complicaciones más comunes con la radioterapia para los cánceres en la región pélvica, que incluyen los cánceres del cuello uterino, el útero, la próstata, la vejiga y los testículos. La proctosigmoiditis por radiación es la forma clínicamente más evidente de daño colónico después de la irradiación pélvica con una incidencia del 5% al 20%. Los pacientes suelen presentar síntomas de tenesmo, sangrado, diarrea de bajo volumen y dolor rectal. En raras ocasiones, se pueden desarrollar obstrucciones de bajo grado o tractos fistulosos en los órganos adyacentes.

10 El mecanismo de la radioterapia es a través de su daño al ADN en células en proliferación activa. Los daños patológicos después de la radioterapia localizada en el intestino/colon se pueden dividir en fases agudas y crónicas. Los cambios patológicos iniciales incluyen la pérdida de linfocitos en la lámina propia y el daño microscópico a las células epiteliales de la mucosa y las células endoteliales vasculares. Estos cambios se manifiestan como un embellecimiento de las vellosidades y una disminución de las células regenerativas de la cripta y son seguidos por un edema submucoso marcado con un aumento de la permeabilidad vascular.

15 La endarteritis progresiva parece ser el principal mecanismo por el cual se producen los efectos crónicos, que luego se manifiesta como fibrosis progresiva que conduce a atrofia de la mucosa, formación de estenosis y trombosis, que causa daño isquémico secundario. La colitis por radiación en la fase crónica demuestra una distorsión muy importante de la cripta, telangiectasia vascular y fibrosis de la lámina propia. Curiosamente, algunos de estos cambios patológicos también están presentes en la IBD de larga duración (Haboubi, N. Y., J Clin Pathol, 45: 272, (1992).

20 Por lo tanto, las citoquinas pueden desempeñar un papel clave entre varias enfermedades gastrointestinales en las que la inflamación muestra una parte importante. Estudios recientes se han centrado en el papel crucial de las citoquinas en la IBD crónica (Brynskov, J., Gut, 33: 55-58, (1992); Matsuura, T., Gastroenterology, 104: 448-458, (1993); Beagley, K. W., Gastroenterol Clin North Am, 21: 347-366, (1992); MacDermott, R. P., Med Clin North Am, 78: 1207-1231, (1994); Isaacs, K. L., Gastroenterology, 103: 1587-1595, (1992); Indaram, A. V., World J Gastroenterol, 6: 49-52, (2000)). Para dilucidar el papel de las citoquinas en la proctitis por radiación, Indaram et al. (Indaram, A. V., Am J Gastroenterol, 95: 1221-1225, (2000)) examinó los niveles de citoquinas de la mucosa colónica en pacientes con proctitis por radiación y comparó estos valores con los obtenidos de controles normales y pacientes con IBD. Encontraron que los niveles en la mucosa de IL-2, IL-6 e IL-8 fueron significativamente más altos y estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en ambos enfermos (5,62. $\pm$ ,0,13, 1,60. $\pm$ ,0,31, 21,45. $\pm$ ,4,03 pg/mg) y mucosa de apariencia normal (3,83. $\pm$ ,0,78, 1,36. $\pm$ ,0,34, 13,45. $\pm$ ,3,18 pg/mg) en el grupo de proctitis por radiación, en comparación con los controles normales (1,74. $\pm$ ,0,23, 0,67. $\pm$ ,0,05, 4,99. $\pm$ ,1,39 pg/mg).

30 Por lo tanto, estos hallazgos demuestran una activación similar de las citoquinas en pacientes con proctitis por radiación e IBD. En los pacientes con proctitis por radiación se demostró que los niveles de IL-2, IL-6 e IL-8 en la mucosa eran significativamente mayores en comparación con los controles normales. En comparación, los pacientes con IBD (UC y CD) demostraron niveles significativamente más altos de citoquinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8 en comparación con los controles normales.

35 La similitud en la expresión de la citoquina de la mucosa en estas dos enfermedades se relaciona de manera plausible directamente con la naturaleza inflamatoria intensa de las enfermedades. Se ha postulado que esta similitud en la activación de las citoquinas en estas dos enfermedades puede traducirse en cambios patológicos similares observados en la IBD crónica y la proctitis por radiación. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que el tratamiento médico de la proctitis por radiación, aunque de manera poco satisfactoria, incluye el tratamiento con diversos derivados del ácido aminosalicílico y corticosteroides administrados por vía oral o tópica. Estas opciones de tratamiento son idénticas a la gestión de la IBD.

40 Otras enfermedades relacionadas con la desregulación de las citoquinas: la enfermedad cardiovascular (ECV), la aterosclerosis y la enfermedad metabólica (el síndrome metabólico) también se han relacionado con la secreción/expresión inadecuada de citoquinas pro/antiinflamatorias (DeGraba, T.J, Adv Neurol, 92: 29 -42, (2003); von der Thusen, JH, Pharmacol Rev, 55: 133-166, (2003); Schmidt, Ml., Clin Chem Lab Med, 41: 1120-1130, (2003); Virdis, A., Curr Opin Nephrol Hypertens, 12: 181-187, (2003); Ito, T., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 257-265, (2003)).

45 Diabetes: un defecto fundamental en la diabetes tipo II es la resistencia a la insulina, por la cual la insulina no puede suprimir la producción de glucosa del hígado y promover el consumo por parte de los tejidos periféricos, lo que produce hiperglucemia. Las células  $\beta$  pancreáticas responden al exceso de glucosa en plasma al secretar más insulina para superar los efectos de la resistencia a la insulina. A medida que progresa la resistencia a la insulina y las células P ya no pueden cumplir con el requisito de aumentar la secreción de insulina, aumentan los niveles de glucosa en plasma y se desarrolla la diabetes tipo II.

50 Muchos factores pueden contribuir a la aparición de la diabetes tipo II. Dado que el 80% de los pacientes con diabetes tipo II son obesos y la obesidad siempre está asociada con la resistencia a la insulina, los mediadores moleculares que relacionan la obesidad con la resistencia a la insulina han sido objeto de una extensa investigación. Se ha identificado una variedad de factores como causas contribuyentes de la resistencia a la insulina en la obesidad y la

diabetes tipo II vinculada a la obesidad, notables aquellas producidas por el tejido adiposo, FFA (ácidos grasos libres), TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina, adiponectina y resistina. Tanto los niveles de ARNm como de proteína de TNF- $\alpha$  están altamente aumentados en los tejidos adiposos de animales obesos (Hotamisligil, G. S., *Science*, 259: 87-91, (1993)) y sujetos humanos (Hotamisligil, G. S., *J Clin Invest*, 95: 2409-2415, (1995)). Todos los diferentes tipos de células en el tejido

5 adiposo son capaces de producir citoquinas. Los adipocitos expresan receptores de TNF- $\alpha$  y también son la fuente principal de TNF- $\alpha$ , que se cree que funciona predominantemente de manera autocrina/paracrina en el tejido adiposo.

Exposición a largo plazo de células cultivadas (Hotamisligil, G. S., *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 4854-4858, (1994)) o animales (Lang, C. H., *Endocrinology*, 130: 43-52, (1992)) a TNF  $\alpha$  induce resistencia a la insulina, mientras que la neutralización de TNF- $\alpha$  aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce la hiperglucemia en un modelo animal con

10 diabetes tipo II (Hotamisligil, G. S., *Diabetes*, 43: 1271-1278, (1994)). La ausencia de receptores de TNF- $\alpha$  o TNF- $\alpha$  por eliminación génica mejora significativamente la sensibilidad a la insulina en modelos animales con obesidad (Uysal, K. T., *Nature*, 389: 610-614, (1997)).

Se han propuesto mecanismos para la resistencia a la insulina inducida por TNF- $\alpha$  en los adipocitos, así como sistémicamente (Ruan, H., *Cytokine Growth Factor Rev*, 14: 447-455, (2003)). TNF- $\alpha$  inhibe la fosforilación del receptor de insulina y del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) a través del inhibidor kB quinasa- $\beta$  (IKK- $\beta$ ). La activación de NF-kB por TNF- $\alpha$  es obligatoria para la represión de genes abundantes de adipocitos esenciales para la función de los adipocitos, y también es suficiente para inhibir la transcripción de genes mediada por PPAR-gamma. El TNF- $\alpha$  también estimula la lipólisis y la expresión de otras citoquinas en el tejido adiposo, y desencadena la liberación de

15 FFA. De hecho, los niveles de FFA en plasma aumentan antes de la hiperglucemia manifiesta en algunos modelos animales de resistencia a la insulina (Ruan, H., *Cytokine Growth Factor Rev*, 14: 447-455, (2003)). Existe amplia evidencia que implica un exceso de FFA en plasma en la inducción y progresión de la resistencia sistémica a la insulina. En los hepatocitos, los FFA contribuyen a la producción excesiva de glucosa y VLDL. En las células musculares, el alto nivel de FFA deteriora la señalización de la insulina y promueve la oxidación de FFA, lo que lleva a una disminución considerable de la glucosa en el buey.

Los fármacos actualmente sensibilizadores a la insulina disponibles, que pertenecen al agonista de PPAR-gamma, inhiben el perfil de expresión génica de los adipocitos inducidos por TNF- $\alpha$  a través de la vía NF-kB (Ruan, H., *J Biol Chem*, 278: 28181-28192, (2003)). El TNF- $\alpha$  derivado de los adipocitos funciona como factor autocrino o paracrino; la administración sistémica del anticuerpo TNF- $\alpha$  puede no ser efectiva para bloquear la actividad biológica del TNF- $\alpha$  expresado localmente en el tejido adiposo (Ofei, F., *Diabetes*, 45: 881- 885, (1996)). NATURA, que representa un

25 nuevo tipo de inhibidor de TNF- $\alpha$  de molécula pequeña que se distribuye a través de difusión simple, podría por lo tanto ser un agente eficaz para bloquear la función del TNF- $\alpha$  expresado localmente y potencialmente útil en el tratamiento de diabetes tipo 2.

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración de células mononucleares en los islotes de Langerhans y la destrucción selectiva de las células beta productoras de insulina. Mientras que las células CD8+ T pueden ser iniciadores importantes, las células CD4+ T (Suri, A., *Immunol Rev*, 169: 55-65, (1999)) y macrófagos (Jun, H. S., *Diabetes*, 48: 34-42, (1999); Yoon, J. W., *Autoimmunity*, 27: 109-122, (1998)), son los principales efectores celulares del proceso inmunitario que conduce a la muerte de las células beta. Los macrófagos activados secretan directamente IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , desencadenan indirectamente la producción de INF-gamma de las células T activadas. La participación de citoquinas como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL- $\beta$ , IL-6 e IL-10, en la patogénesis de

35 la diabetes tipo 1 se ha aclarado bien a través de estudios de correlación de la expresión de citoquinas y el desarrollo de la diabetes tipo I, citoquinas Estudios de aumento y estudios de deficiencia de citoquinas. (Rabinovitch, A., *Rev Endocr Metab Disord*, 4: 291-299, (2003)). Además de los anticuerpos neutralizantes de citoquinas y los receptores de citoquinas solubles, los compuestos antiinflamatorios también muestran los efectos de retrasar o prevenir la aparición de diabetes tipo 1 en modelos animales.

En resumen, la desregulación de las citoquinas está involucrada en una variedad de enfermedades, incluyendo enfermedades -relacionadas con la inflamación y aquellas que normalmente no se consideran enfermedades relacionadas con la inflamación. Una molécula que sea capaz de modular las citoquinas pro y antiinflamatorias debería proporcionar beneficios terapéuticos con efectos secundarios mínimos para todo tipo de enfermedades relacionadas con la disfunción de estos componentes de la inflamación.

45

## 50 **V. Formulaciones Farmacéuticas**

Las formulaciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones pueden tomar una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden emplearse para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporan los compuestos descritos en el presente documento. Los expertos en la

55 técnica reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones de la invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o rectal en



formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Se entiende además que el mejor procedimiento de administración puede ser una combinación de procedimientos. Se prefiere particularmente la administración oral en forma de píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastilla, trocisco o similares. El término parenteral como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, inyección intratecal o inyección similar o técnicas de infusión.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la divulgación están preferiblemente en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua y emulsiones de agua-en-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto; fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol; anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán; y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener agentes demulcentes, conservantes, y aromatizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa

inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

La composición de la invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones también se puede administrar en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el medicamento con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Alternativamente, las composiciones pueden administrarse parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, según el vehículo y la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes reguladores pueden disolverse en el vehículo.

Para la administración a animales no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico se puede agregar al alimento o al agua para beber del animal. Además, será conveniente formular alimentos para animales y productos de agua potable para que el animal ingiera una cantidad adecuada del compuesto en su dieta. Además, será conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para añadir al alimento o al agua potable. La composición también se puede agregar como un suplemento de alimentos o bebidas para los seres humanos.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las afecciones arriba indicadas. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la condición que se esté tratando y del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de dosificación también puede variar según el compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la ruta de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que se encuentra en tratamiento.

Los compuestos preferidos de la divulgación tienen propiedades farmacológicas deseables que incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vida media deseables in vitro e in vivo. La penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos para tratar los trastornos del SNC es necesaria, mientras que a menudo se prefieren los niveles cerebrales para los trastornos periféricos.

Los ensayos pueden usarse para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos utilizados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluidas las monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados se puede usar para predecir la toxicidad de los compuestos. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos se puede predecir a partir de los niveles cerebrales de los animales de laboratorio que reciben el compuesto por vía intravenosa.

La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Dichos ensayos se describen en una revisión de Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vida media in vitro de los compuestos se pueden predecir a partir de los ensayos de la vida media microsomal como describen Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127).

La cantidad de la composición requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con el compuesto particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y condición del paciente y, en última instancia, serán a discreción del médico o clínico que lo atiende.

#### V. a) Formulaciones tópicas

En una realización preferida, los procedimientos de la divulgación se pueden emplear a través de la aplicación tópica de los compuestos descritos en el presente documento.

Las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones comprenden vehículos fluidos o semisólidos que pueden incluir, entre otros, polímeros, espesantes, tampones, neutralizadores, agentes quelantes, conservantes, tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, filtros solares y un sistema de solvente o solvente mixto. El disolvente o el sistema de disolvente mixto es importante para la formación porque es el principal responsable de disolver el fármaco. Los mejores sistemas de disolventes o disolventes mixtos también son capaces de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en solución a pesar de la adición de un disolvente pobre a la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la presente invención se pueden convertir en una amplia variedad de tipos de productos. Estas incluyen, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, barras, aerosoles, pomadas, pastas, espumas, mousses y limpiadores. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas de portadores que incluyen, entre otros, partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, como alginato de sodio. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra. La formulación puede seleccionarse para maximizar la entrega a un sitio objetivo deseado en el cuerpo.

Las lociones, que son preparaciones que deben aplicarse a la superficie de la piel, las uñas, el cabello, las uñas o las pezuñas sin fricción, suelen ser preparaciones líquidas o semilíquidas en las que se dispersan sólidos, cerosos o líquidos finamente divididos. Las lociones normalmente contendrán agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, uñas, cabello, garra o pezuña, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o similares.

Las cremas que contienen el agente activo para el suministro de acuerdo con la presente invención son emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, ya sea aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las bases de crema se pueden lavar con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa generalmente está compuesta de vaselina o un alcohol graso, tal como alcohol cetílico- o estearílico; la fase acuosa generalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema, como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Las formulaciones de gel también se pueden usar en relación con la presente invención. Como apreciarán los que trabajan en el campo de la formulación de fármacos tópicos, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el líquido portador, que es típicamente acuoso, pero también puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes.

Las pomadas, que son preparaciones semisólidas, se basan típicamente en vaselina u otros derivados del petróleo. Como apreciará el experto en la materia, la base de pomada específica que se va a usar es una que proporciona una administración óptima para el agente activo elegido para una formulación dada y, preferiblemente, también proporciona otras características deseadas, por ejemplo, emolencia o similares. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), páginas 1399-1404, las bases de ungüentos pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases solubles en agua. Las bases de ungüentos oleaginosos incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, también conocidas como bases de pomadas absorbentes, contienen poca o ninguna agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de la pomada en emulsión son emulsiones de agua-en-aceite (W/O) o emulsiones de aceite-en-agua (O/W) e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; de nuevo, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para obtener más información.

Las formulaciones útiles de la invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones también abarcan pulverizaciones. Los aerosoles generalmente proporcionan el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que se puede rociar sobre la piel, las uñas, el cabello, la garra o el casco para el suministro. Tales pulverizaciones incluyen aquellas formuladas para proporcionar la concentración de la solución de agente activo en el sitio de administración posterior a la administración, por ejemplo, la solución de aerosol puede estar compuesta principalmente de alcohol u otro líquido volátil similar en el que se puede disolver el fármaco o el agente activo. En el momento de la administración a la piel, uña, pelo, garra o pezuña, el portador se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender vehículos adecuados en fase sólida o gel. Ejemplos de tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un emulsionante adecuado que se refiere a un agente que mejora o facilita la mezcla y suspensión de aceite-en-agua o agua-en-aceite. El agente emulsionante utilizado en este documento puede consistir en un agente emulsionante único o puede ser un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o una mezcla de dos o más de dichos agentes tensioactivos; Los preferidos para

su uso aquí son emulsionantes no iónicos o aniónicos. Dichos agentes tensioactivos se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA.

5 Los preferidos para su uso aquí son alcoholes de alto peso molecular tales como alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante, monoestearato de glicerilo. Otros ejemplos son diestearato de etilenglicol, triestearato de sorbitán, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (SPAN 60), monolaurato de dietilenglicol, monopalmitato de sorbitán, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa (CRODESTA F-160), polioxietilen lauril éter (BRIJ 30), polioxietileno (2) estearil éter (BRIJ 72), polioxietileno (21) estearil éter (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), monoestearato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 60), monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 80), monolaurato de polioxietileno sorbitano (TWEEN 20) y oleato de sodio. El colesterol y los derivados del colesterol también pueden emplearse en emulsiones de uso externo y promover emulsiones sin aceite.

15 Agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados son aquellos con balances hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para sistema w/o y 8 a 18 para sistema o/w según lo determinado por el procedimiento descrito por Paul L. Lindner in "Emulsions and Emulsion", edited by Kenneth Lissant, published by Dekker, New York, N.Y., 1974, pages 188-190. Más preferidos para su uso en el presente documento son uno o más tensioactivos no iónicos que producen un sistema que tiene un HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.

20 Ejemplos de dichos emulsionantes no iónicos incluyen, entre otros, "BRIJ 72", el nombre comercial de un polioxietileno (2) estearil éter que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre comercial de un polioxietileno (21) estearil éter que tiene un HLB de 15,5, "Brij 30", el nombre comercial de polioxietileno lauril éter que tiene un HLB de 9,7; "Polawax", el nombre comercial de la cera emulsionante que tiene un HLB de 8,0; "Span 60", el nombre comercial del monoestearato de sorbitán con un HLB de 4,7; "Crodesta F-160", el nombre comercial de estearato de sacarosa con un HLB de 14,5. Todos estos materiales están disponibles en Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 2,0%, más preferiblemente de 1,0% o 1,8%. Preferiblemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de steareth 21 (a aproximadamente 1,8%) y steareth 2 (a aproximadamente 1,0%).

30 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender emolientes adecuados. Los emolientes son materiales utilizados para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel, uñas, cabello, garras o pezuñas. Los emolientes útiles incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico y similares. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y se pueden usar en el presente documento. Véase, por ejemplo, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), y la Patente de los Estados Unidos No. 4,919,934, de Decker et al., concedida el 24 de abril de 1990. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

40 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 15%, preferiblemente de 0,1 a aproximadamente 3,0, más preferiblemente de 0,5, 1,0, o 2,5% en peso. Preferiblemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una proporción de 1/5/2. El emoliente también puede ser una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una proporción de 1/2.

45 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender antioxidantes adecuados, sustancias conocidas por inhibir la oxidación. Los antioxidantes adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*tert*-butilfenol, ácido eritórbito, goma guaiac, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, *tert*-butilhidroquinona y tocoferoles, tales como vitamina E, y similares, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de estos compuestos. Preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

50 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente es de aproximadamente 0,001 a 0,5% en peso, preferiblemente de 0,05 a aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente de 0,1 %.

55 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos agregados a una formulación farmacéutica para actuar como un agente anti-microbiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica como efectivos y aceptables en formulaciones parenterales están el cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno,

clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y diversas mezclas de los mismos. Véase, e.g., Wallhausser, K.-H., *Develop. Biol. Standard*, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel). Preferiblemente, el conservante se selecciona de metilparabeno, propilparabeno y mezclas de los mismos. Estos materiales están disponibles en Inolex Chemical Co (Philadelphia, PA) o Spectrum Chemicals.

- 5 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un conservante, la cantidad total de conservante presente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 0,5%, más preferiblemente desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 0,15. Preferiblemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una proporción de 5/1. Cuando se usa alcohol como conservante, la cantidad suele ser de 15 a 20%.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no atraviesan una bicapa lipídica. Ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen etilendiamina, ácido tetraacético (EDTA), etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y 8-Amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolina-N,N,N',N'-ácido tetraacético, sal tetrapotásica (QUIN-2). Preferiblemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Estos materiales están disponibles en Spectrum Chemicals.

- 15 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente es de aproximadamente 0,005% a 2,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes neutralizantes adecuados usados para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes neutralizantes incluyen, entre otros, trolamina, trometamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido acético. Tales materiales están disponibles en Spectrum Chemicals (Gardena, CA).

- 25 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente 0,1% en peso a aproximadamente 5,0 % en peso, y más preferiblemente aproximadamente 1,0% en peso. El agente neutralizante generalmente se agrega en la cantidad que sea necesaria para llevar la formulación al pH deseado.

- 30 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad adecuados. Estos componentes son compuestos difusibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímero a través de la interacción del agente con el polímero. CARBOPOL ULTREZ 10 se puede usar como un agente que aumenta la viscosidad. Estos materiales están disponibles en Noveon Chemicals, Cleveland, OH.

- 35 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones contienen al menos un agente que aumenta la viscosidad, la cantidad total de agente que aumenta la viscosidad presente es de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 5,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,25% en peso. a aproximadamente 1,0% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% en peso.

- 40 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender potenciadores adecuados de penetración de uñas. Ejemplos de potenciadores de la penetración de las uñas incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y tensioactivos. Los mejoradores de la penetración de las uñas adecuados para su uso en la invención se describen con mayor detalle en Malhotra et al., *J. Pharm. Sci.*, 91:2, 312-323 (2002).

- 45 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluta) para disolverse en cualquier sustancia líquida (solvente) depende de las propiedades físicas del soluto y del solvente. Cuando los solutos y los solventes tienen propiedades físicas similares, la solubilidad del soluto en el solvente será la mayor. Esto da lugar a la comprensión tradicional de que "lo similar se disuelve lo similar". Los solventes se pueden caracterizar en un extremo como aceites lipofílicos no polares, mientras que en el otro extremo se pueden usar solventes hidrofílicos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares mediante las interacciones de Van der Waals, mientras que el agua y otros disolventes hidrofílicos disuelven las sustancias polares mediante interacciones iónicas, dipolares o de enlaces de hidrógeno. Todos los solventes pueden enumerarse a lo largo de un continuo desde los hidrocarburos menos polares, como el decano, hasta el solvente más polar que es el agua. Un soluto tendrá su mayor solubilidad en disolventes con polaridad equivalente. Por lo tanto, para los medicamentos que tienen una solubilidad mínima en agua, los solventes menos polares proporcionarán una solubilidad mejorada con el solvente que tiene una polaridad casi equivalente a la del soluto proporcionando una solubilidad máxima. La mayoría de los medicamentos tienen polaridad intermedia y, por lo tanto, experimentan la máxima solubilidad en solventes como el propilenglicol o el etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo, 8% (p/p) que en agua (por ejemplo, 0,1% (p/p)), entonces la adición de agua a propilenglicol debería disminuir la cantidad máxima de

solubilidad del fármaco Para la mezcla de disolventes en comparación con propilenglicol puro. La adición de un disolvente pobre a un disolvente excelente disminuirá la solubilidad máxima para la mezcla en comparación con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.

5 Cuando los compuestos se incorporan en formulaciones tópicas, la concentración de ingrediente activo en la formulación puede estar limitada por la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente y/o vehículo elegido. Los fármacos no lipófilos suelen mostrar una solubilidad muy baja en disolventes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos en la divulgación en agua es inferior al 0,00025% peso/peso. La solubilidad de los mismos compuestos en la divulgación puede ser inferior a aproximadamente el 2% peso/peso en propilenglicol o miristato de isopropilo. En una realización de la presente invención, el monoetil éter de dietilenglicol (DGME) es el disolvente usado para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En una realización de la presente invención, el monoetil éter de dietilenglicol (DGME) es el disolvente usado para disolver un compuesto descrito en el presente documento. Se cree que los compuestos de la divulgación útiles en la presente formulación tienen una solubilidad de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 25% p/p en DGME. En otra realización, se usa un sistema de codisolvente de agua DGME para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En otra realización, se usa un sistema de codisolvente de agua DGME para disolver un compuesto descrito en el presente documento. La capacidad de disolvente de la DGME disminuye cuando se agrega agua; sin embargo, el sistema DGME/agua codisolvente puede diseñarse para mantener la concentración deseada de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% peso/peso de ingrediente activo. Preferiblemente, el ingrediente activo está presente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% peso/peso, y más preferiblemente a aproximadamente 1% peso/peso, en las formulaciones tópicas aplicadas. Debido a que la DGME es menos volátil que el agua, ya que la formulación tópica se evapora con la aplicación, el agente activo se vuelve más soluble en la formulación en crema. Este aumento de la solubilidad reduce la probabilidad de una biodisponibilidad reducida causada por el fármaco que precipita en la superficie de la piel, uñas, cabello, garra o pezuña.

25 Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para administración tópica o adecuadas para aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, espesantes, mejoradores de la penetración y similares. Las formas sólidas tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, agua, aceite, alcohol o grasa como sustrato con surfactante, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnologías de administración mejoradas tales como liposomas, microsomas, 30 microesponjas y similares.

Además, los compuestos pueden administrarse utilizando un sistema de liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los regímenes de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de esta invención comprenden aplicar la composición directamente a la piel, uñas, cabello, garra o pezuña en el sitio de aplicación, de una a varias veces al día.

Las formulaciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir afecciones o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

40 En una realización de ejemplo, la formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de las indicaciones enumeradas en las reivindicaciones incluye una solución simple. En una realización de ejemplo, la solución simple incluye un poliéter. En una realización de ejemplo, el poliéter es polietilenglicol o polipropilenglicol. En una realización de ejemplo, la solución simple incluye un alcohol. En una realización de ejemplo, el alcohol es metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. En una realización de ejemplo, la solución simple incluye un poliéter y un alcohol. En otra realización de ejemplo, la solución simple incluye un polipropilenglicol y etanol. En otra realización de ejemplo, la solución simple es un miembro seleccionado de aproximadamente 10% de polipropilenglicol y aproximadamente 90% de etanol; aproximadamente 20% de polipropilenglicol y aproximadamente 80% de etanol; aproximadamente 30% de polipropilenglicol y aproximadamente 70% de etanol; aproximadamente 40% de polipropilenglicol y aproximadamente 60% de etanol; aproximadamente 50% de polipropilenglicol y aproximadamente 50% de etanol; aproximadamente 60% de polipropilenglicol y aproximadamente 40% de etanol; aproximadamente 70% de polipropilenglicol y aproximadamente 30% de etanol; aproximadamente 80% de polipropilenglicol y aproximadamente 20% de etanol; aproximadamente 90% de polipropilenglicol y aproximadamente 10% de etanol.

En una realización de ejemplo, la formulación farmacéutica es una laca.

#### V. b) Agentes Activos Adicionales

55 Los siguientes son ejemplos de los agentes cosméticos y farmacéuticos que se pueden agregar a las formulaciones farmacéuticas tópicas de la presente invención. Los siguientes agentes son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente.

Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, bisabolol, mentholatum, dapsona, aloe, hidrocortisonz, y similares.

Las vitaminas incluyen, pero no se limitan a, Vitamina B, Vitamina E, Vitamina A, Vitamina D y similares y derivados de vitaminas tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

5 Los agentes antienvjecimiento incluyen, pero no se limitan a, niacinamida, retinol y derivados retinoides, AHA, ácido ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q10, beta hidroxiaácidos, ácido salicílico, péptidos de unión al cobre, dimetilaminoetilo (DAEA) y similares.

Los protectores solares y/o agentes de alivio de quemaduras solares incluyen, pero no se limitan a, PABA, jojoba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, proxamina HCl, lidocaína y similares. Los agentes de bronceado sin sol incluyen, pero no se limitan a, dihidroxiacetona (DHA).

10 Los agentes para el tratamiento de la psoriasis y/o los agentes para el tratamiento del acné incluyen, entre otros, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, alquitrán de hulla, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritiona (zinc y/o sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Agentes que son efectivos para controlar o modificar la queratinización, incluyen, sin limitarse a ellos, tretinoína, tazaroteno y adapaleno.

15 Las composiciones que comprenden un compuesto/agente activo descrito en el presente documento, y opcionalmente al menos uno de estos agentes adicionales, deben administrarse por vía tópica. En una aplicación primaria, esto conduce a los compuestos de la divulgación y a cualquier otro agente activo que trabaje y trate la piel, las uñas, el cabello, la garra o la pezuña. Alternativamente, cualquiera de los agentes activos de aplicación tópica también se puede administrar sistémicamente por vías transdérmicas.

20 En tales composiciones, un agente adicional cosméticamente o farmacéuticamente eficaz, como un agente antiinflamatorio, una vitamina, un agente antienvjecimiento, un filtro solar y/o un agente para el tratamiento del acné, por ejemplo, suele ser un componente menor (de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente el 20% en peso o preferiblemente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% en peso), siendo el resto diversos vehículos o soportes y ayudas de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

#### V. c) Pruebas

25 Los compuestos preferidos para su uso en las presentes formulaciones tópicas tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, pero no se limitan a, baja toxicidad, baja unión a proteínas del suero y vida media deseables *in vitro* e *in vivo*. Pueden usarse ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos utilizados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluidas las monocapas de células Caco-2. La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Dichos ensayos se describen en una revisión de Oravcova et al. (1996, J. Chromat. B677: 1-27). La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vida media *in vitro* de los compuestos se puede predecir a partir de los ensayos de la vida media microsómica, como se describen Kuhnz y Gleschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

35 La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosis para su uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen el ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, e.g. Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, p. 1).

#### V. d) Administración

50 Para cualquier compuesto usado en el procedimiento de la divulgación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante que incluya la EC<sub>50</sub> (dosis efectiva para un aumento del 50%) determinada en el cultivo celular, es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición máxima del crecimiento de células bacterianas. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en los seres humanos.

55 En general, los compuestos preparados por los procedimientos, y a partir de los intermedios, descritos en el presente documento se administrarán en una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que proveen utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del

compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la ruta de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad en particular que se encuentra en tratamiento y el criterio del médico que prescribe. El medicamento puede administrarse una o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

- 5 La cantidad de dosis y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que son suficientes para mantener los efectos inhibidores del crecimiento de las células bacterianas. Las dosis usuales para el paciente para administración sistémica varían de 0,1 a 1000 mg/día, preferiblemente, 1-500 mg/día, más preferiblemente 10-200 mg/día, aún más preferiblemente 100-200 mg/día. Según las áreas de superficie corporal del paciente, las dosis habituales oscilan entre 50 y 91 mg/m<sup>2</sup>/día.
- 10 La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en un porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0,01-10% en peso del fármaco en base a la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0,1-3,0% en peso, más preferiblemente, aproximadamente 1,0% en peso.
- 15 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que siguen. Los Ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

### Ejemplos

Los espectros de RMN de protones se registraron en un espectrómetro Varian AS 300 y los desplazamientos químicos se informan como  $\delta$  (ppm) campo abajo desde el tetrametilsilano. Los espectros de masas se determinan en  
20 Micromass Quattro II.

#### Ejemplo 1

##### Preparación de 3 a partir de 1

##### 1.1 Reducción del Ácido Carboxílico

25 A una solución de **1** (23,3 mmol) en THF anhidro (70 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de BH<sub>3</sub> THF (1,0 M, 55 ml, 55 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se enfrió nuevamente con un baño de hielo y se añadió MeOH (20 ml) gota a gota para descomponer el exceso de BH<sub>3</sub>. La mezcla resultante se agitó hasta que no se liberó ninguna burbuja y luego se añadió NaOH al 10% (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. El residuo de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice para dar 20,7 mmol de  
30 **3**.

##### 1.2 Resultados

A continuación se proporcionan los compuestos de ejemplo de estructura **3** preparados por el procedimiento anterior.

##### 1.2.a Alcohol 2-Bromo-5-clorobencílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H) y 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ppm.

##### 1.2.b Alcohol 2-Bromo-5-metoxibencílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J<sub>1</sub> = 3 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,44(d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76(s, 3H).

#### Ejemplo 2

##### 40 Preparación de 3 a partir de 2

##### 2.1. Reducción de Aldehído

45 A una solución de **2** (Z = H, 10,7 mmol) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro de sodio (5,40 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 9,9 mmol de **3**.

##### 2.2 Resultados

Los compuestos de ejemplo de estructura **3** preparados por el procedimiento anterior se proporcionan a continuación.

##### 2.2.a Alcohol 2-Bromo-5-(4-cianofenoxi)bencílico



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,00 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

#### 2.2.b Alcohol 2-Bromo-4-(4-cianofenoxi)bencílico

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,83 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 5,48 (t, 1H) y 4,50 (d, 2H) ppm.

#### 2.2.c 5-(4-Cianofenoxi)-1-Indanol

M.p. 50-53°C. MS (ESI+): *m/z* = 252 (M+1). HPLC: 99,7% pureza a 254 nm y 99,0% at 220 nm. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,80 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,03 (q, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H) y 1,85-1,74 (m, 1H) ppm.

#### 10 2.2.d Alcohol 2-Bromo-5-(tert-butildimetilsiloxi)bencílico

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0,20 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 4,67 (br s, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

15 Ejemplos adicionales de compuestos que pueden producirse por este procedimiento incluyen alcohol 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)bencílico; alcohol 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)bencílico; alcohol 2-bromo-4-fenoxibencílico; alcohol 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)bencílico; alcohol 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etilico; y alcohol 2-bromo-5-fluorobencílico.

### Ejemplo 3

#### Preparación de 4 a partir de 3

##### 3.1 Alquilación Protectora

20 El compuesto 3 (20,7 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. A esta solución bajo nitrógeno se agregaron en la secuencia N,N-diisopropil etil amina (5,4 ml, 31,02 mmol, 1,5 eq) y clorometil metil éter (2 ml, 25,85 mmol, 1,25 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con agua saturada con NaHCO<sub>3</sub> y luego con agua saturada con NaCl. El residuo después de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice para dar 17,6 mmol de 4.

##### 3.2 Resultados

25 Se proporcionan a continuación los compuestos de ejemplo de estructura 4 preparados por el procedimiento anterior.

##### 3.2.a 2-Bromo-5-cloro-1-(metoximetoximetil)benceno

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 2,4 & 0,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,4 & 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (s, 2H) y 3,30 (s, 3H) ppm.

##### 3.2.b 2-Bromo-5-fluoro-1-[1-(metoximetoxi)etil]benceno

30 <sup>1</sup>H-RMN (300,058 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,55 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H).

##### 3.2.c 2-bromo-5-fluoro-1-[2-(metoximetoxi)etil]benceno

<sup>1</sup>H-RMN (300,058 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,77 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,82 (td, *J* = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H).

##### 35 3.2.g 1-Bencil-1-(2-bromo-fenil)-1-(metoximetoxi)etano

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,70-7,67 (m, 1H), 7,25-7,09 (m, 6H), 6,96-6,93 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,22 (s, 3H) y 1,63 (s, 3H) ppm.

##### 3.2.j 2-Bromo-5-(tert-butildimetilsiloxi)-1-(metoximetoximetil)benceno

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0,19 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 3,43 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,64 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

##### 3.2.k 2-Bromo-5-(2-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,41 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,16 (td, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,8, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H).

##### 45 3.2.l 2-Bromo-5-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benceno

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,40 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,80 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,12 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,9$  hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

- Ejemplos adicionales de compuestos que pueden producirse mediante este procedimiento incluyen 2-bromo-1-(metoximetoximetil)benzeno; 2-bromo-5-fluoro-1-(metoximetoximetil)benzeno; 2-fenil-1-(2-bromofenil)-1-(metoximetoxi)etano; 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)-1-(metoximetoxi metil)benzeno; 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benzeno; 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benzeno; 2-bromo-4-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benzeno; 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benzeno.

#### Ejemplo 4

##### Preparación de I desde 4 hasta 5.

- 4,1 Metalación y boronilación.

A una solución de 4 (17,3 mmol) en THF anhidro (80 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno se añadió gota a gota *tert*-BuLi o *n*-BuLi (11,7 ml) y la solución se volvió de color marrón. Luego, se inyectó  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (1,93 ml, 17,3 mmol) en una porción y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se calentó gradualmente con agitación durante 30 minutos y luego se agitó con un baño de agua durante 2 horas. Después de la adición de HCl 6N (6 ml), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se produjo aproximadamente un 50% de hidrólisis como se muestra por análisis de TLC. La solución se evaporó por rotación y el residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y HCl 6N (4 ml). La solución se sometió a reflujo durante 1 hora y la hidrólisis se completó según lo indicado por el análisis de TLC. La evaporación por rotación dio un residuo que se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y luego se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice para proporcionar un sólido con 80% de pureza. El sólido se purificó adicionalmente lavando con hexano para proporcionar 7,2 mmol de I.

#### 4.2 Resultados

Los datos analíticos para compuestos de ejemplo de la estructura I se proporcionan a continuación.

##### 4.2.a 5-Cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C1)

M.p.  $142-150^\circ\text{C}$ . MS (ESI):  $m/z = 169$  (M+1, positiva) y  $167$  (M-1, negativa). HPLC (220 nm): 99% de pureza.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,30 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H) y 4,96 (s, 2H) ppm.

##### 4.2.b 1,3-Dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C2)

M.p.  $83-86^\circ\text{C}$ . MS (ESI):  $m/z = 135$  (M+1, positiva) y  $133$  (M-1, negativa). HPLC (220 nm): 95,4% de pureza.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,14 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H) y 4,97 (s, 2H) ppm.

- 4.2.c 5-Fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-3-metil-2,1-benzoxaborol (C3)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 5,17 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 7,14 (m, 1H), 7,25 (dd,  $J = 9,7, 2,3$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,2, 5,9$  Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

##### 4.2.j 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

M.p.  $110-114^\circ\text{C}$ . MS ESI:  $m/z = 150,9$  (M-1).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,20 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 6$  Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,95 (s, 2H) ppm.

##### 4.2.o 3-Bencil-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C15)

MS (ESI+):  $m/z = 225$  (M+1). HPLC: 93,4% pureza a 220 nm.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,08 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,35-7,14 (m, 7H), 5,38 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H) y 2,77 (dd, 1H) ppm.

##### 4.2.q 5-(4-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C17)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 4,95 (s, 2H), 7,08 (dd,  $J = 7,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 9,22 (s, 1H).

##### 4.2.v 5-(4-Cianobenciloxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C22)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,90 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,98 (dd,  $J = 7,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,01 (s, 1H).

- 4.2.w 5-(2-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C23)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,95 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,32 (td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 7,68 (ddd,  $J = 9,1, 7,6, 1,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 7,9, 1,8$  Hz, 1H).

## 4.2.x 5-Fenoxi-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C24)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,91 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,17 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,11 (s, 1H).

4.2.y 5-[4-(*N,N*-Dietilcarbamoil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C25)

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1,08 (br s, 6H), 3,1-3,5 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 9,15 (s, 1H).

## 4.2.z 1,3-Dihidro-1-hidroxi-5-[4-(morfolinocarbonil)fenoxil]-2,1-benzoxaborol (C26)

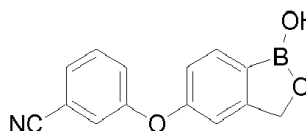
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3,3-3,7 (m, 8H), 4,93 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 9,16 (s, 1H).

- 10 4.2.aa 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C27)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,97 (s, 2H), 7,13 (dd,  $J = 7,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

## 4.2.ak 5-(3-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C37)

- 15 Para el acoplamiento entre 3-fluorobenzonitrilo y fenol sustituido, se obtiene el material de partida 2: Li, F. et al., *Organic Letters* (2003), 5(12), 2169-2171.



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,93 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5-7,7 (m, 3H), 7,75 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H).

## 4.2.al 5-(4-Carboxifenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C38)

- 20 A una solución de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol obtenida en **C17** (430 mg, 1,71 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 6 mol/L de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico (6 mol/L, 3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), seguido de trituración con éter diisopropílico para dar el compuesto objetivo (37 mg, 8%).
- 25

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,94 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 12,8 (br s, 1H).

## 4.2.am 1-Hidroxi-5-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]-2,1-benzoxaborol (C39)

- 30 Una mezcla de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (200 mg, 0,797 mmol), azida de sodio (103 mg, 1,59 mmol) y cloruro de amonio (85 mg, 1,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 80°C durante dos días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), seguido de trituración con acetato de etilo para dar el compuesto objetivo (55 mg, 23%).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4,95 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 9,18 (br s, 1H).

**Ejemplo 5****Preparación de 1 desde 2 hasta 6**

## 5.1 Boronilación catalítica, reducción y ciclización

- 40 Una mezcla de **2** (10,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,79 g, 11,0 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (250 mg, 3% en moles) y acetato de potasio (2,94 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml) y luego se añadió peryodato sódico (5,56 g, 26,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió HCl 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con
- 45

5 acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con éter para proporcionar 6,3 mmol del ácido borónico correspondiente. A la solución del ácido borónico obtenido (0,595 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,217 mmol de I.

## 5.2 Resultados

Los datos analíticos para compuestos de ejemplo de la estructura I se proporcionan a continuación.

### 10 5.2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4,2.j.

## Ejemplo 6

### Preparación de 1 a partir de 3

#### 6.1 Boronilación y Ciclización en un recipiente único

15 A una solución de **3** (4,88 mmol) y borato de triisopropilo (1,35 ml, 5,86 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió *n*-butil litio (1,6 mol/L en hexanos; 6,7 ml, 10,7 mmol) gota a gota durante 15 minutos a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se trató con pentano para dar 0,41 mmol de I.

## 20 6.2 Resultados

Los datos analíticos para compuestos de ejemplo de la estructura I se proporcionan a continuación.

### 6.2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4,2.j.

## 25 Ejemplo 7

### Preparación de 1 a partir de 3

#### 7.1 Boronilación y ciclización en un recipiente único con destilación

30 A una solución de **3** (4,88 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió borato de triisopropilo (2,2 ml, 9,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente, el alcohol isopropílico generado y el exceso de borato de triisopropilo se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota *n*-Butil litio (3,2 ml, 5,1 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 2N HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,54 mmol de I.

## 35 7.2 Resultados

Los datos analíticos para compuestos de ejemplo de la estructura I se proporcionan a continuación.

### 7,2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4,2.j.

## Ejemplo 8

### 40 Preparación de 8 a partir de 7

#### 8.1 Bromación

45 A una solución de **7** (49,5 mmol) en tetracloruro de carbono (200 ml) se agregó *N*-bromosuccinimida (8,81 g, 49,5 mmol) y *N,N*-azoisobutilonitrilo (414 mg, 5% en moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el intermedio de bromo de metilo crudo **8**.

**Ejemplo 9****Preparación de 3 a partir de 8**

## 9.1 Hidroxilación

- 5 A **8** crudo (49,5 mmol) se agregaron dimetilformamida (150 ml) y acetato de sodio (20,5 g, 250 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (150 ml) e hidróxido de sodio 1N (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente un tercio de volumen a presión reducida. Se añadieron agua y ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguido de trituración con diclorometano para dar 21,8 mmol de **3**.
- 10

## 9.2 Resultados

A continuación se proporcionan los compuestos de ejemplo de estructura **3** preparados por el procedimiento anterior.

## 9.2.a Alcohol 2-Bromo-5-cianobencilico

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,51 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 5,67 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz, 1H), 7,80 (s,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

Ejemplos adicionales de compuestos que pueden producirse por este procedimiento incluyen alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)bencilico.

**Ejemplo 10**

- 20 **Preparación de 9 a partir de 2**

## 10.1 Reacción

- Una mezcla de **2** (20,0 mmol), cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,49 g, 24,0 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (2,83 g, 24,0 mol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con HCl 6 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió tetrahidrofurano (60 ml) y HCl 6 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 16,6 mmol de **9**.
- 25

**Ejemplo 11**

- 30 **Método de Preparación de la Etapa 13**

## 11.1 Reacción

Se sometió a reflujo una solución de **I** en un disolvente alcohólico apropiado ( $\text{R}^1\text{-OH}$ ) bajo atmósfera de nitrógeno y luego se destiló para eliminar el alcohol y dar el éster correspondiente.

**Ejemplo 12**

- 35 **Preparación de Ib a partir de Ia**

## 12.1 Reacción

A una solución de **Ia** en tolueno se añadió alcohol amino y el sólido participado se recogió para dar **Ib**.

## 12.2 Resultados

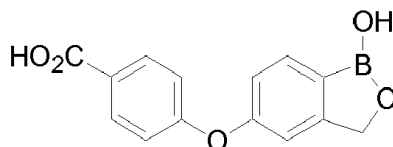
- (500 mg, 3,3 mmol) se disolvió en tolueno (37 ml) a 80°C y se añadió etanolamina (0,20 ml, 3,3 mmol). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego en un baño de hielo y se filtró para dar **C38** como un polvo blanco (600,5 mg, 94%).
- 40

12.2 $\alpha$  (**C38**)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 2,88 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H), 3,75 (t,  $J=6,3$  Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,77 (br, 2H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,31 (td,  $J=7,2, 1,2$  Hz, 1H).

- 45 **Ejemplo 13**

## 5-(4-Carboxifenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol

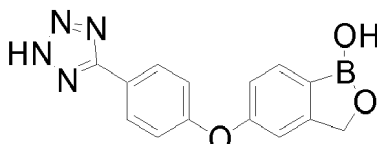


Una solución de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol obtenido en **C17** (430 mg, 1,71 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio 6 mol/L (2 ml), y la mezcla se sometió a un reflujo durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico (6 mol/L, 3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), seguida de trituración con éter diisopropílico para dar el compuesto objetivo (37 mg, 8%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 4,94 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 12,8 (br s, 1H).

**Ejemplo 14**

## 1-Hidroxi-5-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]-2,1-benzoxaborol



Una mezcla de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (200 mg, 0,797 mmol), azida de sodio (103 mg, 1,59 mmol) y cloruro de amonio (85 mg, 1,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 80°C durante dos días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), seguida de trituración con acetato de etilo para dar el compuesto objetivo (55 mg, 23%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 4,95 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 9,18 (br s, 1H).

**Ejemplo 18****Pruebas Antiinflamatorias**

Se probó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir citoquinas proinflamatorias. Se examinaron los efectos de los compuestos en los perfiles de liberación de citoquinas IL-1β, IL-4, TNFα e IFNγ en mononucleocitos de sangre periférica humana (PBMC) congelados. Las células PBMC se expusieron a una concentración de 10 μM de cada muestra antes de la estimulación con 20 μg/ml de fitohemaglutininas (PHA). Los perfiles de liberación de citoquinas se ensayaron utilizando el ensayo Luminex 4-plex. (IL-1β, IFNγ, IL-4, TNF-α). Los resultados de las pruebas se proporcionan en la **FIGURA1**.

**Métodos:****Sustancias de Prueba y Patrón de Dosificación**

Las PBMC humanas congeladas se descongelarán y se centrifugarán. Los medios de crioconservación se aspiraron del sedimento celular y las células se resuspendieron en medios de cultivo frescos. El medio de cultivo (CM) para PBMC fue RPMI 1640, FBS al 10%, P/S al 1%, L-glutamina 2 mM. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Se disuelve el compuesto sólido seco descrito aquí en DMSO para formar una muestra 20 mM (DMSO, 100%). Las muestras a 20 mM se diluyeron a 200 μM (10X) en CM (DMSO, 1%). Se agregaron 10 μl de muestra diluida a 190 μl de células CM + (n=3) para una concentración final de la muestra de 10 μM (DMSO final 0,05%). La muestra se incubó con las células a 37°C durante 15-30 minutos antes de agregar el inductor (PHA, 20 ug/ml). Se utilizó el inductor más un vehículo (PHA + 0,05% DMSO) como control para este experimento. Se utilizó vehículo sin inductor como control negativo. Se usó dexametasona (50 nM, n=3) en el control positivo. El sobrenadante se extrajo a las 24 horas y a las 48 horas, y se almacenó a -80°C. El sobrenadante se descongeló y se analizó con Azul de Alamar para determinar la citotoxicidad de la muestra. El sobrenadante se ensayó luego para determinar IL-1β, IL-4, TNF-α e IFNγ utilizando el ensayo Luminex 4-plex.

**Resultados:**

La inhibición por dexametasona de la secreción de citoquinas estuvo dentro del rango esperado, lo que confirma que el ensayo era válido. El % de inhibición de IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$  para los diversos compuestos de la invención se proporciona en la **FIGURA 1**.

### Ejemplo 19

#### 5 Ensayo en oreja de ratón con forbol éster, tópico

##### Métodos:

##### Sustancias de prueba y patrón de dosificación

El 5-(4-Cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol y la betametasona fueron proporcionados por Anacor Pharmaceuticals, Inc. La betametasona se usa para tratar la picazón, enrojecimiento, sequedad, formación de costras, descamación, inflamación y molestias de diversas condiciones de la piel.

10 Cada una de las sustancias de prueba se aplicó por vía tópica en la oreja derecha del animal de prueba 30 minutos antes y 15 minutos después de la aplicación de 12-Miristato 13-Acetato de forbol (PMA). El volumen de dosificación fue de 20  $\mu$ l/oreja para vehículo solvente o 20 mg/oreja para formulaciones en crema.

##### Animales

15 BioLasco Taiwan (bajo licencia de Charles River Laboratories Technology) proporcionó ratones machos derivados de CD-1 (*Crl.*) que pesaban  $24 \pm 2$  g. La asignación de espacio para 10 animales fue de 29 x 18 x 13 cm. Los ratones fueron alojados en jaulas APEC<sup>R</sup>. Todos los animales se mantuvieron en un entorno de temperatura (22°C-23°C) y humedad (70%-80%) controladas con ciclos de oscuridad de 12 horas durante al menos una semana en MDS Pharma Services - Taiwan Laboratory antes de su uso. Se otorgó acceso gratuito a la comida estándar de laboratorio para ratones (Lab Diet, Rodent Diet, PMI Nutrition International, USA) y agua del grifo. Todos los aspectos de este trabajo, incluidos el alojamiento, la experimentación y el desecho de animales, se realizaron de acuerdo con la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D. C., 1996).

20

##### Productos químicos

25 Acetona (Wako, Japón), Etanol Absoluto (Merck, Alemania), Dexametasona (Sigma, Estados Unidos) y 12- Miristato 13-Acetato de forbol (Sigma, Estados Unidos).

##### Equipo

Jaula para animales (Allentown, Estados Unidos), Medidor micrométrico modelo Dyer (Peacock, Japón) y Pipetman (Gilson, Francia).

##### Ensayo de Inflamación: Tópico, Éster de forbol

30 Se utilizaron grupos de 5 ratones derivados de CD-1 (*Crl.*) que pesaban  $24 \pm 2$  g. Se aplicó PMA (4  $\mu$ g en 20  $\mu$ l de acetona) tópicamente a las superficies anterior y posterior de la oreja derecha a cada animal. Vehículo (etanol: acetona/1:1, 20  $\mu$ l/oreja, o crema, 20 mg/oreja) y se aplicaron sustancias de prueba que incluían 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol y betametasona cada uno 30 minutos antes y 15 minutos después de la aplicación de PMA. Se aplicó dexametasona (3 mg en 20  $\mu$ l/oreja de acetona:etanol 1:1, 3 mg/oído) como control positivo de manera similar en el mismo momento. Posteriormente, se midió la hinchazón de la oreja con un medidor micrométrico modelo Dyer 6 horas después de la aplicación de PMA como índice de inflamación. El porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con la fórmula:  $([Ic - It]/Ic) \times 100\%$ , donde Ic e It se refieren al incremento en el grosor de la oreja (mm) en los ratones de control y los tratados, respectivamente. Una inhibición de 30 por ciento o más ( $>_{30}\%$ ) se considera una actividad antiinflamatoria significativa.

35

#### 40 Conclusión

En comparación con los grupos de control de vehículo respectivo (etanol:acetona/1:1) o placebo en crema, 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, (1 mg/ oreja x 2), Betametasona (0,2 mg/oreja x 2) causó una inhibición significativa de la inflamación del oído inducida por PMA.

45 Al mismo tiempo, la dexametasona (3 mg/oreja) también causó una disminución significativa (72%) en la hinchazón de la oreja en relación con el grupo tratado con el vehículo (Etanol:Acetona/1:1).

En conclusión, el 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol, a 1 mg/oreja x 2 y la betametasona a 0,2 mg/ oreja x 2 mostraron una actividad antiinflamatoria significativa (inhibición de  $\geq 30\%$ ), mientras que el 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-dihidrobenzoxaborol, a 0,2 mg/oreja x 2 causó una inhibición moderada (22%) pero no significativa de la inflamación del oído inducida por el éster de forbol tópico en ratones.

#### 50 Ejemplo 20

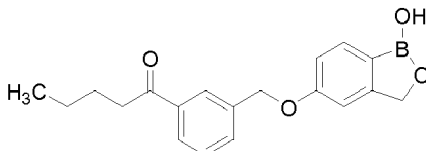
**Ésteres Borónicos Cíclicos**

- Se pueden producir compuestos adicionales mediante los procedimientos descritos en el presente documento. Al elegir el material de partida apropiado, como **1** o **3**, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para formular los siguientes compuestos. Cuando esté disponible, se proporciona una caracterización del punto de fusión para estos compuestos.

## 20. Resultados

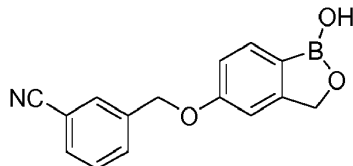
A continuación se proporcionan los datos analíticos para compuestos de ejemplo de la estructura I.

20e 1-(3-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)metil)fenil)pentan-1-ona (C45)



- 10 M.P. 96-98°C. Material de partida de ejemplo: 1-(3-((4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi)metil)fenil)pentan-1-ono.

20bbb 3-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)metil)benzonitrilo (C96)



M.P. 147-150°C. Material de partida de ejemplo: 3-((4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi)metil)benzonitrilo.

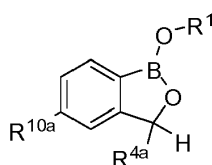


## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en:

5 psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame cerebral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia /radiación, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad hepática, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eccema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet;

en un ser humano o un animal, teniendo el compuesto una estructura:



(V)

15 en la que

$R^1$  es un miembro seleccionado de una carga negativa, un contraión salino, H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

20  $R^{4a}$  es un miembro seleccionado de H, metilo, etilo y arilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido;

$R^{10a}$  es un miembro seleccionado de H, halógeno, arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, arilalcoxi sustituido o no sustituido, arilitio sustituido o no sustituido y arilalquilitio sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 en el que "alquilo" es un radical hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, que tiene el número de átomos de carbono;

en el que "arilo" es un sustituyente aromático que tiene de 1 a 3 anillos que se fusionan entre sí o se unen covalentemente;

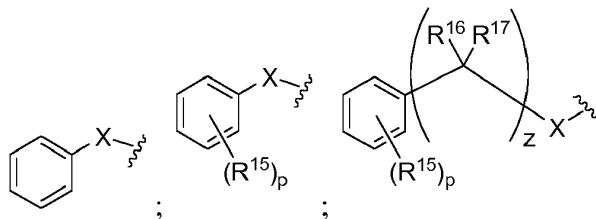
30 en el que "heteroarilo" es un grupo arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de B, N, O y S,

en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados;

35 en el que los sustituyentes para los radicales alquilo, heteroalquilo cicloalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste en:  $OR^1$ ,  $=O$ ,  $=NR^1$ ,  $=N-OR^1$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SR^1$ , - halógeno,  $-OC(O)R^1$ ,  $-C(O)R^1$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-CONR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1C(O)R^1$ ,  $-NR^1-C(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1C(O)_2R^1$ ,  $-NR^1-C(NR^1R^2R^3)=NR^4$ ,  $-NR^1-C(NR^1R^2)=NR^4$ ,  $-S(O)R^1$ ,  $-S(O)_2R^1$ ,  $-S(O)_2NR^1R^2$ ,  $-NRSO_2R^1$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$  en un número que va de cero a  $(2m+1)$ , donde m 'es el número total de átomos de carbono en dicho radical; en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no sustituidos, o grupos arilalquilo; y cuando  $R^1$  y  $R^2$  están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 7miembros;

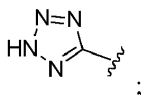
45 en el que los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno,  $OR^1$ ,  $=O$ ,  $=NR^1$ ,  $=N-OR^1$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-SR^1$ , -halógeno,  $-OC(O)R^1$ ,  $-C(O)R^1$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-CONR^1R^2$ ,  $-OC(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1C(O)R^1$ ,  $-NR^1-C(O)NR^1R^2$ ,  $-NR^1C(O)_2R^1$ ,  $-NR^1-C(NR^1R^2R^3)=NR^4$ ,  $-NR^1-C(NR^1R^2)=NR^4$ ,  $-S(O)R^1$ ,  $-S(O)_2R^1$ ,  $-S(O)_2NR^1R^2$ ,  $-NRSO_2R^1$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^1$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , fluoro ( $C_1-C_4$ )alcoxi y flúor ( $C_1-C_4$ ) alquilo, en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>10a</sup> es un miembro seleccionado de



en las que

R<sup>15</sup> es un miembro seleccionado de CN, COOH y



5

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son miembros seleccionados independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

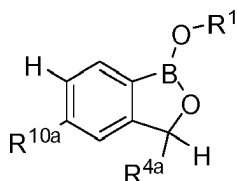
p es un número entero seleccionado de 1 a 5;

10

z es un número entero seleccionado de 1 a 8; y

X es un miembro seleccionado de S y O.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura de acuerdo con:



(IV)

15 en la que

R<sup>4a</sup> es un miembro seleccionado de arilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>10a</sup> es un miembro seleccionado de H, halógeno, arilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, arilalcoxi sustituido o no sustituido, arilitio sustituido o no sustituido y arilalquilitio sustituido o no sustituido.

20 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es H.

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en:

psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame cerebral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/radiación, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad hepática, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eccema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet.

6. Una formulación tópica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en:

psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame cerebral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, pancreatitis, alergia, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una complicación relacionada con la quimioterapia/radiación, diabetes tipo I, diabetes tipo

II, una enfermedad hepática, un trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjögren, uveítis, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, caquexia relacionada con el VIH, malaria cerebral, espondilitis anquilosante, lupus, dermatitis, lepra, fibromialgia, dermatitis por contacto, eccema, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet.

5 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación **6**, en el que el trastorno neurodegenerativo es un miembro seleccionado entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, la enfermedad intestinal inflamatoria es un miembro seleccionado de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; la complicación gastrointestinal es diarrea; la enfermedad hepática es un miembro seleccionado de una hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria e insuficiencia hepática fulminante; el trastorno gastrointestinal es un miembro seleccionado de enfermedad celíaca y colitis no específica; el trastorno pulmonar es un miembro seleccionado de rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación granulomatosa crónica, fibrosis quística y sarcoidosis; la enfermedad cardiovascular es un miembro seleccionado de enfermedad cardíaca aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva y restenosis; 10 y la enfermedad renal es un miembro seleccionado de glomerulonefritis y vasculitis, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Behcet. 15

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y dermatitis atópica. 20

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la psoriasis.

25 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis atópica. 30

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la dermatitis por contacto.

35 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la artritis.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide.

40 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o la prevención de la artritis psoriásica.

45 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención del eczema.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 4**, una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación **5** o una formulación farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación **6** para su uso en el tratamiento o prevención del lupus.

50 18. Una formulación tópica para su uso de acuerdo con la reivindicación **6**, que comprende además un agente farmacéutico adicional.

19. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación **18**, en la que el agente farmacéutico adicional es un agente antiinflamatorio.

FIGURA 1A

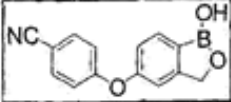
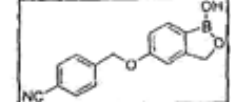
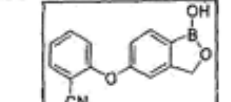
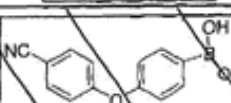
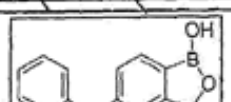
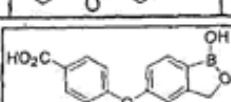
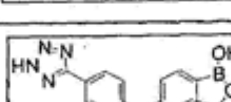
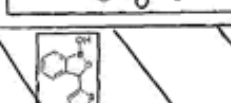
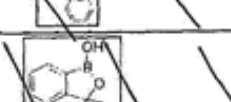


Estructura	% de inhibición			
	TNF-a (10uM)	IL-1b (10uM)	IFN-g (10 uM)	IL-4 (10uM)
	100	67	100	76
	91	25	94	59
	86.5	34.9	95.2	59.7
	60	57.8	93	45
	52			
	51	33	43	3
	50.8	-43.8	55.9	-1
	37.1	-31.3	44.2	22.1
	35	-10.3	41	-0.7
	29	42	55	10
	17.9	-4.9	56.1	41.7

FIGURA 1B

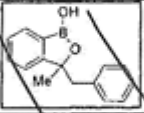


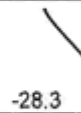
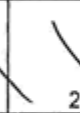
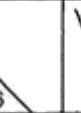
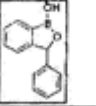
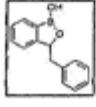
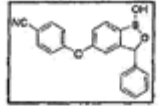
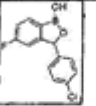
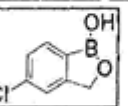
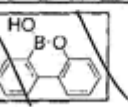



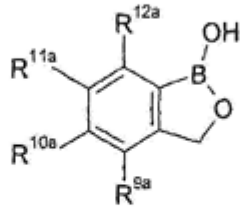
					
	17.1	-28.3	2.6	-14.2	
	16.8	8.1	11	-4.4	
	15.2	-29.2	12	13.3	
	-2	-12	18	24	
	-38	-34	7	-7	
	-54	3	48	54	
				2	9

FIGURA 2A



No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
1	F	H	H	H
2	H	F	H	H
3	H	H	F	H
4	H	H	H	F
5	F	F	H	H
6	H	F	F	H
7	H	H	F	F
8	F	H	F	H
9	H	F	H	F
10	F	H	H	F
11	H	F	F	F
12	F	H	F	F
13	F	F	H	F
14	F	F	F	H
15	F	F	F	F
16	Cl	H	H	H
17	H	Cl	H	H
18	H	H	Cl	H
19	H	H	H	Cl
20	Cl	Cl	H	H
21	H	Cl	Cl	H
22	H	H	Cl	Cl
23	Cl	H	Cl	H
24	H	Cl	H	Cl
25	Cl	H	H	Cl
26	H	Cl	Cl	Cl
27	Cl	H	Cl	Cl
28	Cl	Cl	H	Cl
29	Cl	Cl	Cl	H
30	Cl	Cl	Cl	Cl
31	Br	H	H	H

FIGURA 2B

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
32	H	Br	H	H
<del>33</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>Br</del>	<del>H</del>
34	H	H	H	Br
35	Br	Br	H	H
36	H	Br	Br	H
37	H	H	Br	Br
38	Br	H	Br	H
39	H	Br	H	Br
40	Br	H	H	Br
41	H	Br	Br	Br
42	Br	H	Br	Br
43	Br	Br	H	Br
44	Br	Br	Br	H
45	Br	Br	Br	Br
<del>46</del>	<del>CN</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>47</del>	<del>H</del>	<del>CN</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>48</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>CN</del>	<del>H</del>
49	H	H	H	-CN
50	-CN	-CN	H	H
51	H	-CN	-CN	H
52	H	H	-CN	-CN
53	-CN	H	-CN	H
54	H	-CN	H	-CN
55	-CN	H	H	-CN
56	H	-CN	-CN	-CN
57	-CN	H	-CN	-CN
58	-CN	-CN	H	-CN
59	-CN	-CN	-CN	H
60	-CN	-CN	-CN	-CN
<del>61</del>	<del>-Me</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
62	H	-Me	H	H
63	H	H	-Me	H
64	H	H	H	-Me
65	-Me	-Me	H	H
66	H	-Me	-Me	H
67	H	H	-Me	-Me
68	-Me	H	-Me	H
69	H	-Me	H	-Me
70	-Me	H	H	-Me
71	H	-Me	-Me	-Me
<del>72</del>	<del>-Me</del>	<del>H</del>	<del>-Me</del>	<del>-Me</del>

FIGURA 2C

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
73	-Me	-Me	H	-Me
74	-Me	-Me	-Me	H
75	-Me	-Me	-Me	-Me
76	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H
77	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
78	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
79	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
80	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
81	H	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	H
82	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH
83	-CH <sub>2</sub> OH	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
84	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	-CH <sub>2</sub> OH
85	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
86	H	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH
87	-CH <sub>2</sub> OH	H	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH
88	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	H	-CH <sub>2</sub> OH
89	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	H
90	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH
91	-benzyl	H	H	H
92	H	-benzyl	H	H
93	H	H	-benzyl	H
94	H	H	H	-benzyl
95	-benzyl	-benzyl	H	H
96	H	-benzyl	-benzyl	H
97	H	H	-benzyl	-benzyl
98	-benzyl	H	-benzyl	H
99	H	-benzyl	H	-benzyl
100	-benzyl	H	H	-benzyl
101	H	-benzyl	-benzyl	-benzyl
102	-benzyl	H	-benzyl	-benzyl
103	-benzyl	-benzyl	H	-benzyl
104	-benzyl	-benzyl	-benzyl	H
105	-benzyl	-benzyl	-benzyl	-benzyl
106	-OMe	H	H	H
107	H	-OMe	H	H
108	H	H	-OMe	H
109	H	H	H	-OMe
110	-OMe	-OMe	H	H
111	H	-OMe	-OMe	H
112	H	H	-OMe	-OMe
113	-OMe	H	-OMe	H



FIGURA 2D

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
114	-OMe	H	H	-OMe
115	H	-OMe	-OMe	-OMe
116	-OMe	H	-OMe	-OMe
117	-OMe	-OMe	H	-OMe
118	-OMe	-OMe	-OMe	H
119	-OMe	-OMe	-OMe	-OMe
120	-4-cyanophenoxy	H	H	H
121	H	-4-cyanophenoxy	H	H
122	H	H	-4-cyanophenoxy	H
123	H	H	H	-4-cyanophenoxy
124	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	H	H
125	H	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	H
126	H	H	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy
127	-4-cyanophenoxy	H	-4-cyanophenoxy	H
128	H	-4-cyanophenoxy	H	-4-cyanophenoxy
129	-4-cyanophenoxy	H	H	-4-cyanophenoxy
130	H	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy
131	-4-cyanophenoxy	H	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy
132	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	H	-4-cyanophenoxy
133	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	H
134	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy	-4-cyanophenoxy
135	-3-cyanophenoxy	H	H	H
136	H	-3-cyanophenoxy	H	H
137	H	H	-3-cyanophenoxy	H
138	H	H	H	-3-cyanophenoxy
139	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	H	H
140	H	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	H
141	H	H	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy
142	-3-cyanophenoxy	H	-3-cyanophenoxy	H
143	H	-3-cyanophenoxy	H	-3-cyanophenoxy
144	-3-cyanophenoxy	H	H	-3-cyanophenoxy
145	H	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy
146	-3-cyanophenoxy	H	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy
147	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	H	-3-cyanophenoxy
148	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	H
149	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy	-3-cyanophenoxy
150	-2-cyanophenoxy	H	H	H
151	H	-2-cyanophenoxy	H	H
152	H	H	-2-cyanophenoxy	H
153	H	H	H	-2-cyanophenoxy

FIGURA 2E

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
<del>154</del>	<del>2-cyanophenoxy</del>	<del>2-cyanophenoxy</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
155	H	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	H
156	H	H	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy
157	-2-cyanophenoxy	H	-2-cyanophenoxy	H
158	H	-2-cyanophenoxy	H	-2-cyanophenoxy
159	-2-cyanophenoxy	H	H	-2-cyanophenoxy
160	H	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy
161	-2-cyanophenoxy	H	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy
162	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	H	-2-cyanophenoxy
163	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	H
164	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy	-2-cyanophenoxy
<del>165</del>	<del>4-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
166	H	-4-chlorophenoxy	H	H
<del>167</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>4-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>
168	H	H	H	-4-chlorophenoxy
169	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	H	H
170	H	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	H
171	H	H	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy
172	-4-chlorophenoxy	H	-4-chlorophenoxy	H
173	H	-4-chlorophenoxy	H	-4-chlorophenoxy
174	-4-chlorophenoxy	H	H	-4-chlorophenoxy
175	H	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy
176	-4-chlorophenoxy	H	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy
177	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	H	-4-chlorophenoxy
178	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	H
179	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy	-4-chlorophenoxy
<del>180</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
181	H	-3-chlorophenoxy	H	H
<del>182</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>
183	H	H	H	-3-chlorophenoxy
184	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	H	H
185	H	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	H
186	H	H	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy
187	-3-chlorophenoxy	H	-3-chlorophenoxy	H
188	H	-3-chlorophenoxy	H	-3-chlorophenoxy
189	-3-chlorophenoxy	H	H	-3-chlorophenoxy
190	H	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy
191	-3-chlorophenoxy	H	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy
192	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	H	-3-chlorophenoxy
193	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	-3-chlorophenoxy	H
<del>194</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>	<del>3-chlorophenoxy</del>

FIGURA 2F

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
<del>195</del>	<del>-2-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
196	H	-2-chlorophenoxy	H	H
<del>197</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-2-chlorophenoxy</del>	<del>H</del>
198	H	H	H	-2-chlorophenoxy
199	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	H	H
200	H	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	H
201	H	H	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy
202	-2-chlorophenoxy	H	-2-chlorophenoxy	H
203	H	-2-chlorophenoxy	H	-2-chlorophenoxy
204	-2-chlorophenoxy	H	H	-2-chlorophenoxy
205	H	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy
206	-2-chlorophenoxy	H	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy
207	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	H	-2-chlorophenoxy
208	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	H
209	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy	-2-chlorophenoxy
<del>210</del>	<del>-phenoxy</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
211	H	-phenoxy	H	H
<del>212</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-phenoxy</del>	<del>H</del>
213	H	H	H	-phenoxy
214	-phenoxy	-phenoxy	H	H
215	H	-phenoxy	-phenoxy	H
216	H	H	-phenoxy	-phenoxy
217	-phenoxy	H	-phenoxy	H
218	H	-phenoxy	H	-phenoxy
219	-phenoxy	H	H	-phenoxy
220	H	-phenoxy	-phenoxy	-phenoxy
221	-phenoxy	H	-phenoxy	-phenoxy
222	-phenoxy	-phenoxy	H	-phenoxy
223	-phenoxy	-phenoxy	-phenoxy	H
224	-phenoxy	-phenoxy	-phenoxy	-phenoxy
<del>225</del>	<del>-4-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
226	H	-4-cyanophenylthio	H	H
<del>227</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-4-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
228	H	H	H	-4-cyanophenylthio
229	-4-cyanophenylthio	-4-cyanophenylthio	H	H
230	H	-4-cyanophenylthio	-4-cyanophenylthio	H
231	H	H	-4-cyanophenylthio	-4-cyanophenylthio
232	-4-cyanophenylthio	H	-4-cyanophenylthio	H
233	H	-4-cyanophenylthio	H	-4-cyanophenylthio
234	-4-cyanophenylthio	H	H	-4-cyanophenylthio
<del>235</del>	<del>H</del>	<del>-4-cyanophenylthio</del>	<del>-4-cyanophenylthio</del>	<del>-4-cyanophenylthio</del>

FIGURA 2G

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
<del>236</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>
<del>237</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>
<del>238</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>239</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>	<del>4-cyanophenylthio</del>
<del>240</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>241</del>	<del>H</del>	<del>3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>242</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>243</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>3-cyanophenylthio</del>
<del>244</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>245</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>246</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>247</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>248</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>249</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>250</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>251</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>252</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>253</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>254</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>	<del>-3-cyanophenylthio</del>
<del>255</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>256</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>257</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>258</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>259</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>260</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>261</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>262</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>263</del>	<del>H</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>264</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>265</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>266</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>267</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>268</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>H</del>
<del>269</del>	<del>2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>	<del>-2-cyanophenylthio</del>
<del>270</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>271</del>	<del>H</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>272</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>	<del>H</del>
<del>273</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>H</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>
<del>274</del>	<del>F</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>	<del>H</del>	<del>H</del>
<del>275</del>	<del>H</del>	<del>-OCH<sub>2</sub>C(O)OH</del>	<del>F</del>	<del>H</del>

FIGURA 2H

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
276	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	F
277	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	H
278	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
279	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
280	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H	H
281	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
282	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H
283	H	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph
284	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
285	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H
286	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	F
287	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H
288	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
289	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
290	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H
291	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
292	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
293	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
294	-CH <sub>2</sub> OH	F	H	H
295	-CH <sub>2</sub> OH	H	F	H
296	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	F
297	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H	H
298	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl	H
299	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	Cl
300	F	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
301	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
302	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	F
303	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
304	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H
305	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl
306	F	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
307	H	F	-CH <sub>2</sub> OH	H
308	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	F
309	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
310	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H
311	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl
312	F	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
313	H	F	H	-CH <sub>2</sub> OH
314	H	H	F	-CH <sub>2</sub> OH
315	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
316	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH

FIGURA 2I

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
317	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH
318	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
319	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
320	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
321	H	-NH <sub>2</sub>	H	H
322	H	H	-NH <sub>2</sub>	H
323	H	H	H	-NH <sub>2</sub>
324	-NH <sub>2</sub>	F	H	H
325	-NH <sub>2</sub>	H	F	H
326	-NH <sub>2</sub>	H	H	F
327	-NH <sub>2</sub>	Cl	H	H
328	-NH <sub>2</sub>	H	Cl	H
329	-NH <sub>2</sub>	H	H	Cl
330	F	-NH <sub>2</sub>	H	H
331	H	-NH <sub>2</sub>	F	H
332	H	-NH <sub>2</sub>	H	F
333	Cl	-NH <sub>2</sub>	H	H
334	H	-NH <sub>2</sub>	Cl	H
335	H	-NH <sub>2</sub>	H	Cl
336	F	H	-NH <sub>2</sub>	H
337	H	F	-NH <sub>2</sub>	H
338	H	H	-NH <sub>2</sub>	F
339	Cl	H	-NH <sub>2</sub>	H
340	H	Cl	-NH <sub>2</sub>	H
341	H	H	-NH <sub>2</sub>	Cl
342	F	H	H	-NH <sub>2</sub>
343	H	F	H	-NH <sub>2</sub>
344	H	H	F	-NH <sub>2</sub>
345	Cl	H	H	-NH <sub>2</sub>
346	H	Cl	H	-NH <sub>2</sub>
347	H	H	Cl	-NH <sub>2</sub>
348	F	-NH <sub>2</sub>	F	H
349	H	-NH <sub>2</sub>	F	F
350	F	-NH <sub>2</sub>	F	F
351	O(4-CN-Ph)	H	H	H
352	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
353	H	H	-O(4-CN-Ph)	H
354	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
355	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
356	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
357	H	O(4-CN-Ph)	H	F

FIGURA 2J

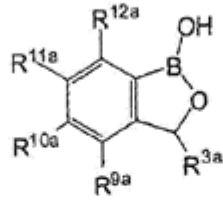
No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
358	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
359	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
360	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
361	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H	H
362	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
363	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H
364	H	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl
365	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
366	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H
367	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	F
368	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H
369	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
370	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
371	dibenzylamino	H	H	H
372	H	dibenzylamino	H	H
373	H	H	dibenzylamino	H
374	H	H	H	dibenzylamino
375	F	dibenzylamino	H	H
376	H	dibenzylamino	F	H
377	H	dibenzylamino	H	F
378	F	dibenzylamino	F	H
379	H	dibenzylamino	F	F
380	F	dibenzylamino	F	F
381	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H	H
382	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
383	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H
384	H	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)
385	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
386	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
387	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	F
388	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
389	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
390	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
391	-S(4-pyridyl)	H	H	H
392	H	-S(4-pyridyl)	H	H
393	H	H	-S(4-pyridyl)	H

FIGURA 2K

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
394	H	H	H	-S(4-pyridyl)
395	F	-S(4-pyridyl)	H	H
396	H	-S(4-pyridyl)	F	H
397	H	-S(4-pyridyl)	H	F
398	F	-S(4-pyridyl)	F	H
399	H	-S(4-pyridyl)	F	F
400	F	-S(4-pyridyl)	F	F
401	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H
402	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
403	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H
404	H	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph
405	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
406	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
407	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	F
408	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
409	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F
410	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F



FIGURA 3A



No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
1	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	H	H
2	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	H	H
3	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	F	H
4	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	F
5	-CH <sub>2</sub> Ph	F	F	H	H
6	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	F	H
7	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	F	F
8	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	F	H
9	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	H	F
10	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	F	F
11	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	F	F
12	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	F	F
13	-CH <sub>2</sub> Ph	F	F	H	F
14	-CH <sub>2</sub> Ph	F	F	F	H
15	-CH <sub>2</sub> Ph	F	F	F	F
16	-CH <sub>2</sub> Ph	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H	H
17	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
18	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H
19	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH
20	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
21	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	H
22	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	F
23	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	H
24	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
25	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
26	-CH <sub>2</sub> Ph	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H	H
27	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
28	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H
29	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph
30	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
31	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H
32	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	F
33	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H

FIGURA 3B

No.	R <sup>9a</sup>	R <sup>9b</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
34	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
35	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
36	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
37	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
38	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
39	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	F	H	H
40	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	H	F	H
41	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	F
42	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H	H
43	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl	H
44	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	Cl
45	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
46	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
47	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	F
48	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
49	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H
50	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl
51	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
52	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	-CH <sub>2</sub> OH	H
53	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	F
54	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
55	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H
56	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl
57	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
58	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	H	-CH <sub>2</sub> OH
59	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	F	-CH <sub>2</sub> OH
60	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
61	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH
62	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH
63	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
64	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
65	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
66	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	H	H
67	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-NH <sub>2</sub>	H
68	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-NH <sub>2</sub>
69	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	F	H	H
70	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	H	F	H
71	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	H	H	F
72	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	Cl	H	H
73	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	H	Cl	H
74	-CH <sub>2</sub> Ph	-NH <sub>2</sub>	H	H	Cl
75	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NH <sub>2</sub>	H	H

FIGURA 3C

No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
76	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	F	H
77	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	H	F
78	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	-NH <sub>2</sub>	H	H
79	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	Cl	H
80	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	H	Cl
81	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	-NH <sub>2</sub>	H
82	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	-NH <sub>2</sub>	H
83	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-NH <sub>2</sub>	F
84	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	H	-NH <sub>2</sub>	H
85	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Cl	-NH <sub>2</sub>	H
86	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-NH <sub>2</sub>	Cl
87	-CH <sub>2</sub> Ph	F	H	H	-NH <sub>2</sub>
88	-CH <sub>2</sub> Ph	H	F	H	-NH <sub>2</sub>
89	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	F	-NH <sub>2</sub>
90	-CH <sub>2</sub> Ph	Cl	H	H	-NH <sub>2</sub>
91	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Cl	H	-NH <sub>2</sub>
92	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	Cl	-NH <sub>2</sub>
93	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NH <sub>2</sub>	F	H
94	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NH <sub>2</sub>	F	F
95	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NH <sub>2</sub>	F	F
96	-CH <sub>2</sub> Ph	O(4-CN-Ph)	H	H	H
97	-CH <sub>2</sub> Ph	H	O(4-CN-Ph)	H	H
98	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	O(4-CN-Ph)	H
99	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	O(4-CN-Ph)
100	-CH <sub>2</sub> Ph	F	O(4-CN-Ph)	H	H
101	-CH <sub>2</sub> Ph	H	O(4-CN-Ph)	F	H
102	-CH <sub>2</sub> Ph	H	O(4-CN-Ph)	H	F
103	-CH <sub>2</sub> Ph	F	O(4-CN-Ph)	F	H
104	-CH <sub>2</sub> Ph	H	O(4-CN-Ph)	F	F
105	-CH <sub>2</sub> Ph	F	O(4-CN-Ph)	F	F
106	-CH <sub>2</sub> Ph	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H	H
107	-CH <sub>2</sub> Ph	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
108	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H
109	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl
110	-CH <sub>2</sub> Ph	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
111	-CH <sub>2</sub> Ph	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H
112	-CH <sub>2</sub> Ph	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	F
113	-CH <sub>2</sub> Ph	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H

FIGURA 3D

No.	R <sup>2a</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
114	-CH <sub>2</sub> Ph	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
115	-CH <sub>2</sub> Ph	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
116	-CH <sub>2</sub> Ph	dibenzylamino	H	H	H
117	-CH <sub>2</sub> Ph	H	dibenzylamino	H	H
118	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	dibenzylamino	H
119	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	dibenzylamino
120	-CH <sub>2</sub> Ph	F	dibenzylamino	H	H
121	-CH <sub>2</sub> Ph	H	dibenzylamino	F	H
122	-CH <sub>2</sub> Ph	H	dibenzylamino	H	F
123	-CH <sub>2</sub> Ph	F	dibenzylamino	F	H
124	-CH <sub>2</sub> Ph	H	dibenzylamino	F	F
125	-CH <sub>2</sub> Ph	F	dibenzylamino	F	F
126	-CH <sub>2</sub> Ph	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H	H
127	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
128	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H
129	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)
130	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
131	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
132	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	F
133	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
134	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
135	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
136	-CH <sub>2</sub> Ph	-S(4-pyridyl)	H	H	H
137	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(4-pyridyl)	H	H
138	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-S(4-pyridyl)	H
139	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-S(4-pyridyl)
140	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(4-pyridyl)	H	H
141	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(4-pyridyl)	F	H
142	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(4-pyridyl)	H	F
143	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(4-pyridyl)	F	H
144	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-S(4-pyridyl)	F	F
145	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-S(4-pyridyl)	F	F
146	-CH <sub>2</sub> Ph	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H
147	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
148	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H
149	-CH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph
150	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
151	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
152	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	F
153	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
154	-CH <sub>2</sub> Ph	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F

FIGURA 3E

No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
155	-CH <sub>2</sub> Ph	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F
156	Me	F	H	H	H
157	Me	H	F	H	H
158	Me	H	H	F	H
159	Me	H	H	H	F
160	Me	F	F	H	H
161	Me	H	F	F	H
162	Me	H	H	F	F
163	Me	F	H	F	H
164	Me	H	F	H	F
165	Me	F	H	H	F
166	Me	H	F	F	F
167	Me	F	H	F	F
168	Me	F	F	H	F
169	Me	F	F	F	H
170	Me	F	F	F	F
171	Me	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H	H
172	Me	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
173	Me	H	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H
174	Me	H	H	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH
175	Me	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	H
176	Me	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	H
177	Me	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	H	F
178	Me	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	H
179	Me	H	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
180	Me	F	-OCH <sub>2</sub> C(O)OH	F	F
181	Me	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H	H
182	Me	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
183	Me	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H
184	Me	H	H	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph
185	Me	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	H
186	Me	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H
187	Me	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	H	F
188	Me	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	H
189	Me	H	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
190	Me	F	-NMeS(O) <sub>2</sub> Ph	F	F
191	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
192	Me	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
193	Me	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
194	Me	-CH <sub>2</sub> OH	F	H	H
195	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H	F	H

FIGURA 3F

No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>9a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
196	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	F
197	Me	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H	H
198	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl	H
199	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H	H	Cl
200	Me	F	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
201	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
202	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	F
203	Me	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H	H
204	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl	H
205	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	H	Cl
206	Me	F	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
207	Me	H	F	-CH <sub>2</sub> OH	H
208	Me	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	F
209	Me	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH	H
210	Me	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH	H
211	Me	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	Cl
212	Me	F	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
213	Me	H	F	H	-CH <sub>2</sub> OH
214	Me	H	H	F	-CH <sub>2</sub> OH
215	Me	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
216	Me	H	Cl	H	-CH <sub>2</sub> OH
217	Me	H	H	Cl	-CH <sub>2</sub> OH
218	Me	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	H
219	Me	H	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
220	Me	F	-CH <sub>2</sub> OH	F	F
221	Me	H	-NH <sub>2</sub>	H	H
222	Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	H
223	Me	H	H	H	-NH <sub>2</sub>
224	Me	-NH <sub>2</sub>	F	H	H
225	Me	-NH <sub>2</sub>	H	F	H
226	Me	-NH <sub>2</sub>	H	H	F
227	Me	-NH <sub>2</sub>	Cl	H	H
228	Me	-NH <sub>2</sub>	H	Cl	H
229	Me	-NH <sub>2</sub>	H	H	Cl
230	Me	F	-NH <sub>2</sub>	H	H
231	Me	H	-NH <sub>2</sub>	F	H
232	Me	H	-NH <sub>2</sub>	H	F
233	Me	Cl	-NH <sub>2</sub>	H	H
234	Me	H	-NH <sub>2</sub>	Cl	H
235	Me	H	-NH <sub>2</sub>	H	Cl
236	Me	F	H	-NH <sub>2</sub>	H
237	Me	H	F	-NH <sub>2</sub>	H

FIGURA 3G

No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>12a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
238	Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	F
239	Me	Cl	H	-NH <sub>2</sub>	H
240	Me	H	Cl	-NH <sub>2</sub>	H
241	Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	Cl
242	Me	F	H	H	-NH <sub>2</sub>
243	Me	H	F	H	-NH <sub>2</sub>
244	Me	H	H	F	-NH <sub>2</sub>
245	Me	Cl	H	H	-NH <sub>2</sub>
246	Me	H	Cl	H	-NH <sub>2</sub>
247	Me	H	H	Cl	-NH <sub>2</sub>
248	Me	F	-NH <sub>2</sub>	F	H
249	Me	H	-NH <sub>2</sub>	F	F
250	Me	F	-NH <sub>2</sub>	F	F
251	Me	O(4-CN-Ph)	H	H	H
252	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	H
253	Me	H	H	O(4-CN-Ph)	H
254	Me	H	H	H	-O(4-CN-Ph)
255	Me	F	-O(4-CN-Ph)	H	H
256	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	H
257	Me	H	-O(4-CN-Ph)	H	F
258	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	H
259	Me	H	-O(4-CN-Ph)	F	F
260	Me	F	-O(4-CN-Ph)	F	F
261	Me	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H	H
262	Me	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
263	Me	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H
264	Me	H	H	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl
265	Me	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	H
266	Me	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H
267	Me	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	H	F
268	Me	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	H
269	Me	H	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
270	Me	F	3-(phenylthio)-1H-indol-1-yl	F	F
271	Me	dibenzylamino	H	H	H
272	Me	H	dibenzylamino	H	H
273	Me	H	H	dibenzylamino	H
274	Me	H	H	H	dibenzylamino

FIGURA 3H

No.	R <sup>3a</sup>	R <sup>5a</sup>	R <sup>10a</sup>	R <sup>11a</sup>	R <sup>12a</sup>
275	Me	F	dibenzylamino	H	H
276	Me	H	dibenzylamino	F	H
277	Me	H	dibenzylamino	H	F
278	Me	F	dibenzylamino	F	H
279	Me	H	dibenzylamino	F	F
280	Me	F	dibenzylamino	F	F
281	Me	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H	H
282	Me	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
283	Me	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H
284	Me	H	H	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)
285	Me	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	H
286	Me	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
287	Me	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	H	F
288	Me	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	H
289	Me	H	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
290	Me	F	-S(O) <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F	F
291	Me	-S(4-pyridyl)	H	H	H
292	Me	H	-S(4-pyridyl)	H	H
293	Me	H	H	-S(4-pyridyl)	H
294	Me	H	H	H	-S(4-pyridyl)
295	Me	F	-S(4-pyridyl)	H	H
296	Me	H	-S(4-pyridyl)	F	H
297	Me	H	-S(4-pyridyl)	H	F
298	Me	F	-S(4-pyridyl)	F	H
299	Me	H	-S(4-pyridyl)	F	F
300	Me	F	-S(4-pyridyl)	F	F
301	Me	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H
302	Me	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
303	Me	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H
304	Me	H	H	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph
305	Me	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	H
306	Me	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
307	Me	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	F
308	Me	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	H
309	Me	H	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F
310	Me	F	-NHCH <sub>2</sub> Ph	F	F