

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 192**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2019 PCT/US2019/032131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19222157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2019 E 19728197 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 3793995**

54 Título: **Inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP) y métodos de uso de estos**

30 Prioridad:

15.05.2018 US 201862671753 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2024

73 Titular/es:

FORESEE PHARMACEUTICALS USA, INC.
(100.0%)
550 S. College Ave., Suite 107
Newark, DE 19713, US

72 Inventor/es:

YANG, WENJIN;
CHANG, KAI-WEI;
LIU, SUYING y
 TSAI, CHENG-HAN

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 978 192 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

Inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP) y métodos de uso de estos

5 Antecedentes de la invención

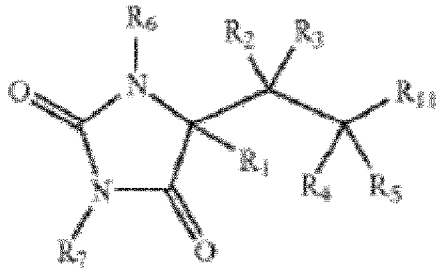
Las metaloproteinasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés) son una superfamilia de enzimas proteinasas que son importantes para la degradación de la mayoría de las proteínas de la matriz extracelular durante la organogénesis, el crecimiento y el recambio tisular normal. También se cree que las MMP son importantes en la descomposición incontrolada del tejido conjuntivo, que se relaciona con algunos procesos patológicos como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la ulceración gástrica, el asma, el enfisema y la metástasis tumoral. Por lo tanto, la inhibición de una o más MMP puede resultar beneficiosa en estas enfermedades.

La elastasa de macrófagos humanos (MMP-12) es una MMP particular. La MMP-12 exhibe todas las características de otras MMP, pero se produce preferentemente a partir de macrófagos que se infiltran en los tejidos donde se produce una lesión o remodelación y degrada la matriz extracelular. Por ejemplo, se han observado concentraciones elevadas de MMP-12 durante la aparición del enfisema. Adicionalmente, un modelo de ratón desactivado para MMP-12 no mostró desarrollo de enfisema después de haber estado expuesto durante un período prolongado al humo de cigarrillos (Hautamkai et al. *Science*, 1997, 277: 2002-2004). Estos datos sugieren que la MMP-12 desempeña una función en la progresión de la enfermedad del enfisema. La participación de las MMP-12 en el desarrollo de asma crónica también se ha sugerido basándose en estudios en un modelo de asma deficiente en MMP-12 (Warner et al. *Am J Pathol.* 2004; 165(6): 1921-1930). En el modelo de lesión pulmonar aguda inducida por Fas, los ratones con deficiencia de MMP-12 están protegidos del desarrollo de fibrosis pulmonar (Matute-Bello et al., *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 37(2): 210-221). En un modelo de fibrosis pulmonar y hepática inducida por infección por *Schistosoma mansoni*, MMP-12 tiene actividades profibróticas en el pulmón y el hígado (Madala et al. *J Immunol* 2010;184:3955-3963). La MMP-12 también puede contribuir a la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) al escindir proteínas de la matriz extracelular (ECM), ya que las concentraciones de BALF de un fragmento de colágeno tipo IV generado por MMP-12 aumentan en pacientes con FPI (Sand et al. *PLoS One* 2013; 8:e84934), y la MMP-12 humana puede escindir varias proteínas de la ECM humana *in vitro* (Owen et al. *J Leukoc Biol* 1999; 65:137-150). En conjunto, estos resultados sugieren que los inhibidores de MMP-12 pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Se ha demostrado que MMP-12 se secreta a partir de macrófagos alveolares de fumadores (Shapiro et al., *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268: 23824), en macrófagos espumosos en lesiones ateroscleróticas (Matsumoto et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 153: 109), y en un modelo de rata con nefritis (Kaneko et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:3377). La MMP-12 también desempeña una función en las arteriopatías coronarias (Jormsjo et al., *Circulation Research*, 2000, 86: 998). También se demostró que la MMP-12 estaba regulada positivamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), así como en un modelo de colitis mediada por linfocitos T y contribuye a la degradación epitelial, y los ratones MMP-12^{-/-} estaban protegidos contra la colitis inducida por TNBS (Pender et al., *Ann N Y Acad Sci.* 2006, 1072:386-8.). La MMP-12 epitelial y estromal junto con las MMP-3 y -7 también se han regulado positivamente en la mucosa de la bolsa de la CU de inicio pediátrico, lo que sugiere que la expresión de las MMP de la bolsa de la CU pediátrica a largo plazo comparte características con la EII (Mäkitalo et al., *World J Gastroenterol.* 2012, 18(30):4028-36). En conjunto, estas observaciones sugieren que la MMP-12 podría ser un objetivo para el tratamiento de estas enfermedades.

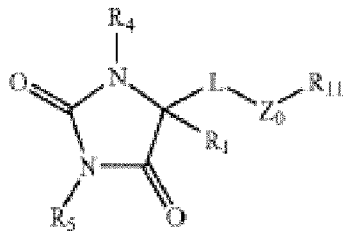
En vista de la implicación de la MMP-12 en una serie de enfermedades, se han realizado intentos de preparar inhibidores de MMP-12. Se conocen varios inhibidores de MMP-12 (véase, por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 00/40577; la Publicación de la Solicitud de Patente Europea EP 1 288 199 A1; la Patente de EE. UU. n.º 6,352,9761, y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. n.º 2004/0072871 y la Publicación de la Solicitud de Patente Europea EP1394159).

Una clase particular de inhibidores de MMP que se han descrito son los derivados de hidantoína. Por ejemplo, en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 02/096426 se describen derivados de hidantoína de fórmula general:



que se explican como activos como inhibidores de MMP, particularmente contra la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE) y agreganasa. Un rasgo de las estructuras explicadas de estos derivados es un enlace espiro entre el anillo de hidantoína y su cadena lateral. En la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense n.º 2004/0067996 y en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 2004/108086 se describen derivados de hidantoína similares de fórmula general:

5

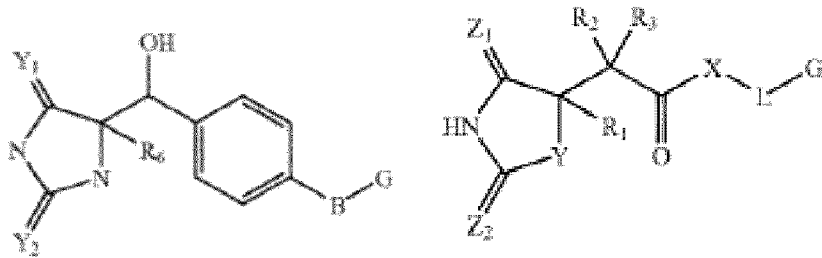


que también se describen como inhibidores de MMP, particularmente para TACE y agreganasa.

10

En la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 02/074752 se describe la síntesis de inhibidores de MMP y en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 2004/020415 se explican inhibidores de MMP-12, que son derivados de hidantoína de la fórmula general:

15

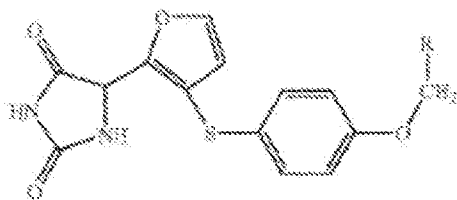


y

respectivamente. Algunos de los compuestos explicados mostraron actividades inhibitoras de MMP, incluida actividad inhibitora de MMP-12.

20

Más recientemente, se han descrito inhibidores de MMP-12 en la Patente Estadounidense n.º 7,179,831, que son derivados de hidantoína de fórmula general:



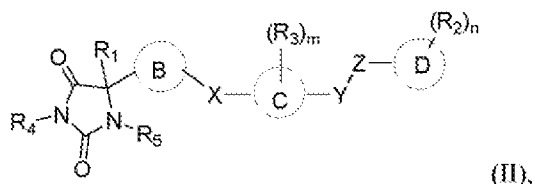
25

Los derivados de hidantoína son una clase útil de inhibidores de MMP. Sin embargo, existe una necesidad en la técnica de identificar derivados de hidantoína que tengan especificidad, potencia y propiedades farmacológicas mejores.

Breve compendio de la invención

5 En la Solicitud se satisface esta necesidad proporcionando derivados de hidantoína que tienen alta actividad y especificidad para las MMP, particularmente la elastasa de macrófagos (MMP-12). La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Las referencias a los métodos de tratamiento en la presente descripción se han de interpretar como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II):



15 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en la que:

20 el anillo B es un furanilo opcionalmente sustituido;

el anillo C es arilo o heteroarilo;

25 el anillo D es piridinilo;

cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH₂, O, NR_x y S(O)_q, en el que R_x es hidrógeno o alquilo;

R₁ es hidrógeno o alquilo;

30 cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amido, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, -(CH₂)_pC(O)OR₆, y -(CH₂)_pOC(O)R₆;

35 cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halo;

R₄ es hidrógeno o alquilo;

40 R₅ es hidrógeno;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, hidroxilo, halo y alcoxi;

45 m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

50 (i) q es 0, 1 o 2;

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo C es fenilo.

55 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D es piridinilo.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal

farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₄ es hidrógeno.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₁ es alquilo.

5

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S y Z es CH₂.

10

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S, Y es O, y Z es CH₂.

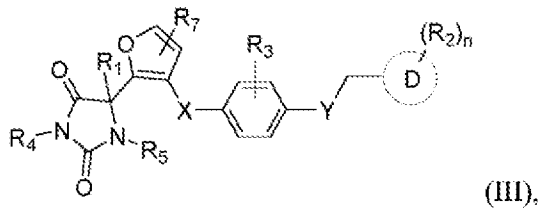
En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde n es 1; y R₂ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo o amido.

15

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde n es 1; y R₂ es -CH₃, alcoxi C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, o -C(O)NH₂.

20

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (III):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este,

25

en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30

X es S;

Y es O, CH₂, NH, o N(CH₃);

cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amido e hidroxialquilo;

35

cada R₃ es hidrógeno, alquilo o halo;

el anillo D es piridinilo;

40

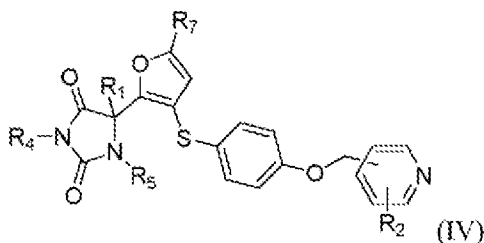
cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o metilo; y

45

n es 1 o 2.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (IV):



50

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este,

en donde:

5 R₁ es hidrógeno o alquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, amido, hidroxilo, alcoxi e hidroxialquilo;

10 cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno; y

R₇ es metilo o hidrógeno.

15 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde y R₂ es -CH₃, alcoxi C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, o -C(O)NH₂.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₁ es alquilo C₁₋₄.

20 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la Tabla 1, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

25 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto general, la solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la solicitud como se describe en el presente documento, o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

30 Otros aspectos generales de la solicitud se refieren a métodos para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesita, y métodos para tratar una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesita.

35 En una realización, la solicitud se refiere a un método para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto o una composición farmacéutica de la solicitud.

40 En una realización, la solicitud se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto o una composición farmacéutica de la solicitud.

45 En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, lesión pulmonar aguda y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis, cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de Alport y nefritis.

50 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la solicitud o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición de la solicitud para su uso en un método para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12), o tratar una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos (MMP-12). En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, lesión pulmonar aguda y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis, cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de Alport y nefritis.

60 También se proporciona en el presente documento un compuesto de la solicitud o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición de la solicitud en la fabricación de un medicamento para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12), o tratar una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos (MMP-12). Preferiblemente, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, lesión pulmonar aguda y fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis, cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de Alport y nefritis.

65 En otro aspecto general más, la solicitud se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica

para la solicitud, que comprende combinar un compuesto de la solicitud, o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

5

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención se comprenderá mejor cuando se lea junto con las figuras adjuntas. Se debe entender que la invención no se limita a las realizaciones precisas mostradas en los dibujos.

10 En las figuras:

Las Figuras 1A-1K representan los resultados del estudio de la eficacia terapéutica de un inhibidor de MMP-12 de acuerdo con una realización de la solicitud en un modelo de fibrosis pulmonar unilateral de rata Sprague Dawley (SD) inducida por bleomicina para fibrosis pulmonar idiopática (FPI) como se describe en el Ejemplo 3; la Figura 1A muestra portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) que se usaron para puntuar el daño de bronquiolo y arteriolo pulmonar y la infiltración de células inflamatorias en el núcleo de fibrosis y el área del cuadro de fibrosis de acuerdo con los criterios expuestos en las Tablas 3.2 y 3.3; en la Figura 1B se muestran portaobjetos teñidos con Tricromo de Masson que se usaron para la puntuación de fibrosis pulmonar de acuerdo con los criterios establecidos en la Tabla 3.4; criterios de rasgos histológicos para la puntuación de fibrosis pulmonar: serie A: normal, serie B: puntuación 1, serie C: puntuación 2, serie D: puntuación 3, serie E: puntuación 4, serie F: puntuación 5, serie G: puntuación 6, serie H: puntuación 7, serie I: puntuación 8; la Figura 1C muestra daños bronquiales y arteriolales en el núcleo fibrótico de ratas SD experimentales mediante tinción con H&E a un aumento de x200; serie A: simulación (Grupo 1), serie B: modelo (Grupo 2), serie C: FC-4 (Grupo 4, 10 mg/kg/día), serie D: FC-4 (Grupo 5, 30 mg/kg/día), serie E: FC-4 (Grupo 6, 100 mg/kg/día); "a" se refiere a la arteriola pulmonar y "b" se refiere a los bronquios; en la Figura 1D se muestra daño bronquial y arteriolo en el borde de fibrosis de ratas SD experimentales mediante tinción H&E a un aumento de x200; serie A: simulación (Grupo 1), serie B: modelo (Grupo 2), serie C: FC-4 (Grupo 4, 10 mg/kg/día), serie D: FC-4 (Grupo 5, 30 mg/kg/día), serie E: FC-4 (Grupo 6, 100 mg/kg/día); "a" se refiere a arteriola pulmonar y "b" se refiere a bronquios; en la Figura 1E se muestra gráficamente la puntuación de lesión bronquial y arteriolo en el núcleo de fibrosis de ratas SD experimentales; ANOVA unidireccional: ****p < 0.001 frente al grupo modelo; en la Figura 1F se muestra la puntuación de lesión bronquial y arteriolo en el borde de fibrosis; ANOVA unidireccional: ***p < 0.001 frente al grupo modelo; **p < 0.01 frente al modelo; en la Figura 1G se muestran los cambios histológicos en la fibrosis pulmonar de ratas SD experimentales mediante tinción con Trichrome de Masson; serie A: simulado (Grupo 1), serie B: modelo (Grupo 2), serie C: FC-4 (Grupo 4, 10 mg/kg/día), serie D: FC-4 (Grupo 5, 30 mg/kg/día), serie E: FC-4 (Grupo 6, 100 mg/kg/día); en la figura 1H se muestra gráficamente la puntuación de fibrosis pulmonar izquierda de acuerdo con la puntuación de Ashcraft para las ratas SD experimentales; ANOVA unidireccional: **p < 0.01 frente al modelo, ***p < 0.001 frente al modelo; en la Figura 1I se muestra gráficamente la relación de la puntuación de fibrosis pulmonar izquierda de acuerdo con las puntuaciones de Ashcraft para las ratas SD experimentales; ANOVA bidireccional: ****p < 0.001 frente al modelo; en la Figura 1J se muestran cambios histológicos de deposición de colágeno, expresión de MMP-12, expresión de TGF- β 1, y expresión de elastina de ratas SD experimentales mediante tinción H&E a aumento x200; (I) muestra colágeno I depositado sobre la pared alveolar en el núcleo de fibrosis como se indica por la flecha, (II) muestra colágeno IV depositado en el núcleo de fibrosis como se indica por la flecha, (III) muestra expresión de MMP-12 en el núcleo de fibrosis con las flechas que indican expresión de MMP-12 en la pared alveolar y células inflamatorias en el núcleo de fibrosis, (IV) muestra expresión de TGF- β 1 en el núcleo de fibrosis con las flechas que indican expresión de TGF- β 1 en las células inflamatorias en el núcleo de fibrosis, (V) muestra expresión de elastina en el núcleo de fibrosis con las flechas que indican expresión de elastina en la pared alveolar en el núcleo de fibrosis; cada uno de (I)-(V) serie A: simulado (Grupo 1), serie B: modelo (Grupo 2), serie C: FC-4 (Grupo 4, 10 mg/kg/día), serie D: FC-4 (Grupo 5, 30 mg/kg/día), serie E: FC-4 (Grupo 6, 100 mg/kg/día); en la Figura 1K se muestra una puntuación de tinción positiva para la deposición de colágeno I, deposición de colágeno IV, expresión de MMP-12, expresión de TGF- β 1, y expresión de elastina de ratas SD experimentales; (I)-(V) corresponde a (I)-(V) como se describe en la Figura 1J; para cada una de las series (I)-(V) A-F corresponden a las series A-F como se describe en la Figura 1J; #p<0.05 frente al modelo; ##p < 0.01 frente al modelo; ###p < 0.001 frente al modelo; **p < 0.01 frente al simulado; ***p < 0.001 frente al simulado; y

las Figuras 2A-2H representan los resultados del estudio de eficacia de los inhibidores de MMP-12 en el modelo de fibrosis renal de rata SD mediante oclusión ureteral unilateral (UUO) descrito en el Ejemplo 4; en la Figura 2A se muestran cambios en el BUN sérico a las 2 semanas en comparación con el período previo a la operación (pre-OP) para cada uno de los grupos de ratas SD experimentales; en la Figura 2B se muestran cambios en la creatina sérica a las 2 semanas en comparación con antes de la operación (pre-OP) para cada uno de los grupos de ratas SD experimentales; en la Figura 2C se muestran imágenes histológicas de riñones procedentes de tinción H&E con un aumento de x200; serie A: riñón derecho como control normal, serie B: animales tratados con vehículo, serie C: animales tratados con FC-4 (2 mg/kg/día), serie D: animales tratados con FC-4 (6 mg/kg/día), serie E: animales tratados con FC-4 (20 mg/kg/día); en la Figura 2D se muestra la puntuación de daño tubular renal (I) y la puntuación (II) de inflamación intersticial renal para cada uno de los grupos de ratas

SD experimentales; prueba T en (I): ***p < 0.05 frente a modelo, ##p < 0.01 frente a FC-4 (2 mg/kg/día); prueba T en (II): **p < 0.05 frente a modelo, ***p < 0.001 frente a modelo, ##p < 0.01 frente a FC-4 (6 mg/kg/día), \$\$\$p < 0.001 frente a FC-4 (2 mg/kg/día); en la Figura 2E se muestran imágenes histológicas en los riñones de la tinción con Tricromo de Masson con un aumento de x200; las series A-H corresponden a las series A-H como se describe en la FIG. 2C; en la Figura 2F se muestra la puntuación de fibrosis intersticial para la fibrosis intersticial renal en la corteza; prueba T: **p < 0.01 frente a modelo, ***p < 0.05 frente a modelo, #p < 0.05 frente a FC-4 (2 mg/kg/día); en la Figura 2G se muestra el depósito (I) de colágeno I y el depósito (II) de colágeno IV en el área de la corteza del riñón izquierdo mediante tinción IHC con un aumento de x200; las series A-H corresponden a las series A-H como se describe en la Figura 2C; en la Figura 2H se muestra tinción positiva por depósito de colágeno I (%) (I) y tinción positiva por depósito de colágeno IV (%) (II) en el área de la corteza del riñón izquierdo según se determina a partir de la tinción IHC en la Figura 2G; ANOVA unidireccional: ***p < 0.001 frente a control normal; prueba T: #p < 0.05 frente a modelo, ##p < 0.01 frente a modelo, ###p < 0.001 frente a modelo.

15 Descripción detallada de la invención

Cualquier mención de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en el presente documento descriptiva tiene el fin de proporcionar contexto para la invención. Dicha mención no implica una admisión de que cualquiera, o todas, estas materias formen parte de la técnica anterior respecto a cualesquiera invenciones explicadas o reivindicadas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Por el contrario, determinados términos usados en el presente documento tienen los significados expuestos en la memoria descriptiva.

Se debe observar que, tal y como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, y “el”, “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, se entenderá que la expresión “al menos” antes de una sucesión de elementos hace referencia a cada elemento de la sucesión. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar solamente mediante el uso de experimentos de rutina, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que la invención abarque tales equivalentes.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que el término “comprenden” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualesquiera otros números enteros o etapas o grupos de números enteros o etapas. Cuando se usa en el presente documento, el término “que comprende” se puede sustituir por los términos “que contiene” o “que incluye” o, a menudo, cuando se usa en el presente documento, por el término “que tiene”.

Cuando se usa en el presente documento, “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en el elemento reivindicado. Cuando se usa en el presente documento, “que consiste esencialmente en” no excluye materiales o etapas que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la reivindicación. Cualquiera de los términos mencionados anteriormente de “que comprende”, “que contiene”, “que incluye”, y “que tiene”, siempre que se usen en el presente documento en el contexto de un aspecto o una realización de la solicitud pueden reemplazarse por el término “que consiste en” o “que consiste esencialmente en” para variar los alcances de la explicación.

Tal y como se usa en el presente documento, se entiende que la conjunción “y/o” entre elementos múltiples mencionados comprende opciones tanto individuales como combinadas. Por poner un ejemplo, cuando dos elementos están unidos por “y/o”, una primera opción hace referencia a la aplicabilidad del primer elemento sin el segundo. Una segunda opción hace referencia a la aplicabilidad del segundo elemento sin el primero. Una tercera opción hace referencia a la aplicabilidad del primer y el segundo elementos juntos. Se entiende que cualquiera de estas opciones está comprendida en el significado y que, por lo tanto, satisface el requerimiento del término “y/o” tal como se usa en el presente documento. También se entiende que el significado comprende la aplicabilidad simultánea de más de una de las opciones y, por lo tanto, satisface el requerimiento del término “y/o”.

A menos que se indique lo contrario, cualquier valor numérico, tal como una concentración o un rango de concentración descrito en el presente documento, debe entenderse como modificado en todos los casos por el término “aproximadamente”. Así, un valor numérico incluye típicamente $\pm 10\%$ del valor citado. Por ejemplo, la citación de “10 veces” incluye 9 veces y 11 veces. Como se usa en el presente documento, el uso de un intervalo numérico incluye expresamente todos los subintervalos posibles y todos los valores numéricos

individuales dentro de ese intervalo, incluidos números enteros dentro de dichos intervalos y fracciones de los valores, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

5 Como se usa en el presente documento, "sujeto" significa cualquier animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, al que se tratará o se ha tratado mediante un método de acuerdo con una realización de la solicitud. El término "mamífero" como se usa en el presente documento, engloba cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, primates no humanos (NHP, por sus siglas en inglés), tales como monos o simios, seres humanos, etc., y más preferiblemente, un ser humano.

10 La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de un compuesto de interés que son seguras y eficaces para uso tópico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en compuestos especificados. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, carbonato, bicarbonato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, propionato, butirato, piruvato, oxalato, malonato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, genticinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos usados en la solicitud pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas adecuadas incluyen, entre otras, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, bismuto y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables, consulte Berge et al., 66 *J. Pharm. Sci.* 1-19 (1977).

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada, monovalente, no ramificada o ramificada. Los grupos alquilo también se puede encontrar en forma no sustituida o forma sustituida con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo) y pentilo (p. ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), etc. Un grupo alquilo puede tener un número específico de átomos de carbono. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un alquilo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁ a alquilo C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" indica alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

35 El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-(alquilo), en donde "alquilo" es tal como se definió anteriormente. Un grupo alcoxi está unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. Un grupo alcoxi puede tener un número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₁₀" o "alcoxi C₁₋₁₀" incluye grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" indica alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi, isopropoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi), pentiloxi (por ejemplo, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi), etc. Un grupo alcoxi puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente de azufre, por ejemplo, -S-metilo, -S-etilo, etc. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, entre otros, -SCH₃, -SCH₂CH₃, etc.

50 "Halógeno", tal como se usa en el presente documento, hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo. Correspondientemente, el término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, tanto ramificados como de cadena lineal, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo.

55 Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" se pueden usar indistintamente, y se refieren a -OH.

El término "carboxi" se refiere a -COOH.

60 El término "ciano" se refiere a -CN.

El término "amino" se refiere a -NH₂. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino en el que uno o los dos átomos de hidrógeno unidos a nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo. Por ejemplo, alquilamino incluye metilamino (-NHCH₃), dimetilamino (-N(CH₃)₂), -NHCH₂CH₃, etc.

65 El término "aminoalquilo" como se usa en el presente documento incluye grupos hidrocarbonados alifáticos

saturados, tanto ramificados como de cadena lineal, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo C₁₋₄" incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, y C₄ sustituidos con uno o más grupos amino. Ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen, entre otros, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, y -CH₂CH(NH₂)CH₃.

5 Como se usa en el presente documento, "amida" se refiere a -C(O)N(R)₂, en donde cada R es independientemente un grupo alquilo o un hidrógeno. Los ejemplos de amidas incluyen, entre otros, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, y -C(O)N(CH₃)₂.

10 Los términos "hidroxialquilo" e "hidroxialquilo" se usan indistintamente, y se refieren a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El alquilo puede ser un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen, entre otros, hidroximetilo (-CH₂OH), hidroxietilo (-CH₂CH₂OH), etc.

15 El término "arilo" como se usa en el presente documento es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono que incluye, entre otros, fenilo, naftilo, antraceno, fenantrano y similares. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Los grupos arilo se pueden encontrar en forma no sustituida o forma sustituida con uno o más sustituyentes adecuados. Un grupo arilo puede ser una estructura de anillo único (es decir, monocíclico) o comprender estructuras de anillos múltiples (es decir, policíclicas) que son estructuras de anillos condensados. Preferiblemente, un grupo arilo es un grupo arilo monocíclico, por poner un ejemplo, fenilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" incluye hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que contienen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Cada anillo de un grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Para los grupos heteroarilo bicíclicos, los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los grupos heteroarilo que son policíclicos, por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos, deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o los otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo del grupo heteroarilo. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros y grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, en donde el anillo que contiene heteroátomos tiene preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos, más preferiblemente 1 o 2 heteroátomos, seleccionados de O, S y/o N. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. El (los) heteroátomo(s) de nitrógeno de un heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre de un heteroarilo pueden opcionalmente oxidarse (es decir, N→O y S(O)_r, en donde r es 0, 1 o 2).

45 Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen, entre otros, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen, entre otros, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, cromonilo, cumarino, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.

50 De acuerdo con la convención usada en la técnica:



55 se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar la ligadura que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

60 Cuando se muestra que una ligadura a un sustituyente cruza una ligadura que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede ligarse a cualquier átomo del anillo.

Como se refiere en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo que no es hidrógeno, siempre que se mantengan todas las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un grupo particular está "sustituido", ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente

de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes. El término "independientemente" cuando se usa en referencia a sustituyentes, significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, entre otros, alquilo, halógeno, alcoxi, amido, alquiltio, amino, alquilamino, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, carboxilo, etc., tales como alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -OH, -COOH, -F, -Cl, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada aparición, R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o la circunstancia descrita posteriormente puede, pero no necesita, ocurrir, y tal descripción incluye la situación en la que el evento o la circunstancia ocurre o no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que un grupo sustituyente puede estar presente, pero no necesita estarlo, y tal descripción incluye la situación del grupo arilo que está sustituido por un sustituyente adecuado y el grupo arilo que no está sustituido por ningún sustituyente.

Un experto en la técnica reconocerá que en ciertas realizaciones los compuestos de la solicitud pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Como se usa en el presente documento, cualquier fórmula química con ligaduras mostradas solo como líneas continuas y no como ligaduras sólidas en cuña o en forma de hash, o que se indique de otra manera que tiene una configuración particular (por ejemplo, R o S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros. En otras palabras, si no se especifica la estereoquímica de una estructura, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros individuales y sus mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. "Enantiómeros" hace referencia a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares, y ocurren cuando dos o más estereoisómeros de un compuesto tienen configuraciones diferentes en uno o más de los estereocentros equivalentes y no son imágenes especulares entre sí. Los grupos sustituyentes (por ejemplo, alquilo, heterociclilo, etc.) pueden contener estereocentros en la configuración R o S.

Así, incluidas dentro del alcance de la invención están las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos de la invención (es decir, un enantiómero único o un diastereómero único), así como mezclas de estos, incluidos sus racematos. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que el estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, está asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 5 %, en particular, menos del 2 % y lo más preferiblemente menos del 1 % de los otros estereoisómeros. Por ejemplo, cuando un compuesto se especifica, por poner un ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S). Los compuestos de la solicitud descrita en el presente documento se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantiomérica o diastereoméricamente puros.

Las formas isómeras estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante técnicas conocidas en la técnica en vista de la presente explicación. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados o mediante reacciones estereoselectivas.

Los compuestos de la solicitud también pueden formar tautómeros. El término "tautómero" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Los tautómeros son isómeros constitucionales de compuestos químicos que se interconvierten fácilmente, lo que generalmente resulta en la reubicación de un protón (hidrógeno). Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de electrones pi y un átomo (normalmente hidrógeno). Todas las formas tautómeras y mezclas de tautómeros de los compuestos de la solicitud están incluidas en el alcance de la solicitud.

Los compuestos de la solicitud pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" significa una asociación física, por ejemplo, por ligadura de hidrógeno, de un compuesto de la solicitud con una o más moléculas de disolvente. Las moléculas del disolvente en el solvato pueden encontrarse presentes en un arreglo común o en un arreglo no ordenado. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de disolución como

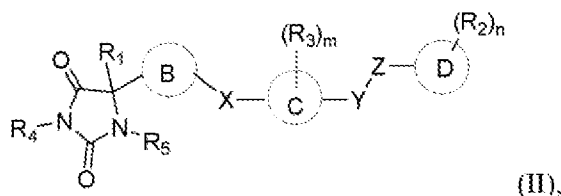
solvatos aislables. Los compuestos de la solicitud pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Los solvatos ejemplares incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

- 5 También se incluyen dentro del alcance de la solicitud todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos de la solicitud. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y de modo no taxativo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados de forma isotópica de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, mediante un reactivo adecuado marcado de forma isotópica en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

10 Como se usa en el presente documento, se pretende que el nombre de un compuesto abarque todas las posibles formas isoméricas existentes (por ejemplo, isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica), tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

Compuestos

20 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde:

- 25 el anillo B es un furanilo opcionalmente sustituido;
 el anillo C es arilo o heteroarilo;
 el anillo D es piridinilo;
- 30 cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, CH_2 , NR_x y $\text{S}(\text{O})_q$, en donde R_x es hidrógeno o alquilo;
- 35 R_1 es hidrógeno o alquilo;
 cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amido, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, y $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$;
- 40 cada R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halo;
 R_4 es hidrógeno o alquilo;
 R_5 es hidrógeno;
- 45 cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, hidroxilo, halo y alcoxi;
- 50 m es 1, 2, 3 o 4;
 n es 1, 2, 3, 4 o 5;
 p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- 55 (i) q es 0, 1 o 2.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo C es arilo opcionalmente sustituido,

preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo C es heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente piridinilo de manera opcional sustituido.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde m es 1, y R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo, o halo, preferiblemente hidrógeno, -CH₃, -F o -Cl, más preferiblemente hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo C es fenilo, m es 1 y R₃ es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 grupos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amido, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, -(CH₂)_pC(O)OR₆, y - (CH₂)_pOC(O)R₆, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. El grupo sustituyente, si está presente, puede estar unido en cualquier posición del anillo D. Preferiblemente, el anillo D está sustituido con un grupo sustituyente.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo D es piridinilo sustituido con un sustituyente en la posición meta, preferiblemente piridinilo sustituido en la posición meta, con respecto a la ligadura a la variable Z. Los grupos sustituyentes particularmente preferidos para el anillo D incluyen metilo (-CH₃), amido (-C(O)NH₂), metoxi (-OCH₃), hidroxilo (-OH) e hidroximetilo (-CH₂OH).

En otra realización particular, el anillo D es piridinilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde n es 1 y R₂ es alcoxi C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH(CH₃)₂), alquilo C₁₋₄ (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂OH, -OH, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, o -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃. Preferiblemente, R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃, u OH.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde el anillo D es:



40

o

De acuerdo con las realizaciones de la solicitud, el átomo de carbono quiral del resto hidantoína puede estar no sustituido (es decir, R₁ es hidrógeno) o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente R₁ es preferiblemente alquilo. Los grupos alquilo preferidos para la sustitución del átomo de carbono quiral del resto hidantoína incluyen grupos alquilo C₁₋₄, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₁ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, o -CH₂CH(CH₃)₂.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde R₁ es hidrógeno.

También es posible la sustitución de los átomos de nitrógeno del resto hidantoína. De acuerdo con las realizaciones de la solicitud, R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde R₄ es hidrógeno o -CH₃ y R₅ es -CH₃.

ES 2 978 192 T3

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno.

5 De acuerdo con las realizaciones de la solicitud, cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, NR_x, CH₂, y S(O)_q, en donde q es 0, 1 o 2 y R_x es hidrógeno o alquilo. Como tal, cada una de las unidades de enlace X, Y y Z se selecciona independientemente entre O, S, S(O), SO₂, NH, N-alquilo y CH₂. Preferiblemente, cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente entre S, S(O), S(O)₂, CH₂, y O, más preferiblemente S, CH₂, y O.

10 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde Z es CH₂.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S; Y es O, CH₂, NH, o NH(CH₃); y Z es CH₂.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es O, Y es O, y Z es CH₂.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S, Y es S, y Z es CH₂.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es O, Y es S, y Z es CH₂.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S, Y es O, y Z es CH₂.

30 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde Z es O, Y es CH₂, y X es S.

35 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde Z es S, Y es CH₂, y X es O.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S(O), Y es O, y Z es CH₂.

40 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S(O)₂, Y es O, y Z es CH₂.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S, Y es NH, y Z es CH₂.

45 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde X es S, Y es N(CH₃), y Z es CH₂.

50 En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde uno de X e Y es S y el otro es O.

En una realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es O.

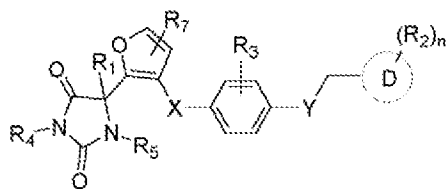
55 De acuerdo con las realizaciones de la solicitud, el anillo B es un furanilo opcionalmente sustituido. Se puede usar cualquier isómero posicional o regioisómero del anillo furanilo, lo que significa que el resto hidantoína y la unidad de enlace X se pueden conectar al furanilo en cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo furanilo. Por ejemplo, el resto hidantoína y la unidad de enlace X pueden conectarse al anillo furanilo en un patrón de sustitución de 2, 3, un patrón de sustitución de 2, 4, un patrón de sustitución de 2, 5, un patrón de sustitución de 3, 4, etc., con respecto al heteroátomo de oxígeno del anillo furanilo.

60 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo B (es decir, el anillo furanilo) está sustituido. El anillo B (es decir, el anillo furanilo) puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono sustituible del anillo furanilo. Por ejemplo, el anillo B puede estar sustituido con un grupo alquilo, por ejemplo, metilo.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo B es un anillo furanilo sustituido.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo B es furanilo sustituido con -CH₃.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III):



(III).

10

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₇ es hidrógeno o metilo; y el resto del grupo variable son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (II).

15

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo, o halo, preferiblemente hidrógeno, -CH₃, -F o -Cl, más preferiblemente hidrógeno.

20

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D es un fenilo opcionalmente sustituido, siempre que (i) R₁ sea alquilo; (ii) R₂ no sea metoxi, cloro o trifluorometilo; y/o (iii) el anillo C no sea fenilo no sustituido.

25

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, en donde el anillo D es un piridinilo opcionalmente sustituido.

30

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos sustituyentes, preferiblemente 1 o 2 grupos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amido, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, -(CH₂)_pC(O)OR₆, y -(CH₂)_pOC(O)R₆, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. El grupo sustituyente, si está presente, puede estar unido en cualquier posición del anillo D. Preferiblemente, el anillo D está sustituido con un grupo sustituyente (es decir, n es 1).

35

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D es piridinilo sustituido con un sustituyente en la posición meta con respecto a la ligadura a la variable Z. Los grupos sustituyentes particularmente preferidos para el anillo D incluyen metilo (-CH₃), amido (-C(O)NH₂), metoxi (-OCH₃), hidroxilo (-OH) e hidroxilmetilo (-CH₂OH).

40

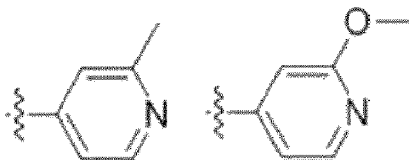
En otra realización particular, el anillo D es piridinilo.

45

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde n es 1 y R₂ es alcoxi C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH(CH₃)₂, alquilo C₁₋₄ (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂OH, -OH, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, o -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃. Preferiblemente, R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃, u OH.

50

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde el anillo D es:



o.

55

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal

ES 2 978 192 T3

farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

5 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R_1 es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R_1 es hidrógeno.

10 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R_4 es hidrógeno o $-CH_3$ y R_5 es $-CH_3$.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde cada uno de R_4 y R_5 es hidrógeno.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde cada uno de X e Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, NR_x , CH_2 , y $S(O)_q$, en donde q es 0, 1 o 2 y R_x es hidrógeno o alquilo, por ejemplo, metilo.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S; Y es O, CH_2 , NH, o $NH(CH_3)$.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es O, Y es O.

30 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es S.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es O e Y es S.

35 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es O.

40 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es $S(O)$ e Y es O.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es $S(O)_2$ e Y es O.

45 En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es NH.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es $N(CH_3)$.

50 En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde uno de X e Y es S y el otro es O.

55 En una realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (III), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde X es S e Y es O.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde:

60 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X es S;

Y es O, CH_2 , NH, o $N(CH_3)$;

65 cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi,

amido e hidroxialquilo;

cada R₃ es hidrógeno, alquilo o halo;

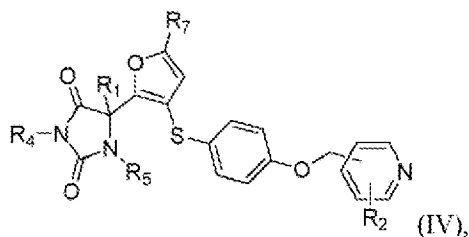
5 el anillo D es piridinilo;

cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o metilo; y

10 n es 1 o 2.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₇ es hidrógeno o metilo; y el resto del grupo variable son como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (II) o fórmula (III).

20

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₂ es alcoxi C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH(CH₃)₂), alquilo C₁₋₄ (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂OH, -OH, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, o -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃.

25

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₂ es -CH₃, alcoxi C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, o -C(O)NH₂. Preferiblemente, R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃, u OH.

30

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₁ es alquilo C₁₋₄.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₁ es hidrógeno.

35

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde R₄ es hidrógeno o -CH₃ y R₅ es -CH₃.

40

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde:

45

R₁ es hidrógeno o alquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, amido, hidroxilo, alcoxi e hidroxilalquilo;

cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno; y

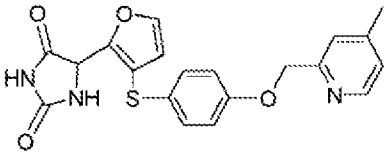
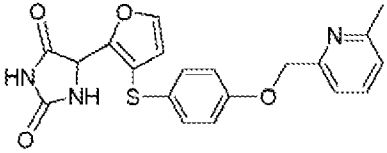
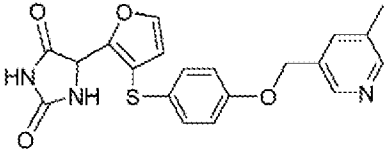
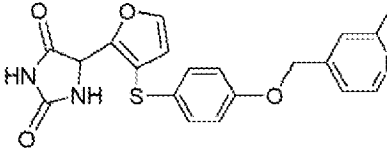
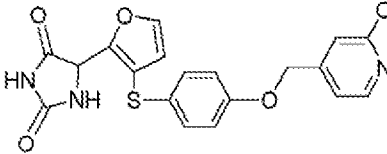
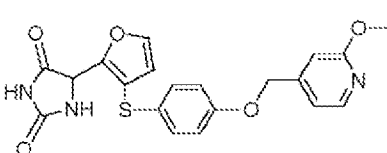
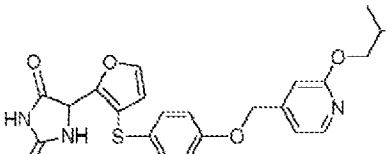
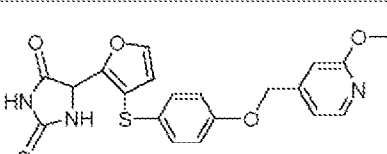
50

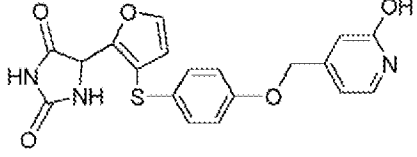
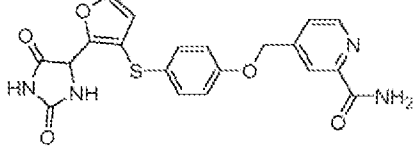
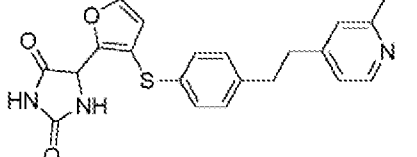
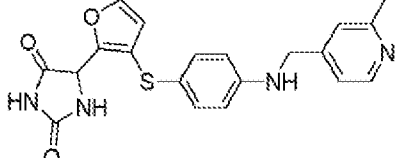
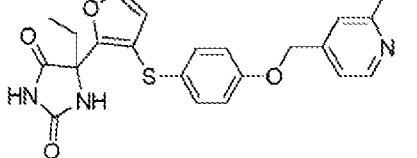
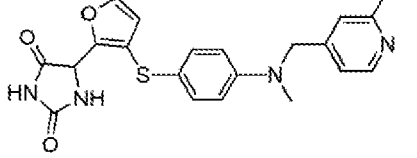
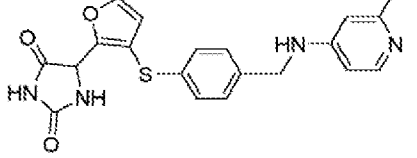
R₇ es metilo o hidrógeno.

Los compuestos ejemplares de la solicitud incluyen, entre otros, compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación, y cualquier tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos. Los valores de IC₅₀ de MMP-12 se determinaron de acuerdo con el ensayo descrito en el Ejemplo 1 a continuación. Los valores de IC₅₀ se indican de la siguiente manera: A = menos de 10 nM, B = 10 nM a 100 nM, C = 100 nM a 1000 nM D = mayor que 1000 nM.

55

Tabla 1: Compuestos ejemplares de la solicitud

Id. de compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, NMR, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
FC-1		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 396.35; HPLC tR = 5.366 min.	C
FC-2		RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01-10.93 (m, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 396.10; HPLC tR = 5.404 min.	B
FC-3		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 396.20; HPLC tR = 5.509 min.	B
FC-4		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ 8.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.35 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 396.80; HPLC tR = 5.297 min.	A
FC-13		RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.11 (s, 3H), 3.82 (s, 4H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 412.2; HPLC tR = 6.299 min.	B
FC-14		RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) δ 8.26 (s, 0H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 426.2; HPLC tR = 6.356 min.	B
FC-15		RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 7H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 454.1; HPLC tR = 7.191 min.	C
FC-16		RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.14 (m, 1H), 5.09	C

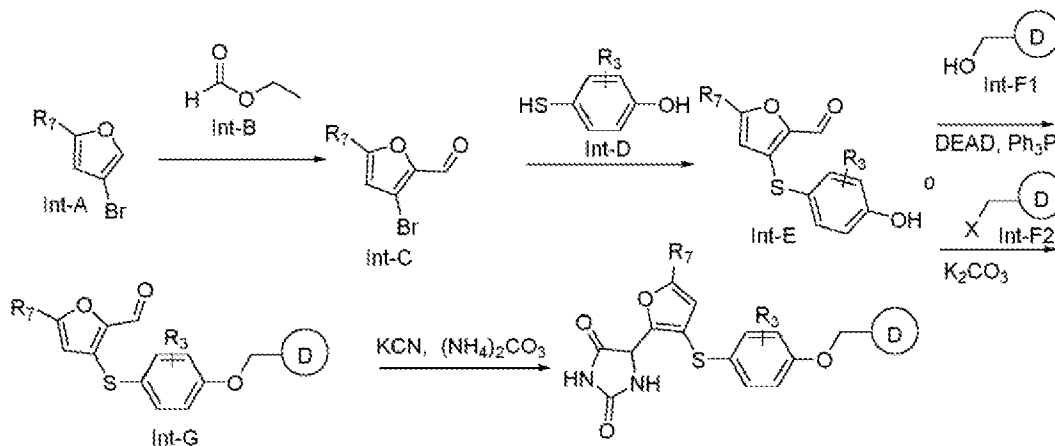
Id. de compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, NMR, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
		(s, 2H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 440.15; HPLC tR = 5.893 min.	
FC-19		RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.95 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 398.05; HPLC tR = 5.640 min.	
FC-29		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ: 8.599 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.154 (s, 1H), 7.594 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.559 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.304 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.964 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.382 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.497 (s, 1H), 5.197 (s, 1H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 425.25, (M-H)- = 423.25; HPLC tR = 6.135 min.	B
FC-30		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ: 8.231 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.602 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.157-7.040 (m, 7H), 6.404 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.471 (s, 1H), 2.884 (s, 4H), 2.451 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 394.10, (M-H)- = 392.05; HPLC tR = 4.678 min.	B
FC-31		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ: 8.275 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.466 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.259 (s, 1H), 7.194-7.136 (m, 3H), 6.498 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.291 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.460 (s, 1H), 4.324 (s, 2H), 2.465 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 395.20, (M-H)- = 391.15; HPLC tR = 4.642 min.	B
FC-32		1H-NMR (400 MHz DMSO) δ: 10.950 (s, 1H), 8.431 (s, 1H), 8.404 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.711 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.252-7.173 (m, 4H), 6.967 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.348 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.088 (s, 2H), 2.436 (s, 3H), 2.158-2.131 (m, 2H), 0.864-0.827 (m, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 424.15, (M-H)- = 422.10; HPLC tR = 5.556 min.	A
FC-33		RMN de 1H (400 MHz, CD3OD) δ: 8.275 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.490 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.245 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.118 (s, 1H), 7.052 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.640 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.315 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.481 (s, 1H), 4.552 (s, 3H), 3.052 (s, 3H), 2.456 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 409.15, (M-H)- = 407.05; HPLC tR = 5.124 min.	D
FC-34		RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) δ: 8.090 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.669 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.276 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.763-6.711 (m, 2H), 6.469 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.465 (s, 1H), 5.336 (s, 2H), 2.409 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 395.25, (M-H)- = 393.15; HPLC tR = 4.990 min.	C

Los compuestos de la solicitud se pueden preparar mediante cualquier número de procesos como se describe generalmente a continuación y se ilustra más específicamente mediante los ejemplos ejemplares que siguen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de la solicitud se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los Esquemas de preparación general 1 a 3. Un experto en la técnica reconocerá que los

Esquemas de preparación general 1 a 3 se pueden modificar de acuerdo con los ejemplos ejemplares y el conocimiento general en la técnica para obtener compuestos de la solicitud.

Esquema de preparación general¹

5



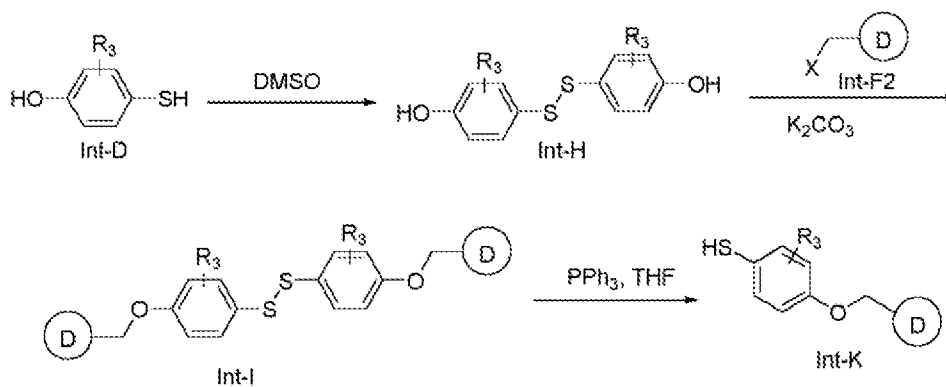
¹ R₃ es hidrógeno, alquilo o halo; R₇ es hidrógeno o alquilo; el anillo D es pirdinilo opcionalmente sustituido; X es halo.

10

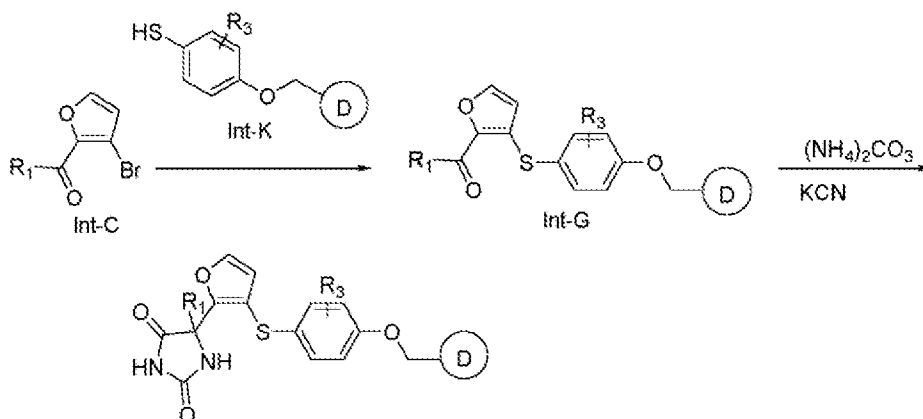
A una disolución de LDA se le añade Int-A y la mezcla se agita a -78 °C durante aproximadamente 1 hora. Luego se añade Int-B y la mezcla se agita durante tres horas más. La reacción se enfría rápidamente y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca, se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener Int-C. Se añade NaH a una mezcla de Int-C e Int-D a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se concentra, se añade HCl para ajustar el pH a 6 y la mezcla se filtra para dar Int-E. Se hace reaccionar Int-E con Int-F1 en presencia de DEAD y trifetilfosfina para dar Int-G. Alternativamente, se hace reaccionar Int-E con Int-F2 en presencia de carbonato de potasio para dar Int-G. Luego, se hace reaccionar Int-G con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante la noche. La mezcla de reacción se evapora para eliminar el disolvente y luego se extrae. La capa orgánica se seca y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener compuestos según realizaciones de la solicitud.

20

Esquema de preparación general 2¹



25

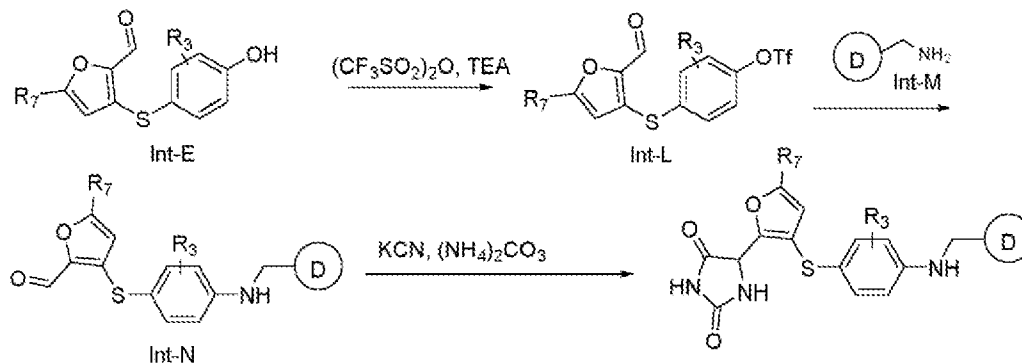


¹ R₁ es alquilo; R₃ es hidrógeno, halo o alquilo; X es halo; el anillo D es piridinilo opcionalmente sustituido.

- 5 Se agita Int-D en DMSO a 80 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purifica para producir Int-H. Se agita calentando una mezcla de Int-H, Int-F2 y carbonato de potasio. La mezcla se purifica para producir Int-I que se hace reaccionar con trifenilfosfina, TBAB y ácido clorhídrico diluido para producir Int-K después de la purificación en columna. Se hacen reaccionar Int-C e Int-K en presencia de hidruro de sodio para obtener Int-G. Luego, se hace reaccionar Int-G con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante la noche. La mezcla de reacción se evapora para eliminar el disolvente y luego se extrae. La capa orgánica se seca y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con realizaciones de la solicitud.
- 10

Esquema de preparación general 3¹

15



¹ R₃ es hidrógeno, alquilo o halo; R₇ es hidrógeno o alquilo; el anillo D es piridinilo opcionalmente sustituido.

- 20 Se hace reaccionar Int-E con $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ y TEA para obtener Int-L después de la purificación. A una disolución de Int-L e Int-M se le añade Xantphos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y Cs_2CO_3 . Después de la purificación de la mezcla, se obtiene Int-N. Luego, se hace reaccionar Int-G con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante la noche. La mezcla de reacción se evapora para eliminar el disolvente y luego se extrae. La capa orgánica se seca y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con realizaciones de la solicitud.
- 25

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la solicitud pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

30

Composiciones

35

Otro aspecto de la solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la solicitud como se describe en el presente documento, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

- 40 Las composiciones de la solicitud también pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable. Un

portador farmacéuticamente aceptable no es tóxico y no debe interferir con la eficacia del ingrediente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más excipientes tales como aglutinantes, disgregantes, agentes expansores, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, solubilizantes y recubrimientos. La naturaleza precisa del portador u otro material puede depender de la vía de administración, p. ej., vía intramuscular, intradérmica, subcutánea, oral, intravenosa, cutánea, intramucosal (p. ej., intestino), intranasal o intraperitoneal. Para preparaciones inyectables líquidas, por ejemplo, suspensiones y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones orales sólidas, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Para mezclas de aerosoles / agentes inhalantes nasales, la disolución/suspensión acuosa puede comprender agua, glicoles, aceites, emolientes, estabilizadores, agentes humectantes, conservantes, compuestos aromáticos, saborizantes y similares como portadores y aditivos adecuados.

Las composiciones de la solicitud se pueden formular en cualquier materia adecuada para la administración a un sujeto para facilitar la administración y mejorar la eficacia, incluyendo, entre otros, administración oral (enteral) e inyecciones parenterales. Las inyecciones parenterales incluyen inyección o perfusión intravenosa, inyección subcutánea, inyección intradérmica e inyección intramuscular. Las composiciones de la solicitud también se pueden formular para otras vías de administración que incluyen transmucosal, ocular, rectal, implantación de acción prolongada, administración sublingual, debajo de la lengua, desde la mucosa oral sin pasar por la circulación portal, inhalación o intranasal.

En una realización particular, las composiciones se formulan para administración oral.

En otro aspecto más, la solicitud se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de la solicitud, o un tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este cualquiera, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica en vista de la presente explicación, y un experto en la técnica estará familiarizado con dichas técnicas usadas para preparar composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, una composición farmacéutica de acuerdo con la solicitud se puede preparar mezclando un compuesto de la solicitud con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, que incluyen, entre otras, mezcla, disolución, granulación, emulsión, encapsulación, procesos de atrapamiento o liofilización convencionales.

Métodos de uso

La solicitud también proporciona métodos para inhibir una metaloproteinasa de matriz (MMP) y tratar enfermedades mediadas por MMP usando los compuestos de la solicitud y las composiciones farmacéuticas de la solicitud.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP), también conocidas como matrixinas, son un grupo de enzimas que en conjunto son responsables de la degradación de la mayoría de las proteínas de la matriz extracelular durante la organogénesis, el crecimiento y el recambio de tejido normal. Las MMP son endopeptidasas que contienen zinc dependientes de calcio y pertenecen a una familia más amplia de proteasas conocida como superfamilia de metzincina. Las MMP pueden degradar proteínas de la matriz extracelular, pero también pueden procesar varias moléculas bioactivas y se sabe que participan, por ejemplo, en la escisión de receptores de la superficie celular, la liberación de ligandos apoptóticos y la inactivación de quimiocinas/citocinas. También se cree que las MMP desempeñan una función importante en comportamientos celulares como la proliferación celular, la migración (adhesión/dispersión), la diferenciación, la angiogénesis, la apoptosis y la defensa del huésped. Las MMP son inhibidas por inhibidores tisulares endógenos específicos de metaloproteinasas (TIMP), que comprenden una familia de cuatro inhibidores de proteasas: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4. Los ejemplos de MMP incluyen, entre otros, MMP-1 (colagenasa intersticial), MMP-2 (gelatinasa-A), MMP-3 (estromelisin 1), MMP-7 (matrilisina), MMP-8 (colagenasa de neutrófilos), MMP-9 (gelatinasa-B), MMP-10 (estromelisin 2), MMP-11 (estromelisin 3), MMP-12 (elastasa de macrófagos), MMP-13 (colagenasa 3), MMP-14 (MT1-MMP), etc.

En una realización preferida, los compuestos de la solicitud permiten inhibir la elastasa de microfagos (MMP-12) y/o tratar enfermedades mediadas por MMP-12. MMP-12, también conocida como metaloelastasa de macrófagos (MME) o elastasa de macrófagos (ME), está codificada por el gen *MMP12* en seres humanos. En otras realizaciones, los compuestos de la solicitud permiten inhibir selectivamente MMP-12. Los términos "selectivo", "selectividad" y "selectivamente" cuando se usan con referencia a la unión o inhibición de la actividad de una MMP particular, significan que un compuesto se une o inhibe la actividad de una MMP particular en un grado mayor que dicho compuesto se une o inhibe la actividad de otras MMP. Por ejemplo, un compuesto que tiene selectividad por MMP-12 inhibe la actividad de MMP-12 en mayor medida que otras MMP,

por ejemplo, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13, MMP-14, etc.

De acuerdo con realizaciones de la solicitud, un compuesto que es selectivo para MMP-12 inhibe la actividad de MMP-12 al menos aproximadamente 10 veces, 100 veces o 1000 veces más que una o más MMP diferentes, y preferiblemente inhibe la actividad de MMP-12 al menos aproximadamente 1000 veces más que al menos otra MMP, tal como MMP-1 o MMP-7.

La solicitud también proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por MMP-12. De acuerdo con realizaciones de la invención, un método para tratar una enfermedad mediada por MMP-12 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la solicitud o cualquier tautómero, estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la solicitud.

Como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren todos a una mejora o inversión de al menos un parámetro físico medible relacionado con una enfermedad mediada por MMP-12, que no es necesariamente discernible en el sujeto, pero puede ser discernible en el sujeto. Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” también pueden referirse a causar regresión, prevenir la progresión, o al menos ralentizar la progresión de una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un alivio, prevención del desarrollo o inicio, o reducción en la duración de uno o más síntomas asociados con una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la prevención de la recurrencia de una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un aumento en la supervivencia de un sujeto que tiene una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la eliminación de una enfermedad mediada por MMP-12 en el sujeto.

Como se usa en el presente documento, “una cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de una composición o un compuesto que provoca una respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular o sujeto que está buscando un investigador, veterinario, médico u otras condiciones, que pueden incluir el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se esté tratando. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de una variedad de factores, tales como la condición física del sujeto, la edad, el peso, el estado de salud, etc.; y la enfermedad particular que haya que tratar. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente efectiva a partir de la presente explicación.

En realizaciones particulares de la solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de una composición o un compuesto de la solicitud que es suficiente para inhibir la MMP-12 o tratar una enfermedad mediada por MMP-12. Las enfermedades mediadas por MMP-12 que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la solicitud incluyen, entre otras, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis, cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión renal aguda (IRA), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de Alport y nefritis.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de la solicitud son para ilustrar mejor la naturaleza de la solicitud. Debe entenderse que los siguientes ejemplos no limitan la solicitud y el alcance de la solicitud debe determinarse por las reivindicaciones adjuntas.

50 **Métodos de síntesis**

A menos que se indique lo contrario, las abreviaturas de reactivos químicos y condiciones de síntesis tienen su significado ordinario conocido en la técnica de la siguiente manera:

55 “LDA” se refiere a diisopropilamida de litio;

“EA” se refiere a acetato de etilo;

“PE” se refiere a éter de petróleo;

60 “TA” se refiere a temperatura ambiente.

“THF” se refiere a tetrahidrofurano;

65 “DEAD” se refiere a azodicarboxilato de dietilo;

"TBAB" se refiere a bromuro de tetrabutilamonio;

"DCM" se refiere a diclorometano;

5 "HOBT" se refiere a 1-hidroxibenzotriazol;

"LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio;

"TLC" se refiere a cromatografía de capa fina;

10 "Prep-TLC" se refiere a cromatografía preparatoria en capa fina;

"TMS-I" se refiere a yoduro de trimetilsililo;

15 "Hex" se refiere a hexanos;

"DMF" se refiere a metilformamida;

"h" se refiere a horas;

20 "EDCI" se refiere a 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

"DMAP" se refiere a 4-dimetilaminopiridina;

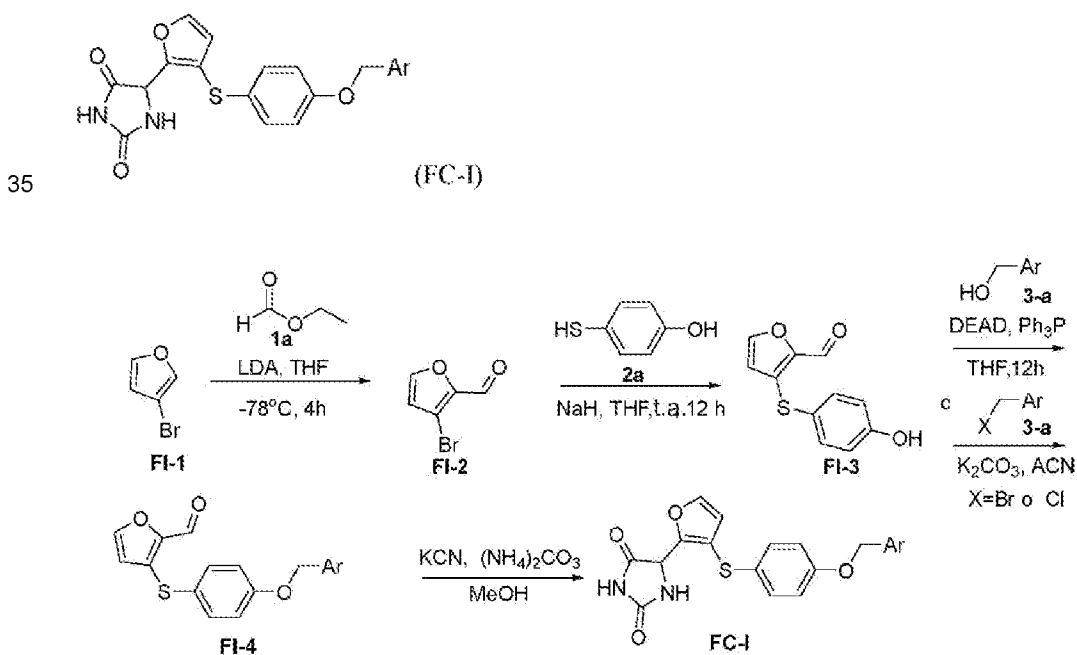
25 "Prep-HPLC" se refiere a cromatografía líquida preparativa de alta resolución;

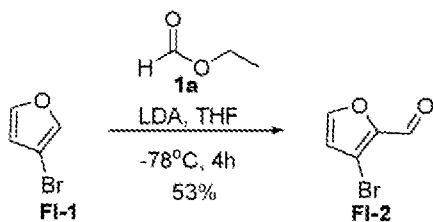
"DHP" se refiere a dihidropirano;

30 "DPPF" se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; y

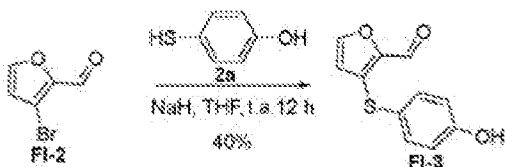
"DIEA" se refiere a diisopropiletilamina.

Esquema general 1: Preparación de los compuestos FC-I

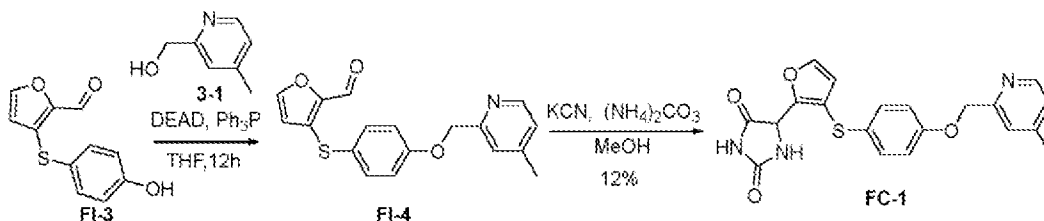


Procedimiento general para la preparación del compuesto FI-2

A una disolución de diisopropilamida de litio (LDA) (68 ml, 68.04 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió una disolución del compuesto FI-1 (10 g, 68.04 mmol, 1.0 eq) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadió el compuesto 1a y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. La reacción se enfrió rápidamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EA) tres veces (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA, 10: 1) para dar el compuesto FI-2 (6.3 g, 53 %).

Procedimiento general para la preparación del compuesto FI-3

A una mezcla del compuesto FI-2 (5 g, 28.57 mmol, 1.0 eq), compuesto 2a (5.4 g, 42.86 mmol, 1.5 eq) en THF (100 ml) se añadió NaH (1.37 g, 57.15 mmol, 2.0 eq) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (t.a.) durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se concentró hasta la mitad de la cantidad de disolvente, luego se añadió HCl 2.0 N para ajustar el pH = 6 y se filtró para dar el compuesto FI-3 (2.5 g, 40 %), que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

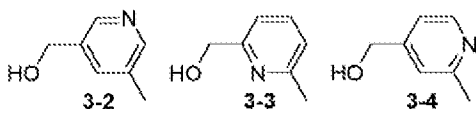
Preparación del compuesto FC-1

A una disolución del compuesto FI-3 (250 mg, 1.14 mmol, 1.0 eq) en THF (10 ml) se añadió el compuesto 3-1 (700 mg, 5.68 mmol, 5.0 eq), PPh_3 (600 mg, 2.28 mmol, 2.0 eq) y DEAD (396 mg, 2.28 mmol, 2.0 eq) a 0°C . Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla con H_2O (10 ml), y se extrajo con EA (10 ml * 2). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto FI-4 (50 mg, 14 %).

A una mezcla del compuesto FI-4 (80 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) en MeOH (10 ml) se le añadió KCN (32 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (92 mg, 0.48 mmol, 4.0 eq). Se agitó la mezcla a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Luego, se enfrió rápidamente la mezcla con H_2O (10 ml), y se extrajo con EA (10 ml * 2). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto FC-1 (5.6 mg, 12 %).

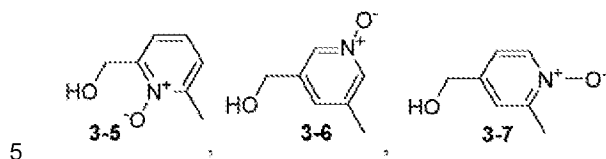
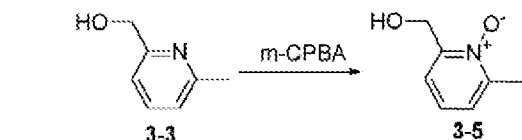
Preparación de los compuestos FC-2, FC-3 y FC-4

Los compuestos FC-2, FC-3, y FC-4 se sintetizaron usando el mismo procedimiento que FC-1 excepto que el material de partida 3-a se reemplazó por los compuestos 3-2, 3-3, y 3-4, según corresponda:



Preparación de los compuestos FC-5, FC-6 y FC-7

Los compuestos FC-5, FC-6 y FC-7 se sintetizaron usando el mismo procedimiento que FC-1, excepto que el material de partida 3-a se reemplazó por los compuestos intermedios 3-5, 3-6, y 3-7, según corresponda:

**Preparación del compuesto intermedio 3-5**

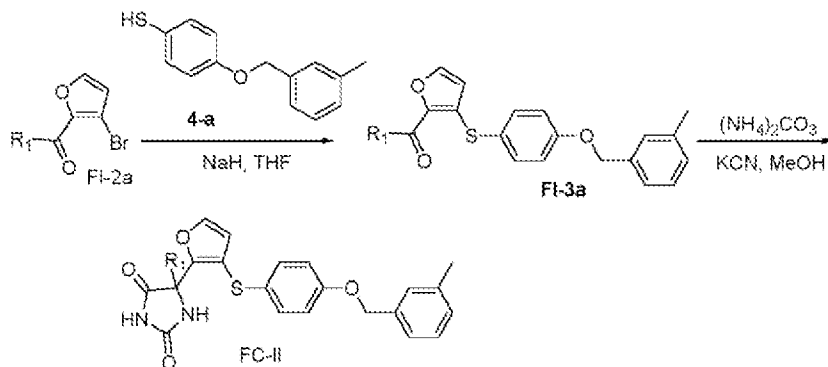
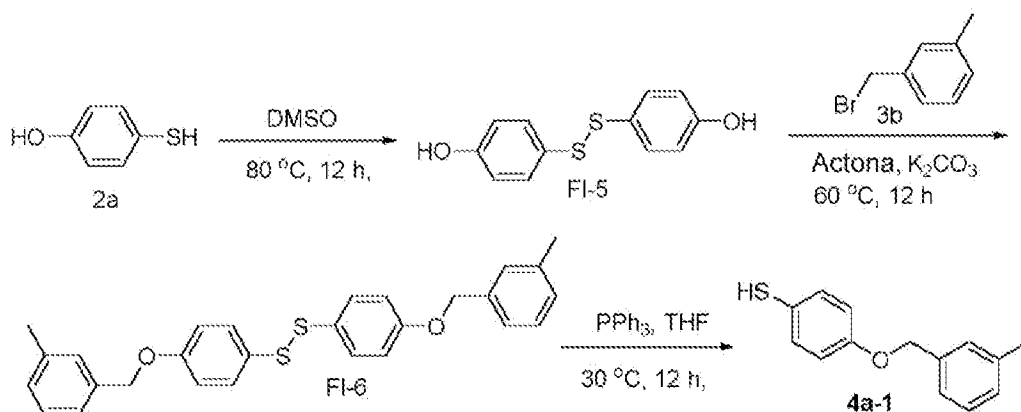
A una mezcla del compuesto 3-3 (1 g, 8.13 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 ml) se añadió m-CPBA (2.1 g, 12.195 mmol, 1.5 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 3-5 (0.7 g, 62 %).

15

Preparación de los compuestos intermedios 3-6 y 3-7

Los compuestos intermedios 3-6 y 3-7 se sintetizaron usando el mismo procedimiento que la síntesis del compuesto intermedio 3-5, excepto que los materiales de partida se reemplazaron por los materiales de partida 3-2 y 3-4, según corresponda.

20

Esquema general 2: Preparación de los compuestos FC-II**Esquema general 3: Preparación del compuesto intermedio 4a-1**

30

Síntesis del compuesto intermedio FI-5

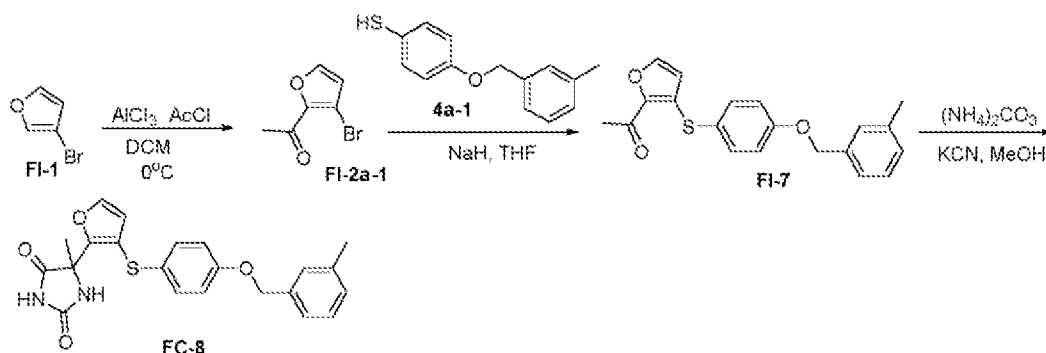
Una mezcla del compuesto 2a (68 g, 538.9 mmol, 1.0 eq) en DMSO (500 ml) se agitó a 80 °C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Luego, se diluyó la mezcla con H₂O (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar compuesto FI-5 (67 g, 99 %).

Síntesis del compuesto intermedio FI-6

Una mezcla del compuesto FI-5 (5 g, 19.97 mmol, 1.0 eq), compuesto 3b (7.39 g, 39.95 mmol, 2 eq) y K₂CO₃ (11.04 g, 79.89 mmol, 4.0 eq) en acetona (100 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Luego, se diluyó la mezcla con H₂O (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 10: 1) para dar el compuesto FI-6 (8.7 g, 97 %).

Síntesis del compuesto 4a-1

A una mezcla del compuesto FI-6 (10.7 g, 23.33 mmol, 1.0 eq) en THF (100 ml) se añadió PPh₃ (6.11 g, 23.33 mmol, 1 eq), TBAB (15.04 g, 46.66 mmol, 2 eq) y HCl al 5 % (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, se concentró la mezcla. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto 4a-1 (6.6 g, 56 %).

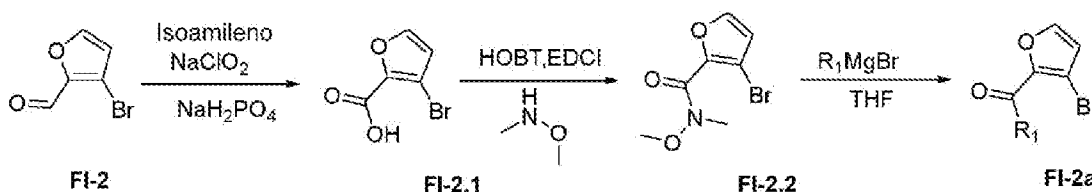
Preparación del compuesto FC-8

A una disolución de AlCl₃ 1.34 g, 10.2 mmol, 3.0 eq) en DCM (15 ml) se le añadió una disolución de AcCl (0.8 g, 10.2 mmol, 3.0 eq) en DCM (5 ml) lentamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se añadió lentamente una disolución del compuesto FI-1 (0.5 g, 3.4 mmol, 1.0 eq) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió rápidamente con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto FI-2a-1 (0.6 g, 93 %).

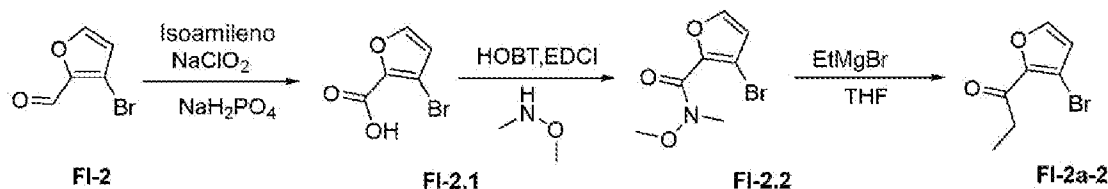
A una mezcla del compuesto FI-2a-1 (0.2 g, 1.23 mmol, 1.0 eq) y el compuesto 4a-1 (0.43 g, 1.85 mmol, 1.5 eq) en THF (10 ml) se añadió NaH (60 mg, 2.47 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se concentró hasta la mitad del disolvente y se añadió HCl 2 N para ajustar el pH = 6, se filtró y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto FI-7 (0.3 g, 83 %).

A una mezcla del compuesto FI-7 (0.3 g, 0.888 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 ml) se le añadió KCN (115 mg, 1.775 mmol, 2.0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (341 mg, 3.550 mmol, 4.0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Luego, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC para dar el compuesto FC-8 (65 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro.

Vía alternativa para preparar el compuesto intermedio FI-2a:



Preparación del compuesto intermedio FI-2a-2



5

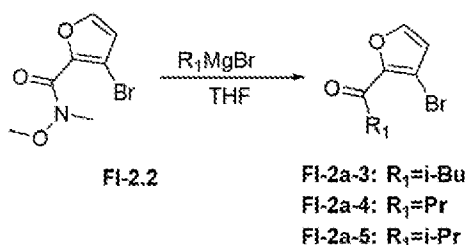
10 A una disolución del compuesto FI-2 (5 g, 30.9 mmol, 1.0 eq) e isoamileno (9 ml, 77.2 mmol, 2.5 eq) en terc-butanol (50 ml) se le añadió una disolución de NaClO₂ (8.1 g, 89.6 mmol, 3.0 eq) y NaH₂PO₄·2H₂O (10.3 g, 67.9 mmol, 2.2 eq) en H₂O (70 ml) lentamente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con H₂O. Luego se añadió HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH = 1 y se filtró para proporcionar el compuesto FI-2.1 (6.2 g, 100 %).

15 A una mezcla del compuesto FI-2.1 (5 g, 26.46 mmol, 1.0 eq) y TEA (8 g, 79.37 mmol, 3.0 eq) se añadió N,N-dimetilhidroxilamina (5.16 g, 52.91 mmol, 2.0 eq), HOBT (3.93 g, 29.1 mmol, 1.1 eq) y EDCI (6.06 g, 31.75 mmol, 1.2 eq). Se agitó la mezcla durante 5 h. Luego, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto FI-2.2 (4.3 g, 67 %).

20 A una mezcla del compuesto FI-2.2 (1 g, 4.29 mmol, 1.0 eq) en THF seco (10 ml) se añadió EtMgBr (1.0 mol/l en THF, 8.6 ml, 8.58 mmol, 2.0 eq) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. La reacción se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto FI-2a-2 (0.6 g, 69 %).

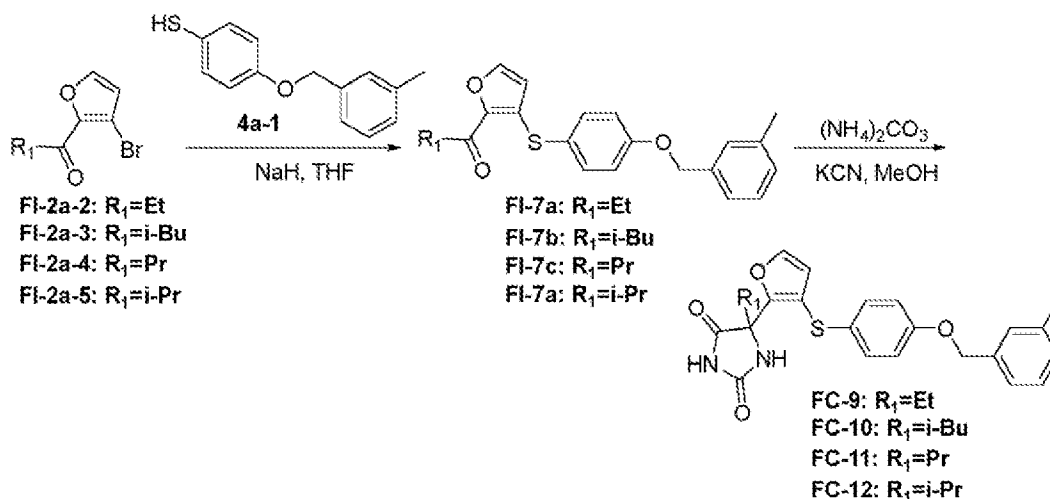
25

Preparación de los compuestos intermedios FI-2a-3, FI-2a-4 y FI-2a-5



30 Los procedimientos para preparar FI-2a-3, FI-2a-4 y FI-2a-5 son similares a la síntesis de FI-2a-2 excepto para reemplazar EtMgBr con i-BuMgBr, PrMgBr e i-PrMgBr según corresponda.

Preparación del compuesto FC-9, FC-10, FC-11 y FC-12

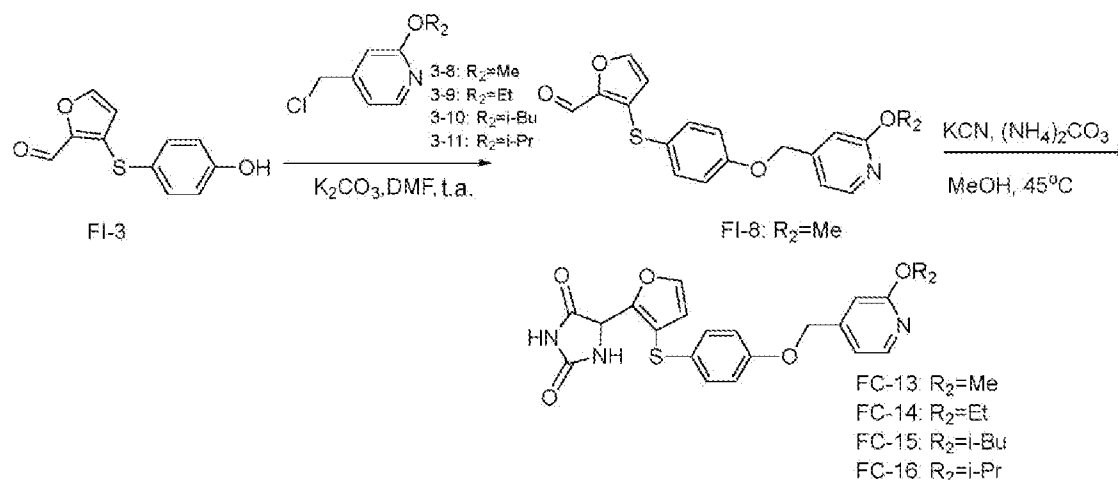


5 A una mezcla del compuesto FI-2a-2 (200 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq) y el compuesto 4a-1 (343 mg, 1.49 mmol, 1.5 eq) en THF (10 ml) se añadió NaH (79 mg, 1.98 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró hasta la mitad del disolvente y se añadió HCl 2 N para ajustar el pH = 6, se filtró y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto FI-7a (180 mg, 52 %).

10 A una disolución del compuesto FI-7a (180 mg, 0.511 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (196 mg, 2.05 mmol, 4.0 eq) y KCN (66 mg, 1.02 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 6 a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC para dar FC-9 (48 mg, 22 %) en forma de un aceite incoloro.

20 Los procedimientos para preparar FC-10, FC-11 y FC-12 son similares a la síntesis de FC-9 excepto que FI-2a-2 se reemplazó con FI-2a-3, FI-2a-4, y FI-2a-5 según corresponda.

Esquema general para preparar los compuestos FC-13, FC-14, FC-15 y FC16:



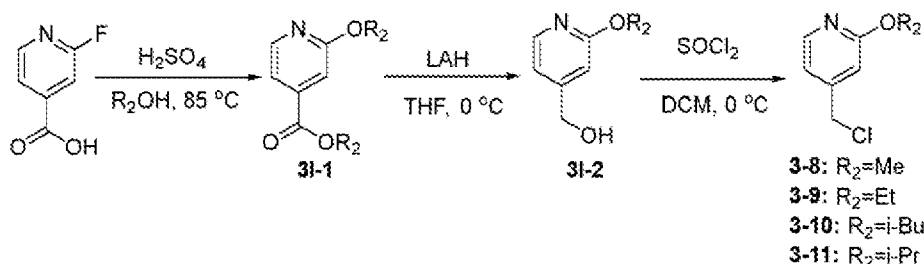
25 A una mezcla del compuesto 3-8 (750 mg, 3.876 mmol, 1.0 eq) en DMF (15 ml) se le añadió sucesivamente el compuesto FI-3 (895 mg, 3.876 mmol, 1.0 eq) y K₂CO₃ (2.14 g, 15.5 mmol, 4.0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, se añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 6 a 7. La mezcla se extrajo con EA y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto FI-8 (610 mg, 36 %).

30

A una disolución del compuesto FI-8 (500 mg, 1.419 mmol, 1.0 eq) en MeOH (6 ml) se le añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (545 mg, 5.676 mmol, 4.0 eq) y KCN (185 mg, 2.838 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. Luego, a la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH = 6 a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC para dar FC-13 (350 mg, 58 %) como un sólido blanco.

Los compuestos FC-14, FC15 y FC-16 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que FC-13, excepto que el compuesto intermedio 3-8 se reemplazó con el compuesto intermedio 3-9, 3-10 o 3-11, según corresponda.

Preparación de los compuestos intermedios 3-8, 3-9, 3-10 y 3-11



15

Preparación del compuesto intermedio 3-10

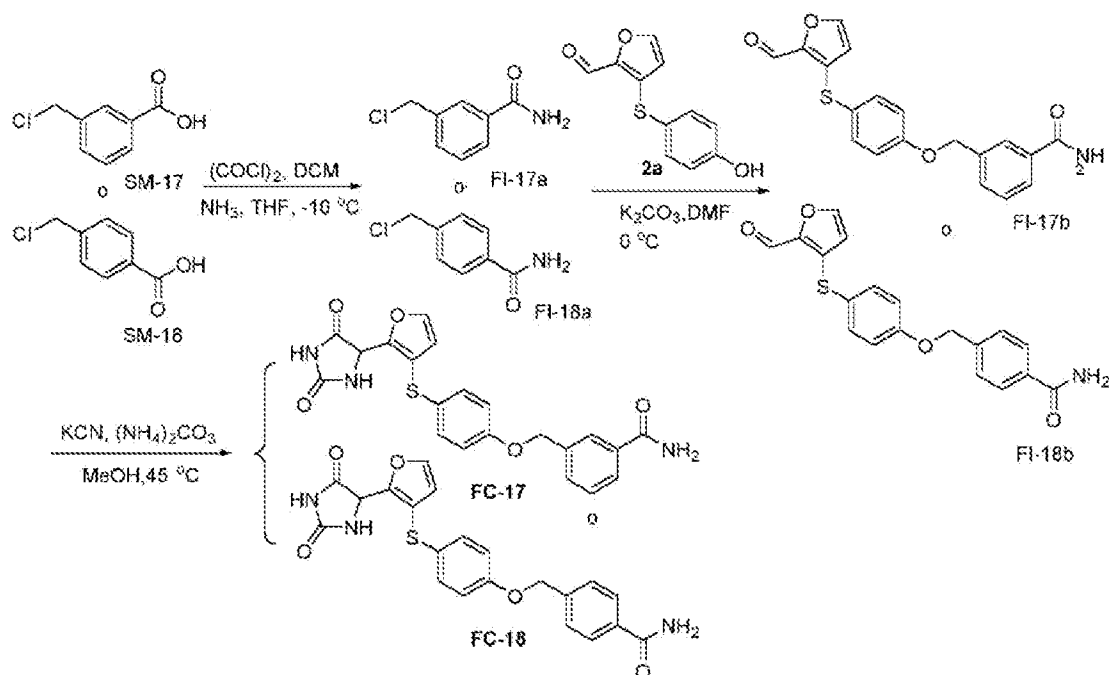
Primero, se añadió H_2SO_4 (2.5 ml) a una mezcla de ácido 2-fluoroisonicotínico (5 g, 35.5 mmol, 1.0 eq) en 2-metil-1-propanol (75 ml). Se agitó la mezcla a 115 °C durante 16 h. El análisis TLC de la mezcla de reacción mostró una conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto 3-1 (5 g, 56 %).

A una mezcla del compuesto 3-1 (7 g, 25.8 mmol, 1.0 eq) en THF seco (100 ml) se añadió rápidamente LAH (1.96 g, 51.6 mmol, 2 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. El análisis TLC de la mezcla de reacción mostró una conversión completa al producto deseado. La reacción se enfrió rápidamente con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (7 g, 21.7 mmol, 0.8 eq) y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Luego, la mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA, 3:1) para dar el compuesto 3-2 (3 g, 60 %).

A una mezcla del compuesto 3-2 (4 g, 18.5 mmol, 1.0 eq) en DCM (100 ml) se añadió SOCl_2 (2.7 ml, 37.1 mmol, 2.0 eq) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar compuesto 3-10 (4.2 g, 95 %).

Los compuestos intermedios 3-8, 3-9 and 3-11 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el compuesto intermedio 3-10, excepto que el 2-metil-1-propanol se reemplazó con metanol en la síntesis de compuesto intermedio 3-8, etanol en la síntesis del compuesto intermedio 3-9 e i-propanol en la síntesis del compuesto intermedio 3-11.

Preparación de los compuestos FC-17 y FC-18

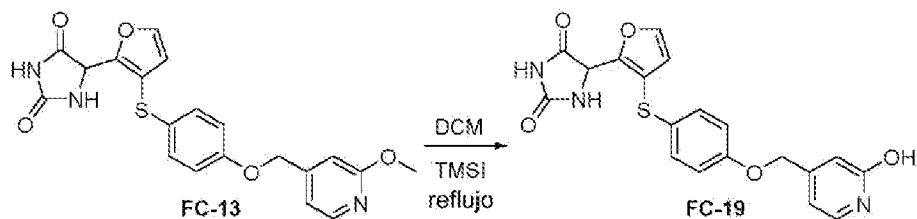


5 A una mezcla del compuesto SM-17 (1.7 g, 0.01 mol, 1.0 eq) en DCM se añadió $(\text{COCl})_2$ (2.5 g, 0.02 mol, 2.0 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h mientras la solución se aclaraba. Luego, se concentró la mezcla a presión reducida. A una mezcla del residuo en DCM se le añadió una disolución de NH_3 en THF a -10 °C. La mezcla se agitó durante 0.5 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto FI-17a (1.3 g, 77 %).

10 A una mezcla del compuesto FI-17a (1.36 g, 5.92 mmol, 1.0 eq) en DMF (50 ml) se le añadió sucesivamente el compuesto 2a (1 g, 5.92 mmol, 1.0 eq) y K_2CO_3 (2.45 g, 17.76 mmol, 3.0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis TLC de la mezcla de reacción mostró una conversión completa al producto deseado. Luego, se diluyó la mezcla con H_2O (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3 x 100 ml), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto FI-17b (850 mg, 30 %).

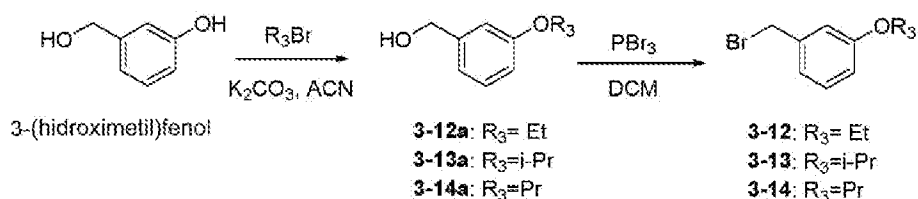
20 A una disolución del compuesto FI-17b (850 mg, 2.41 mmol, 1.0 eq) en MeOH (10 ml) se le añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (934 mg, 9.64 mmol, 4.0 eq) y KCN (313 mg, 4.82 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. Luego, a la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH = 6 a 7 y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC para dar el compuesto FC-17 (500 mg, 49 %) en forma de un sólido blanco. El compuesto FC-18 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que la preparación de FC-17 excepto que se reemplazó SM-17 con SM-18 como material de partida.

Preparación del compuesto FC-19



30 A una disolución del compuesto FC-13 (500 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq) en CHCl_3 (30 ml) se le añadió TMS-I (1.7 ml, 12.1 mmol, 10.0 eq). Se agitó la mezcla a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (EA:MeOH, 10:1) para proporcionar el compuesto FC-19 (100 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco.

Preparación de los compuestos intermedios 3-12, 3-13 y 3-14



5

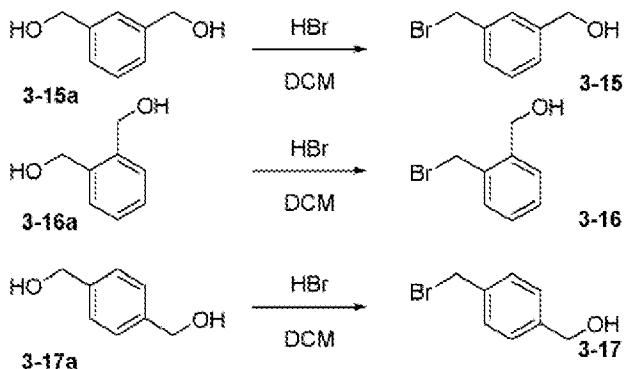
Una disolución de 3-(hidroximetil)fenol (0.5 g, 4.0 mmol), bromoetano (0.86 g, 8 mmol), y K₂CO₃ (2.2 g, 16 mmol) en ACN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:4) para dar el compuesto intermedio 3-12a en forma de un aceite (0.48 g, 79 %).

10

A una disolución del compuesto intermedio 3-12a (0.18 g, 1.1 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió PBr₃ (0.15 ml, 1.5 mmol, 33 % en ácido acético). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se añadió DCM y agua, y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:4) para dar un sólido blanco del compuesto intermedio 3-12 (0.16 g, 63 %). Los compuestos intermedios 3-13 y 3-14 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que la preparación del compuesto intermedio 3-12 excepto que se reemplazó el bromoetano con 2-bromopropano o 1-bromopropano como material de partida.

15

20 Preparación de los compuestos intermedios 3-15, 3-16 y 3-17

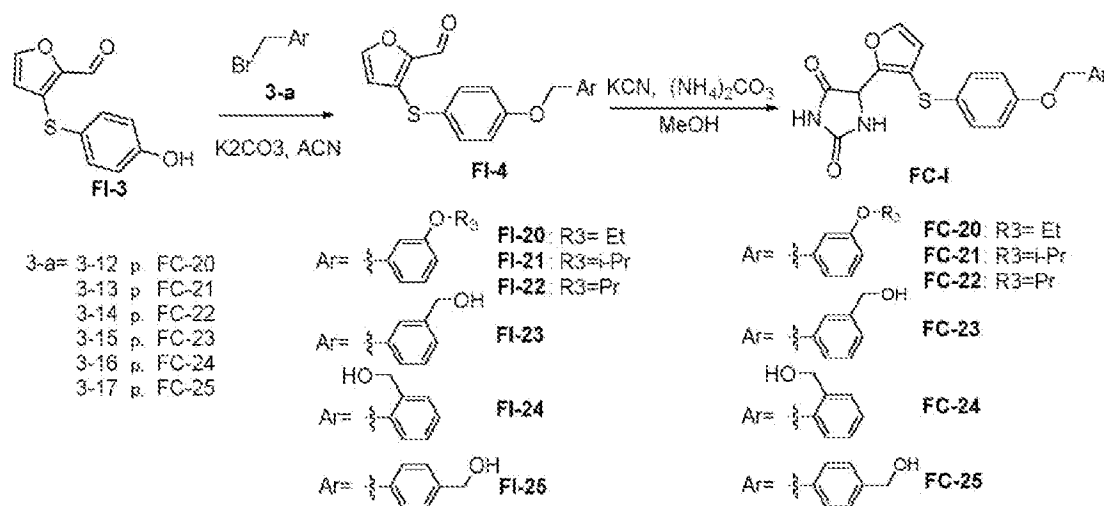


25

A una disolución de 1,4-benzenodimetanol (0.14 g, 1 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HBr (33 % en ácido acético, 0.18 ml, 1 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se determinó mediante TLC que la mancha para el material de partida (SM) desapareció. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:10 a 1:4) para dar un sólido blanco del compuesto intermedio 3-15 (0.4 g, 52 %). Los compuestos intermedios 3-16 y 3-17 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento excepto que el compuesto intermedio 3-15a se reemplazó con el compuesto intermedio 3-16a o 3-17a como materiales de partida.

30

Esquema general para preparar el compuesto FC-20 a FC-25

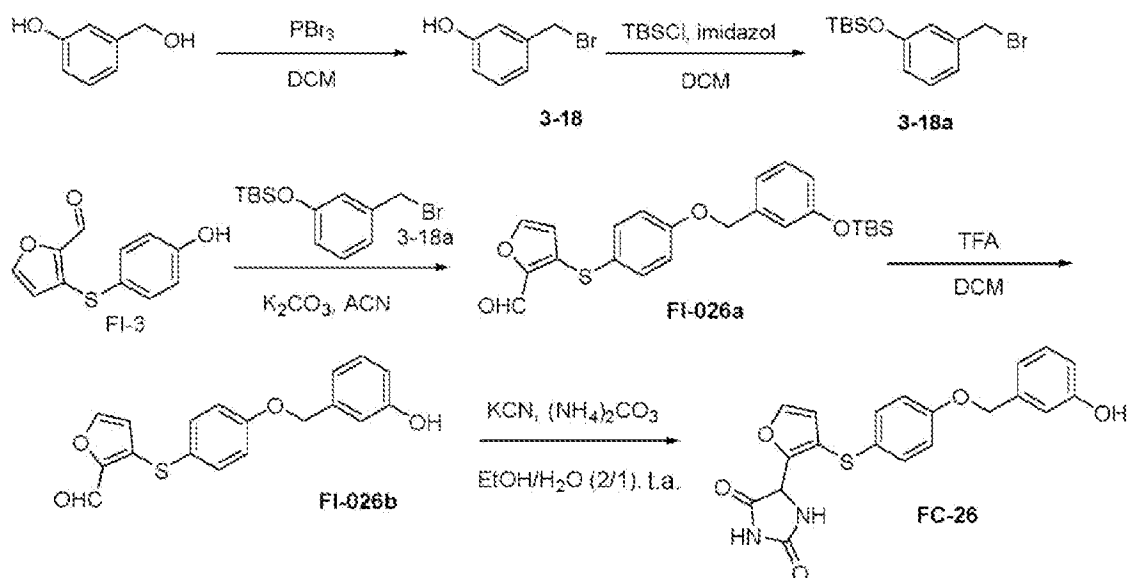


5 A una disolución de 1-bromometil-3-etoxi-benceno 3-12 (0.42 g, 1.96. mmol), FI-3 (0.43 g, 1.96. mmol), y K₂CO₃ (0.83 g) en ACN se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente mediante TLC (EA/Hex = 1/3) y se determinó que la mancha de bromuro de bencilo desapareció. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, y se purificó en una columna de gel de sílice para producir el compuesto intermedio FI-20 (0.52 g, 60 %). Los compuestos intermedios FI-21, FI-22, FI-23, FI-24 y FI-25 se sintetizaron usando el mismo procedimiento excepto que el material de partida 3-12 se reemplazó con los materiales de partida 3-13, 3-14, 3-15, 3-16 o 3-17, según corresponda.

15 A una disolución de FI-20 (0.52 g, 1.41 mmol) en EtOH/H₂O (10 ml/5 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (2.01 g, 21.0 mmol) y KCN (0.16 g, 2.31 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. A la mezcla se añadió agua y luego se extrajo con EA dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hexano (EA/hexano = 1:1) para producir FC-20 como un sólido amarillo claro (0.22 g, 38 %). Los compuestos FC-21, FC-22, FC-23, FC-24 y FC-25 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento excepto que el compuesto intermedio FI-20 FI-21, FI-22, FI-23, FI-24 o FI-25, según corresponda.

20

Preparación del compuesto FC-26



25 A una disolución de alcohol 3-hidroxibencílico (1.5 g, 12.1 mmol) en DCM (45 ml) se añadió PBr₃ (1.5 ml, 15.8 mmol) gota a gota en un baño de hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se monitoreó hasta la terminación mediante TLC (EA/Hex = 1/10). La mezcla de reacción se

diluyó luego con DCM y agua y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica combinada se filtró con gel de sílice y $MgSO_4$, y se evaporó a alto vacío. El compuesto intermedio sólido blanco 3-18 se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (1.27 g, 57 %).

- 5 A una disolución del compuesto intermedio 3-18 (1.27 g, 6.79 mmol) e imidazol (0.92 g, 13.58 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una disolución de TBSCl en DCM (1.53 g, 10.2 mmol, 5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y DCM y se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró con gel de sílice y se evaporó a alto vacío. El compuesto 3-18a oleoso se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.7 g, 84 %).

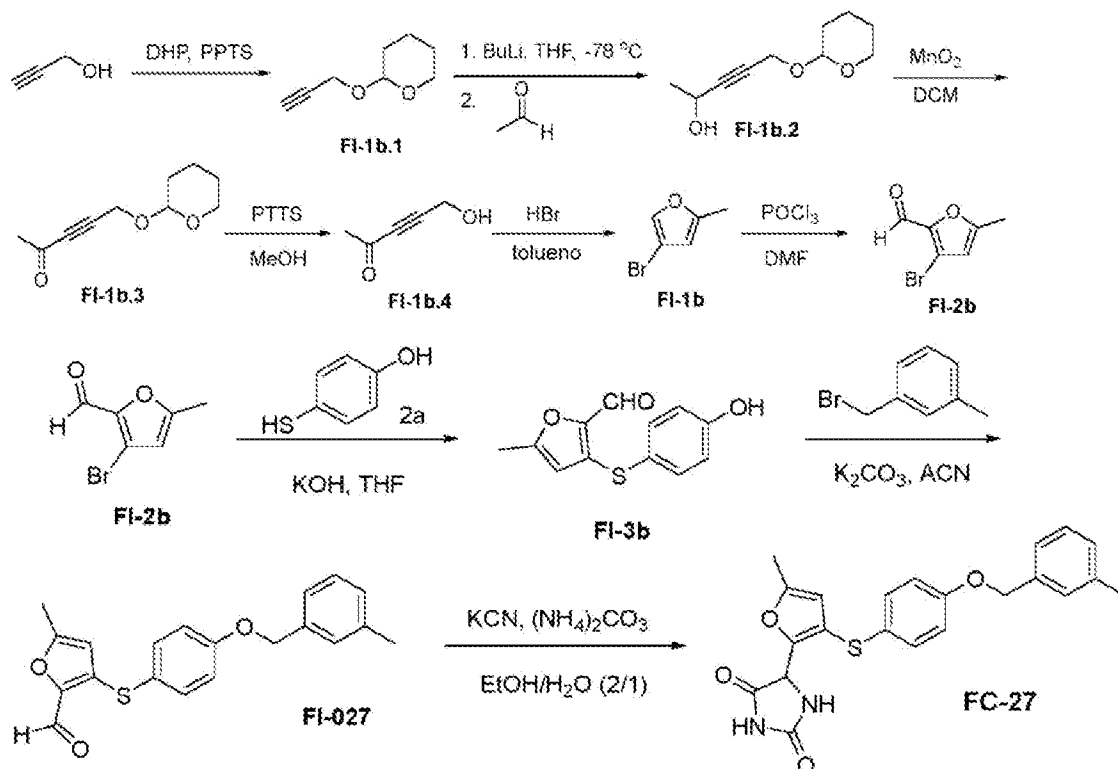
- 15 Una disolución del compuesto 3-18a (1.7 g, 5.8 mmol), el compuesto FI-3 (1.28 mg, 5.8 mmol) y K_2CO_3 (3.5 g, 22 mmol) en ACN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, y se evaporó a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1:4) para proporcionar el compuesto FI-026a (1.2 g, 47 %).

- 20 A una disolución del compuesto FI-026a (1.03 g) en DCM (25 ml) se añadió TFA (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se eliminaron el disolvente y el TFA. Al aceite marrón se le añadió $NaHCO_3$ y MeOH. Luego se eliminó nuevamente el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1:4) para dar un sólido blanco FI-026b (0.14 g).

- 25 A una disolución del compuesto FI-026b (0.2 g, 0.61 mmol) en EtOH/ H_2O (5 ml/2.5 ml) se le añadió $(NH_4)_2CO_3$ (0.35 g, 3.66 mmol) y KCN (47 mg, 0.74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. A la mezcla se le añadió agua y EA y luego se extrajo con EA dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM/MeOH (DCM/MeOH = 20:1) para dar el compuesto FC-26 en forma de un sólido blanco (0.11 g, 45 %).

30

Preparación del compuesto FC-27



- 35 Una mezcla de alcohol propargílico (0.6 ml, 103.82 mmol), DHP (1.2 ml, 13.5 mmol) y PPTS (21 mg, 0.1 mmol, 1 % en moles) se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex:Et $_2$ O, 30:1) para dar FI-1b.1 (11 g, 78 %).

5 A una disolución agitada de alcohol propargílico protegido con THP FI-1b.1 (0.52 g, 3 mmol) en THF (15 ml), se añadió disolución de n-BuLi (1.5 ml, 3.6 mmol, 2.5 M en hexano) a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min, seguido de la adición de acetaldehído (0.18 ml, 3.3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y luego a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con éter/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$, y se concentró para dar FI-1b.2 (0.12 g, 22 %).

10 A una disolución agitada de FI-1b.2 (0.12 g, 0.65 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MnO_2 (67 mg, 0.78 mmol) a 0 °C durante la noche. La evaluación por TLC de la reacción indicó que quedaba material de partida. Luego, se añadió más MnO_2 (0.15 g) y la disolución se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se filtró con MgSO_4 y gel de sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1:4) para dar FI-1b.3 (0.1 g, 90 %) oleoso.

15 A una disolución agitada de FI-1b.3 (1.8 g, 10 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió PPTS (0.5 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H_2O y EA. La fase acuosa se extrajo con EA, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se eliminaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 3:1) para dar el líquido amarillo FI-1b.4 (1 g, -100 %).

20 A una disolución agitada de FI-1b.4 (0.1 g, 1 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió HBr (1ml, $\text{HBr}_{(\text{ac.})}$ 2 M) a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con tolueno y agua. La fase acuosa se extrajo con tolueno. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera. Se enfrió rápidamente la RMN bruta de la disolución de tolueno, que indicó que estaba presente el producto deseado FI-1b (0.15 g) . Se usó la disolución de tolueno de FI-1b para la siguiente etapa sin purificación adicional.

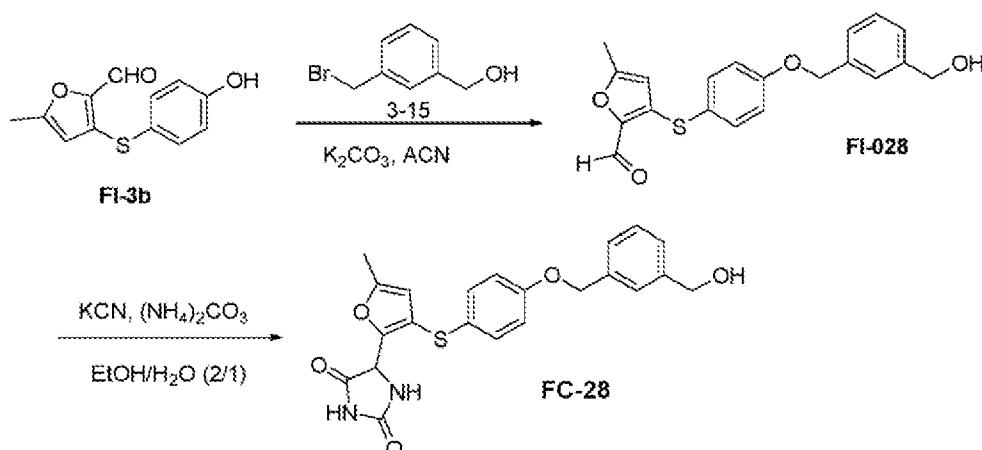
25 Se añadió gota a gota POCl_3 (0.1 ml, 1.1 mmol) a DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de FI-1b (0.15 g) en tolueno (5 ml) a la disolución de DMF/ POCl_3 con agitación. Después de dos horas, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 (ac. sat.) y se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con EA, los líquidos de la fase orgánica se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. Se comprobó la RMN bruta, que indicó que estaba presente el producto FI-2b (0.18 g) deseado. Se usó FI-2b en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de FI-2b (0.18 g) en THF (5 ml) se le añadió NaOH (60 mg) y 4-mercaptofenol (0.13 g, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EA y agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1/4) para dar el producto FI-3b (0.14 g, 60 %) deseado como compuesto intermedio para la síntesis de FC-27 y FC-28.

40 Una disolución de FI-3b (0.3 g, 1.28 mmol), bromuro de 3-metilbencilo (0.3 mg, 1.92 mmol) y K_2CO_3 (0.71 g, 5.12 mmol) en ACN (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó en MgSO_4 , y se evaporó a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1:4) para dar un aceite amarillo de FI-027 (0.34 g, 79 %).

45 A una disolución de FI-027 (0.34 g, 1.0 mmol) en EtOH/ H_2O (5 ml/2.5 ml) se le añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0.58 g, 6 mmol) y KCN (78 mg, 1.2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. A la mezcla se le añadió agua y EA y luego se extrajo con EA dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM/MeOH (DCM/MeOH = 50:1-30:1) para dar FC-27 como un sólido amarillo (105 mg, 25 %).

50

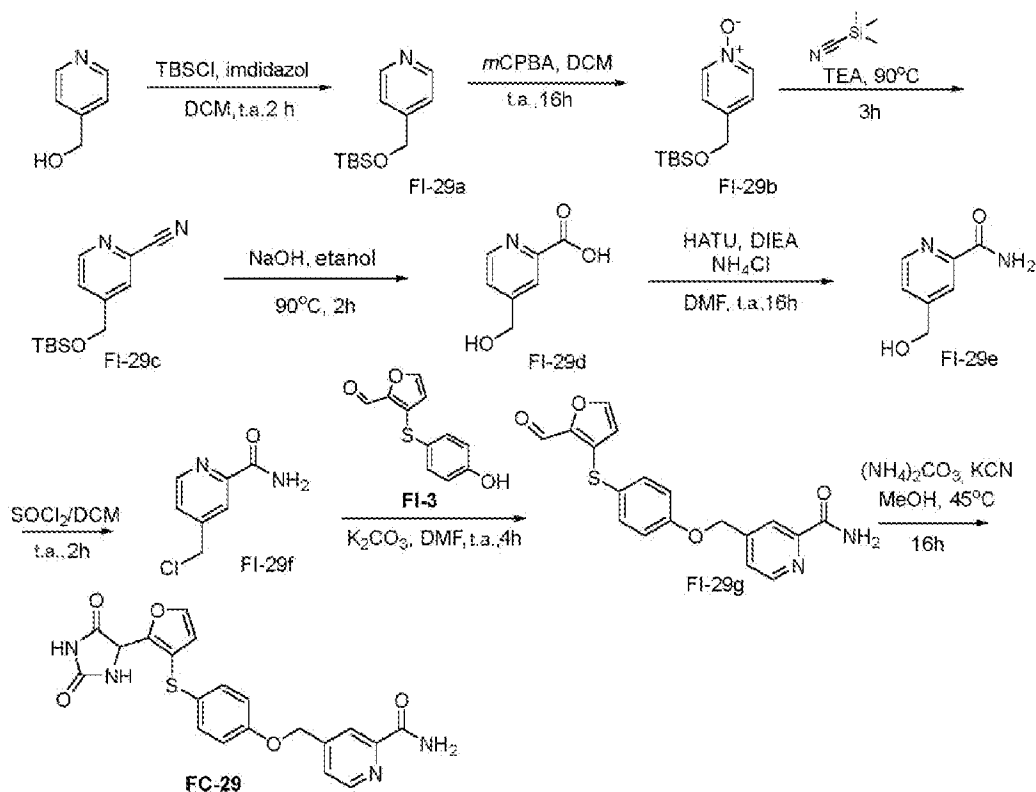
Preparación del compuesto FC-28



Una disolución de FI-3b (0.3 g, 1.28 mmol), 3-15 (0.3 mg, 1.92 mmol), K_2CO_3 (0.71 g, 5.12 mmol) en ACN (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con EA/hex (EA/hex = 1:4) para dar un aceite amarillo de FI-028 (0.34 g, 79 %).

A una disolución FI-028 (0.34 g, 1.0 mmol) en EtOH/ H_2O (5 ml/2.5 ml) se le añadió $((NH_4)_2CO_3$ (0.58 g, 6 mmol) y KCN (78 mg, 1.2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. A la mezcla se le añadió agua y EA y luego se extrajo con EA dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM/MeOH (DCM/MeOH = 50:1-30:1) para dar FC-28 como un sólido amarillo (105 mg, 25 %).

Preparación del compuesto FC-29



A una disolución del compuesto 4-piridinometanol (5 g, 45.82 mmol, 1.0 eq) e imidazol (7.97 g, 137.45 mmol, 3.0 eq) en DCM (100 ml) se le añadió TBSCl (13.8 g, 91.64 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se enfrió rápidamente la mezcla con una disolución saturada de

NH₄Cl (100 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto FI-29a (7.2 g, 70 %).

5 A una disolución del compuesto FI-29a (10 g, 44.76 mmol, 1.0 eq) en DCM (150 ml) se le añadió m-CPBA (11.58 g, 67.14 mmol, 1.5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis TLC de la mezcla de reacción mostró una conversión completa al producto deseado. Luego la mezcla se enfrió rápidamente con una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto FI-29b (8.1 g, 75 %).

10 A una mezcla del compuesto FI-29b (10.3 g, 43.4 mmol, 1.0 eq) en TEA (40 ml) se añadió cianuro de trimetilsililo (13 g, 130.4 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar FI-29c (5.1 g, 47 %).

15 A una disolución de FI-29c (5.1 g, 20.53 mmol, 1.0 eq) en etanol/H₂O (100/17 ml) se añadió NaOH (6.9 g, 172.5 mmol, 8.4 eq). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Luego, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó hasta pH = 4-5 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-29d (3.2 g, 99 %).

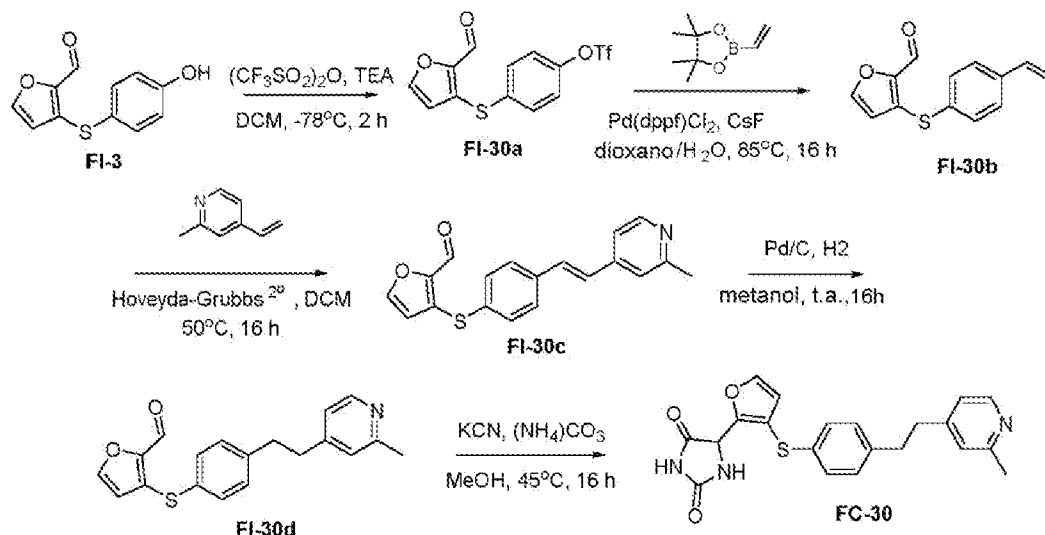
20 A una disolución de FI-29d (2.2 g, 14.36 mmol, 1.0 eq) en DMF (100 ml) se le añadió sucesivamente NH₄Cl (1.54 g, 28.73 mmol, 2.0 eq), HATU (5.46 g, 14.36 mmol, 1.0 eq) y DIEA (5.57 g, 43.08 mmol, 3.0 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-29e (0.6 g, 27 %).

25 A una mezcla de FI-29e (0.53 g, 3.48 mmol, 1.0 eq) en DCM (50 ml) se añadió SOCl₂ (0.83 g, 6.96 mmol, 2.0 eq) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar FI-29f (0.47 g, 79 %).

30 A una disolución de FI-29f (470 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq) en DMF (20 ml) se le añadió FI-3 (607 mg, 2.75 mmol, 1.0 eq) y K₂CO₃ (759 mg, 5.5 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-29g (210 mg, 22 %).

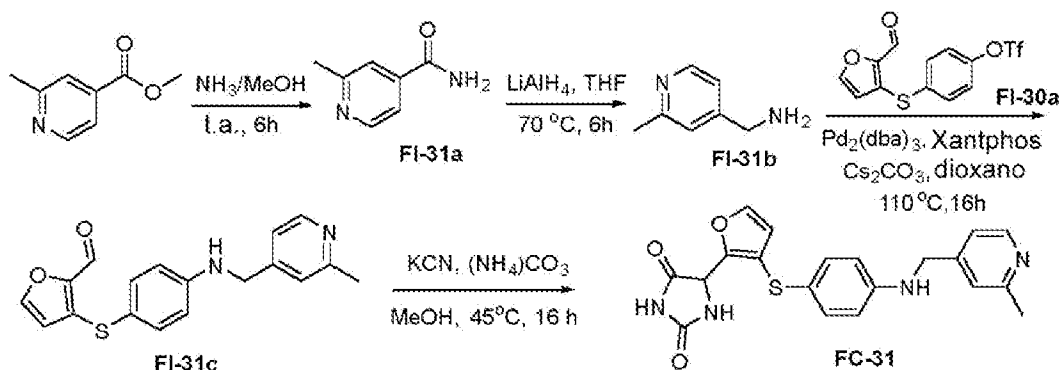
35 A una disolución de FI-29g (250 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) en MeOH (7 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (270 mg, 2.82 mmol, 4.0 eq) y KCN (91 mg, 1.41 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1-2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-29 (75 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco.

Preparación del compuesto FC-30



- 5 A una disolución del compuesto FI-3 (13.9 g, 63.11 mmol, 1.0 eq) en DCM (500 ml) se añadió TEA ((20.63 g, 189.34 mmol, 3 eq), $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (19.59 g, 69.42 mmol, 1.1 eq) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se calentó a 0°C y se enfrió rápidamente con una disolución saturada de Na_2CO_3 (200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto FI-30a (9.7 g, 44 %).
- 10 A una disolución de FI-30a (2.5 g, 7.12 mmol, 1.0 eq) en dioxano/ H_2O (5/1, 60 ml) se le añadió sucesivamente 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1.2 g, 7.83 mmol, 1.1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.52 g, 0.71 mmol, 0.1 eq) y CsF (2.8 g, 15.45 mmol, 2 eq) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 85°C durante 16 h. Luego, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-30b (1.3 g, 79 %).
- 15 A una disolución de FI-30b (1.3 g, 5.65 mmol, 1.0 eq) en DCM (50 ml) se le añadió 2-metil-4-vinilpiridina (0.74 g, 6.21 mmol, 1.1 eq.) y reactivo Hoveyda-Grubbs II (354 g, 0.57 mmol, 0.1 eq). Se agitó la mezcla a 50°C durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, se diluyó la mezcla con DCM (100 ml), y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-30c (0.3 g, 16 %).
- 20 A una disolución de FI-30c en metanol se le añade Pd/C. La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno (138 kPa [20 psi]) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra y se purifica para obtener FI-30d.
- 25 A una disolución de FI-30d se le añade $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y KCN. Se agitó la mezcla a 45°C durante 16 h. Luego, se añade HCl 3 M para ajustar el pH= 1-2 a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH= 7-8. La mezcla se extrae y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-30.
- 30

Preparación del compuesto FC-31



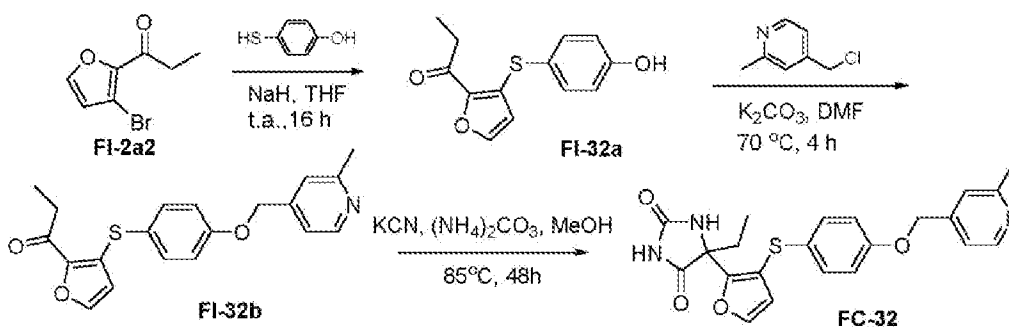
5 El material de partida 2-metilisonicotinato de metilo (20 g, 132.31 mmol, 1.0 eq) se disolvió en NH_3/MeOH (100 ml, 500 mmol, 3.78 eq, 5 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-31a (10.2 g, 56 %).

10 A una mezcla de FI-31a (7.65 g, 56.18 mmol, 1.0 eq) en THF (250 ml) se añadió LiAlH_4 (6.4 g, 168.56 mmol, 3 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 6 h. Luego, la mezcla se enfrió a 0 °C y se enfrió rápidamente con disolución saturada de Na_2SO_4 (100 ml). Se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-31b (0.9 g, 13 %).

15 A una disolución de FI-30a (400 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) y FI-31b (183 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) en dioxano (20 ml) se añadió sucesivamente xantfosa (65 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq) y Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.4 mmol, 3 eq) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, se enfrió rápidamente la mezcla con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-31c (80 mg, 22 %).

25 A una disolución de FI-31c (180 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 ml) se le añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (213 mg, 2.22 mmol, 4.0 eq) y KCN (72 mg, 1.11 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH = 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-31 (33 mg, 15 %) en forma de un sólido amarillo.

30 Preparación del compuesto FC-32



35 A una mezcla de FI-2a2 (600 mg, 2.97 mmol, 1.0 eq) y 4-mercaptofenol (450 mg, 2.97 mmol, 1.0 eq) en THF (10 ml) se añadió NaH (143 mg, 3.56 mmol, 1.2 eq) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró hasta la mitad del disolvente y luego se añadió HCl 2 N para ajustar el pH = 6, se filtró y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto FI-32a (750 mg, 99 %).

40 A una mezcla de FI-32a (680 mg, 2.62 mmol, 1.0 eq) y 4-(clorometil)-2-metilpiridina (557 mg, 3.94 mmol, 1.5 eq) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (1.08 g, 7.87 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 h en

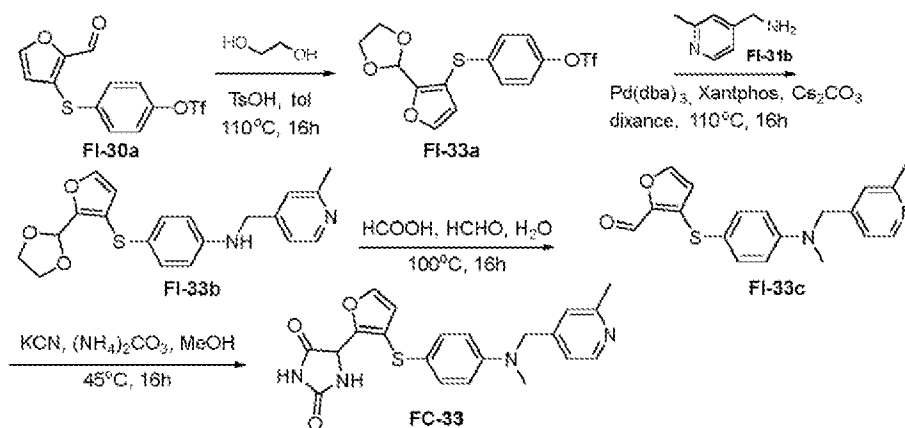
atmósfera de nitrógeno. Luego, se enfrió rápidamente la mezcla con H₂O (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-32b (740 mg, 80 %).

5

A una disolución de FI-32b (800 mg, 2.26 mmol, 1.0 eq) en MeOH (20 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (870 mg, 9.06 mmol, 4.0 eq) y KCN (294 mg, 4.5 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-32 (720 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco.

10

Preparación del compuesto FC-33



15

A una disolución de FI-30a (7.0 g, 19.87 mmol, 1.0 eq) en tolueno (100 ml) se le añadió sucesivamente etano-1,2-diol (24.6 g, 397.3 mmol, 20 eq) y TsOH (0.16 g, 0.99 mmol, 0.05 eq). Se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar FI-33a (3.78 g, 48 %).

20

A una disolución de FI-33a (3.78 g, 9.53 mmol, 1.0 eq) y FI-31b (1.16 g, 9.53 mmol, 1.0 eq) en dioxano (100 ml) se añadió sucesivamente xantfosa (561 mg, 0.95 mmol, 0.1 eq), Pd₂(dba)₃ (889 mg, 0.95 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (9.31 g, 28.59 mmol, 3 eq) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, se enfrió rápidamente la mezcla con H₂O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-33b (800 mg, 22 %).

25

A una disolución de FI-33b (800 mg, 2.17 mmol, 1.0 eq) en ácido fórmico (10 ml, 40 %) se le añadió formaldehído (13 mg, 4.34 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-33c (180 mg, 24 %).

30

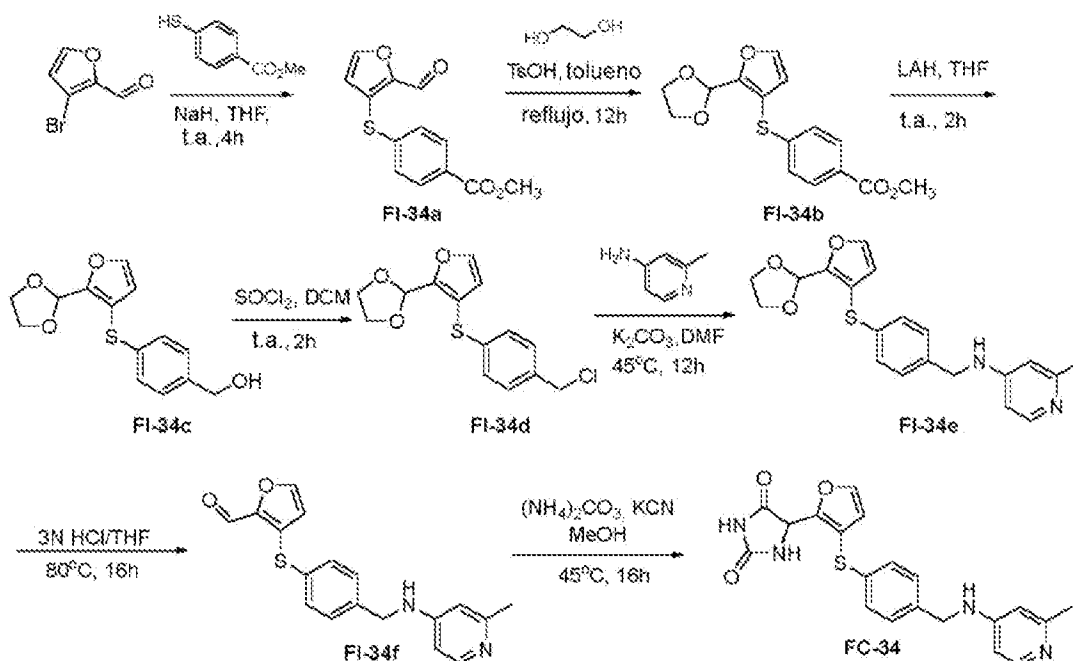
A una disolución de FI-33c (300 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (340 mg, 3.54 mmol, 4.0 eq) y KCN (115 mg, 1.77 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1-2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-33 (38 mg, 10 %) en forma de un sólido amarillo.

35

40

45

Preparación del compuesto FC-34



5 A una mezcla de 3-bromofuran-2-carbaldehído (5.0 g, 28.57 mmol, 1.0 eq) y 4-mercaptobenzoato de metilo (4.8 g, 28.57 mmol, 1.0 eq) en THF (100 ml) se añadió NaH (1.14 g, 28.57 mmol, 1.0 eq, 60 % p/p) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se enfrió rápidamente con agua de hielo (100 ml) y se añadió HCl 2 N para ajustar el pH = 7, y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-34a (2.7 g, 36 %).

10 A una disolución de FI-34a (4.8 g, 18.3 mmol, 1.0 eq) en tolueno (100 ml) se le añadió sucesivamente etano-1,2-diol (22.7 g, 36.6 mmol, 2.0 eq) y TsOH (0.16 g, 0.9 mmol, 0.05 eq). Se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar FI-34b (2.4 g, 36 %).

15 A una disolución de FI-34b (2.4 g, 7.83 mmol, 1.0 eq) en THF (80 ml) se añadió LiAlH₄ (0.89 g, 23.5 mmol, 3 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió a 0 °C y se enfrió rápidamente con HCl 1 N (30 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-34c (2.0 g, 22 %).

20 A una disolución de FI-34c (1.0 g, 3.59 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 ml) se añadió SOCl₂ (0.85 g, 7.18 mmol, 2 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar FI-34d (1.01 g, 99 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 A una disolución de FI-34d (0.7 g, 2.36 mmol, 1.0 eq) en DMF (20 ml) se añadió 4-amino-2-metilpiridina (0.26 g, 2.36 mmol, 1.0 eq.) y K₂CO₃ (0.65 g, 4.7 mmol, 2 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 12 h. Luego, se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml*3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-34e (0.5 g, 57 %).

30 Una mezcla de FI-34e (0.8 g, 2.17 mmol, 1.0 eq) en HCl/THF (3.0 M, 3 ml/3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar FI-34f (0.5 g, 70 %).

35 A una disolución de FI-34f (0.5 g, 1.54 mmol, 1.0 eq) en MeOH (5 ml) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (0.59 g, 6.16 mmol, 4.0 eq) y KCN (0.2 g, 3.08 mmol, 2.0 eq). Se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar el pH = 1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió una

disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH = 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar FC-34 (41 mg, 6 %) en forma de un sólido amarillo.

5 **Pruebas biológicas**

Ejemplo 1: Ensayos inhibidores de MMP

El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la tasa de escisión del sustrato de MMP fluorogénica (Enzo, BML-P128) por el dominio catalítico de MMP-12 humana recombinante (Enzo, BML-SE138) se llevó a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Brevemente, a cada pocillo de una placa negra opaca de 96 pocillos, se añadieron secuencialmente todos los reactivos mediante pipeteo, y la reacción final contenía 4 nM de dominio catalítico de MMP-12 humana recombinante, 4 μM de sustrato de MMP fluorogénico y varias concentraciones (0.15 nM a 10 000 nM) de diluciones del compuesto probado en tampón HEPES (pH 7.5) que contenía 10 mM de CaCl_2 , 0.01 % de Brij® 35 (polioxietileno (23) lauril éter) y 0.1 mg/ml de BSA.

La enzima y los compuestos se preincubaron en un agitador para mezclarlos en los pocillos. Después de una hora de mezcla, se añadió sustrato fluorogénico a cada pocillo. La reacción sin enzima se usó como control de blanco en la placa. Luego, la placa se alimentó a un lector de placas para medir la intensidad de la fluorescencia en las longitudes de onda de excitación/emisión de 340 nm/440 nm cada 10 minutos durante al menos 1 hora a 37 °C. La IC_{50} de cada compuesto en la inhibición de MMP-12 se determinó usando una lectura obtenida en el momento 30 minutos. Los resultados para cada compuesto probado se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2: Ensayo de selectividad

El ensayo de selectividad de MMP se realizó usando otras MMP humanas recombinantes, incluidas MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13, y MMP-14. La IC_{50} de los compuestos para las otras MMP humanas recombinantes se determinó como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Perfil de selectividad de MMP-12 de compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud

Actividad del compuesto										
ID	MMP-12	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-8	MMP-9	MMP-10	MMP-13	MMP-14
FC-4	A	E	C	C	E	B	C	C	B	D
FC-10	A	E	D	C	E	D	D	D	D	D
FC-11	A	E	D	C	E	D	D	D	D	D
FC-17	A	E	C	C	E	C	D	C	C	D
FC-23	A	E	C	D	E	D	D	D	D	D
FC-27	A	E	C	C	E	C	D	C	C	D

A = menos de 10 nM, B = 10 nM a 100 nM, C = 100 nM a 1000 nM, D = 1000 nM a 10 000 nM, E = mayor que 10 000 nM

Los resultados en la Tabla 2 anterior muestran que los compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud tienen una alta selectividad para MMP-12 en comparación con otras MMP, incluyendo MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13, y MMP-14.

Ejemplo 3: Estudio de la eficacia terapéutica del inhibidor de MMP-12 en modelo de fibrosis pulmonar unilateral de rata SD inducida por bleomicina para fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto terapéutico de FC-4 en el modelo de fibrosis pulmonar unilateral inducida por bleomicina (BLM) en ratas Sprague Dawley (SD). Las ratas SD macho (n=50) se dividieron aleatoriamente en los siguientes grupos: grupo simulado (n = 10), grupo modelo (n = 10), grupo FC-4 al que se le administran 10 mg/kg/día (n = 10), FC-4 al que se le administran 30 mg/kg/día (n = 10) y FC-4 al que se le administran 100 mg/kg/día (n = 10). Todos los fármacos de prueba se administraron por vía oral a partir del día 8 del modelado durante 14 días. Se tomó disolución salina para los grupos simulados y modelo una vez al día, y FC-4 dos veces al día para los grupos de tratamiento farmacológico. Se anestesiaron las ratas y se expuso la tráquea. Se administró disolución salina mediante inyección intratraqueal directa en el grupo simulado, y los animales de los otros grupos recibieron una inyección de BLM en una dosis de 3 mg/kg en un volumen de 1.0 ml/kg. Todos los animales se procesaron mediante una prueba de función pulmonar no invasiva con el sistema EMMS de pletismografía de cuerpo entero en el premodelado y en los días 3, 7, 11, 14, 18 y 21

del modelado. Un día después de la última administración del fármaco, se perfundió el pulmón izquierdo de todos los animales con formalina al 10 % y se procesó para análisis patológico.

5 La función pulmonar de todos los animales cambió mínimamente después del modelado que muestra el volumen corriente (TV), la frecuencia respiratoria, el volumen inspiratorio por minuto (MV) e índice de Penh. El tratamiento con FC-4 no afectó significativamente la función pulmonar y no hubo diferencias significativas en comparación con los animales vehículo en cada momento de la prueba. El examen histológico reveló que los pulmones fibróticos en el grupo modelo mostraban hiperplasia de células epiteliales en los conductos bronquiales y alveolares, una cantidad diferente de masa mucosa en la luz bronquial e infiltración de células inflamatorias, especialmente en la zona adventicia. Los alvéolos en el núcleo de fibrosis se dañaron a medida que se observó desprendimiento y regeneración de células epiteliales alveolares, infiltración y fibrosis de células inflamatorias de la pared alveolar e infiltración de células inflamatorias de la cavidad alveolar con masa de fibrosis. Los animales tratados con FC-4 en dosis de 10 mg/kg/día mostraron un efecto terapéutico significativo sobre la fibrosis pulmonar en comparación con el grupo modelo. El aumento de la dosis de FC-4 a 30 mg/kg/día y 100 mg/kg/día también mostró un efecto terapéutico significativo, aunque no se observó un efecto claro dependiente de la dosis. Los datos de puntuación de fibrosis Ashcraft mostraron que FC-4 tuvo una reducción significativa similar en la puntuación de fibrosis. El análisis de biomarcadores mediante inmunohistoquímica (IHC) indicó que el tratamiento con FC-4 tuvo una reducción similar en la deposición de colágeno I y colágeno IV en el núcleo de la fibrosis; la expresión de MMP-12, TGF- β 1 y elastina en el núcleo de la fibrosis también tuvo una clara reducción en la expresión.

En conclusión, se logró un modelo exitoso de fibrosis pulmonar unilateral inducida por BLM. La administración oral de FC-4 a partir del día 8 del modelo de fibrosis pulmonar durante 2 semanas proporcionó un efecto terapéutico significativo ya sea en una dosis de 10 mg/kg/día, 30 mg/kg/día o 100 mg/kg/día. El tratamiento con FC-4 también mostró un efecto terapéutico significativo sobre la fibrosis pulmonar en comparación con el grupo modelo con todos los grupos de dosificación. El análisis de biomarcadores relacionados con la fibrosis indicó que el tratamiento con FC-4 redujo la expresión de biomarcadores relacionados y la deposición de colágeno en el núcleo de la fibrosis, lo que sugiere el mecanismo terapéutico del FC-4 para la FPI.

30 Métodos experimentales detallados

Animales: Especie y nivel de calidad: ratas SD, grado SPF. Género y número: masculino, 93. Intervalo de peso corporal de compra: 260-280 g. Número de certificado de la empresa: SCXX (Jing) 2012-001, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Alojamiento para animales: Las ratas se alojaron en las instalaciones para animales de Nanjing BioSciKin Co. Ltd. bajo estándares internacionales para sistema de control de temperatura, humedad y luz. El protocolo de uso de animales lo revisó y lo aprobó el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales (IACUC) de KCI Biotech Inc. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de conformidad con las pautas institucionales de KCI Biotech Inc.

40 Establecimiento del modelo: Este estudio se llevó a cabo en estricta conformidad con las pautas institucionales SOP para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Las ratas se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico a una dosis de 50 mg/kg. Luego, se desinfectó la piel del cuello de la rata y se abrió en capas. La tráquea se expuso con cuidado. Se inyectó bleomicina (BLM) directamente en el bronquio principal izquierdo a una dosis de 3 mg/kg de peso corporal en un volumen de 1.0 ml/kg mediante una cánula. Después de cerrar la tráquea y la piel en capas, se trasladó al animal sobre una almohadilla térmica eléctrica a 37 °C para esperar que despertara de la anestesia antes de regresar a las jaulas con libre acceso al agua y la dieta.

50 Agrupación de experimentos: Las ratas se asignaron a 5 grupos: Simulado (Grupo-1, n = 10), Modelo (Grupo-2, n = 10), Dosis baja de FC-4 (Grupo-3, 10 mg/kg/día, n = 10), Dosis media de FC-4 (Grupo-4, 30 mg/kg/día, n = 10), Dosis alta de FC-4 (Grupo-5, 100 mg/kg/día, n = 10) (Tabla 1). Administración de fármacos: El artículo de prueba FC-4 se diseñó como administración oral mediante perfusión gástrica. Se suministró FC-4 dos veces al día a partir del día 8 de modelado durante 14 días. (Tabla 3.1).

55 Criterio de valoración: a) Prueba de función pulmonar no invasiva: A todos los animales se les realizó un examen de función pulmonar no invasivo con el sistema de pletismografía de cuerpo entero (WBP, por sus siglas en inglés) EMMS en múltiples momentos durante los períodos de estudio, incluso antes del modelado de FPI, día 3 de FPI, día 7 de FPI antes de la dosis, día 11 de FPI, día 14 de FPI, día 18 de FPI y día 21 de FPI antes de sacrificar los animales, centrándose en los parámetros de volumen corriente (TV), frecuencia respiratoria, volumen inspiratorio por minuto (MV) e índice de Penh; b) Colección del pulmón izquierdo para análisis patológico: Después del último examen de la función pulmonar, todos los animales se sacrificaron de acuerdo con el SOP estándar en KCI. Después de confirmar la muerte del animal, cada animal recibió una perfusión sistémica con una disolución de formaldehído al 10 %, luego se recogió el pulmón izquierdo y se perfundió nuevamente con un volumen igual de disolución de formaldehído al 10 % (3 ml para cada pulmón). La patología pulmonar se procesó después de la fijación pulmonar. c) Ensayo de patología del pulmón izquierdo: Todo el pulmón izquierdo se deshidrató y se incluyó en cera siguiendo el SOP de patología de KCI,

luego se seccionó a 3 µm de espesor. La tinción con hematoxilina y eosina (H&E) y tricrómico de Masson se procesaron siguiendo los SOP de tinción estándar de patología de KCI, y luego se escanearon portaobjetos completos con el escáner de portaobjetos Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology S210 después de la tinción. El daño de los bronquiolos y las arteriolas pulmonares y la infiltración de células inflamatorias en el núcleo de fibrosis y en el área del cuadro de fibrosis se calificaron con portaobjetos teñidos con H&E de acuerdo con los criterios establecidos en las Tablas 3.2 y 3.3 (ver también la Figura 1A). El área de lesión del pulmón izquierdo inducida por BLM y la puntuación de fibrosis patológica se evaluaron con portaobjetos teñidos con Masson Trichrome de acuerdo con los criterios establecidos en la Tabla 3.4 y la Figura 1B. También, se seleccionaron aleatoriamente cinco animales de cada grupo (tres animales del grupo simulado) para el análisis de biomarcadores usando métodos IHC, como Colágeno-I (Abcam, núm., cat. ab34710), Colágeno-IV (Abcam, núm., cat. ab6586), MMP-12 (LSBio, núm., cat. LS-C497709), TGF-β1 (Invitrogen, núm., cat. MA5-16949) y elastina (Abcam, núm., cat. GR134273-29). La tinción IHC se procesó de acuerdo con el protocolo estándar de IHC en KCI. Luego, los portaobjetos teñidos se escanearon con el escáner de portaobjetos Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology S210 y se analizaron usando el *software* para obtener el área de tinción / área de análisis positiva (%). d) Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó usando el software Graphpad prism 5.0. Los resultados descriptivos se expresaron como media ± sem o media ± sd. e. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba t, el análisis de varianza unidireccional o la prueba de análisis de varianza bidireccional. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$.

20 Tabla 3.1 Grupos de animales experimentales

Grupo	N	BLM (3.0 mg/kg)	Dosificación de CPD ¹	Vía	Dosis (ml/kg)	Tasa de dosificación
G1	10	No	No	Disolución salina	v. o. 10	Q. S.
G2	10	Sí	Sí	Vehículo	v. o. 10	Q. S.
G3	10	Sí	Sí	FC-4 10 mg/kg/día	v. o. 10	Dos veces al día
G4	10	Sí	Sí	FC-4 30 mg/kg/día	v. o. 10	Dos veces al día
G5	10	Sí	Sí	FC-4 100 mg/kg/día	v. o. 10	Dos veces al día

¹ Dosificación de CPD = Dosificación de compuesto

Tabla 3.2. Criterios para clasificar el daño a los bronquiolos y la infiltración de células inflamatorias.

Puntuación	El daño de la pared del bronquiolo terminal
0	Estructura normal
1	Estructura normal con lesión de menos de la mitad del área de la pared del bronquiolo terminal y caracterizada por daño de las células epiteliales bronquiales y regeneración del epitelio, edema de la pared, capa media de la degeneración o regeneración del músculo mucosal.
2	Estructura normal con lesión de menos de la mitad del área de la pared del bronquiolo terminal y caracterizada por daño de las células epiteliales bronquiales y regeneración del epitelio, edema de la pared, capa media de la degeneración o regeneración del músculo mucosal.
3	Estructura normal con lesión de menos de la mitad del área de la pared del bronquiolo terminal y caracterizada por daño de las células epiteliales bronquiales y regeneración del epitelio, edema de la pared, capa media de la degeneración o regeneración del músculo mucosal, formación de granulomas o fibrosis.
Puntuación	Infiltración de células inflamatorias de la pared terminal de los bronquiolos.
0	Estructura normal sin infiltración de células inflamatorias
1	La pared exterior del bronquiolo terminal con algunas infiltraciones de células inflamatorias dispersas (menos de 10), pero no focales.
2	La pared exterior del bronquiolo terminal con mucha infiltración de células inflamatorias dispersas que es focal o difusa y totaliza menos de la mitad del área de la pared del bronquiolo terminal.
3	La pared exterior del bronquiolo terminal con infiltración difusa de células inflamatorias y totalizó más de la mitad del área de la pared del bronquiolo terminal, infiltración de células inflamatorias en la capa interna y media de la membrana.

25

Tabla 3.3. Criterios para clasificar el daño de las arteriolas pulmonares y la infiltración de células inflamatorias

Puntuación	Daño de la pared de las arterias pulmonares pequeñas
0	La estructura de las pequeñas arterias pulmonares es clara y completa
1	Las partes de las células endoteliales se exfolian
2	Las células endoteliales se exfolian, capa media del músculo liso, degeneración, regeneración o pequeña necrosis focal.
3	Las células endoteliales se exfolian, capa media de degeneración del músculo liso, regeneración o pequeña necrosis focal, capa media de degeneración del músculo liso, regeneración o pequeña necrosis focal, formación de granulomas de capa media o fibrosis.
Puntuación	Infiltración de células inflamatorias de la arteriola pulmonar
0	Estructura normal de las pequeñas arterias pulmonares
1	Las pequeñas arterias pulmonares tienen pared exterior con una pequeña infiltración de células inflamatorias dispersas (menos de 10), pero no focales.
2	Las pequeñas arterias pulmonares en la pared exterior con mucha infiltración de células inflamatorias dispersas que es focal o difusa y totalizan menos de la mitad del área de la pared arterial.
3	Las arterias pulmonares pequeñas fuera de la pared con infiltración difusa de células inflamatorias y totalizaron más de la mitad del área de la pared de la arteria pulmonar pequeña, infiltración de células inflamatorias en la capa media de la membrana.

5

Tabla 3.4. Criterios de rasgos histológicos para la puntuación de fibrosis pulmonar.

Grado de fibrosis	Criterios de puntuación de Ashcroft
0	Tabique alveolar: sin lesión de fibrosis Estructura: normal
1	Tabique alveolar: fibrosis pulmonar aislada y simple (las paredes alveolares se engrosan, pero menos de tres veces más que las del pulmón normal) Estructura: Grandes áreas alveolares, poco exudado, sin material de fibrosis.
2	Tabique alveolar: cambio claro de fibrosis (las paredes alveolares se engrosan y son más de tres veces más gruesas que las del pulmón normal), formación de pequeños nódulos, pero sin conexión. Estructura: Grandes áreas alveolares, poco exudado, sin material de fibrosis.
3	Tabique alveolar: la fibrosis en estadio temprano se forma en todos los alveolares (las paredes alveolares se engrosan y son más de tres veces más gruesas que las del pulmón normal). Estructura: Grandes áreas alveolares, poco exudado, sin material de fibrosis.
4	Tabique alveolar: el tabique alveolar todavía es visible. Estructura: Formación de nódulos de fibrosis aislados en alveolar ($\leq 10\%$ a gran aumento)
5	Tabique alveolar: el tabique alveolar todavía es visible. Estructura: Formación de nódulos de fibrosis aislados en alveolar ($>10\%$ y $\leq 50\%$ a gran aumento). La estructura pulmonar está sustancialmente deteriorada, pero existe.
6	Tabique alveolar: visto, pero apenas existe. Estructura: Formación de nódulos de fibrosis aislados en alveolar ($>50\%$ a gran aumento). La estructura pulmonar apenas existe.
7	Tabique alveolar: no existe. Estructura: Se observaron proliferación de alvéolos pulmonares y fibrosis intersticial, pero todavía quedan 5 estructuras de vacuola.
8	Tabique alveolar: no existe.

Grado de fibrosis	Criterios de puntuación de Ashcroft
	Estructura: Se observaron proliferación de alvéolos pulmonares y fibrosis intersticial a gran aumento.

Resultados

- 5 a) No hubo cambios obviamente anormales físicos y de comportamiento en todas las ratas probadas durante el experimento.
- 10 b) El peso corporal de todas las ratas se redujo ligeramente durante los primeros seis a siete días después de la cirugía, excepto las ratas del grupo 1 durante el período experimental. Luego, el peso corporal de todas las ratas comenzó a recuperarse gradualmente con el proceso experimental. No hubo diferencias significativas en la recuperación corporal entre los grupos de tratamiento de CPD y el grupo modelo.
- 15 c) Cambios en la función pulmonar no invasiva: Los parámetros de prueba para la función pulmonar indicaron los cambios mínimos en TV, MV, frecuencia respiratoria y Penh durante la primera semana del modelado de fibrosis pulmonar unilateral. Con el tratamiento con FC-4, estos parámetros de prueba en animales tratados no mostraron ningún cambio significativo en comparación con los animales tratados con vehículo.
- 20 d) Análisis patológico de bronquios y arteriolas en pulmón izquierdo: La histología del pulmón izquierdo representó una lesión pulmonar significativa con un cuadro de daño claro, que se manifestó como diferente grado de hiperplasia bronquial, hiperplasia de células epiteliales del bronquio fino terminal y del conducto alveolar, y una diferente cantidad de moco en la luz bronquial. Diversos grados de infiltración de células inflamatorias en las paredes bronquiales, especialmente en la zona de la adventicia; y se observó espesor parcial de la pared bronquial con tejido de granulación. Los daños alveolares en el núcleo de la fibrosis se representaron como denudación epitelial alveolar, regeneración, infiltración de células inflamatorias de la pared alveolar y fibrosis. También se reconoció ampliamente la exudación inflamatoria en las cavidades alveolares con masa fibrótica. Se observó un grado diferente de denudación y proliferación de células endoteliales de arteriolas tanto en el núcleo de fibrosis como en el pared de fibrosis con un grado diferente de infiltración de células inflamatorias, localizadas principalmente en el área de la adventicia (Figuras 1C y 1D). Todas las dosis de tratamiento con FC-4 tuvieron un efecto terapéutico significativo en la reducción de daños bronquiales y arteriolas tanto en el núcleo fibrótico como en el borde de la fibrosis (Tabla 3.7, Figuras 1E y 1F).

30 **Tabla 3.7. Daños en los bronquios y arteriolas del pulmón izquierdo**

Grupo	Simulado	Modelo	FC-4 10 mg/kg/día	FC-4 30 mg/kg/día	FC-4 100 mg/kg/día
Puntuación	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)
Núcleo de fibrosis	0.0 ± 0.0	8.34 ± 0.24	6.04 ± 0.19***	6.18 ± 0.26***	6.28 ± 0.21***
Borde de fibrosis	0.0 ± 0.0	6.56 ± 0.51	4.2 ± 0.516***	4.76 ± 0.16**	4.18 ± 0.53***

***p < 0.001 frente a modelo; **p < 0.01 frente a modelo

- 35 e) Análisis patológico del núcleo de fibrosis del pulmón izquierdo: Con tinción con Tricromo de Masson, la fibrosis del pulmón izquierdo se calificó de acuerdo con los métodos de puntuación de Ashcroft. Se reconoció un daño alveolar significativo con fibrosis (Figura 1G). Los datos de puntuación de Ashcroft indicaron una reducción significativa de la fibrosis después del tratamiento con FC-4 (Tabla 3.8, Figura 1H). Con base en los criterios de puntuación de Ashcroft, las puntuaciones de fibrosis se dividieron en dos secciones: la sección I con una puntuación ≤3, lo que significa que la estructura alveolar original se conserva con un daño y fibrosis diferentes, y la sección II con una puntuación ≥4, lo que significa que la estructura alveolar se daña parcial o totalmente con diferente daño y fibrosis. Los datos mostraron que más del sesenta por ciento (60 %) de la puntuación de Ashcroft fue ≥4 en el grupo modelo. Aproximadamente el ochenta por ciento (80 %) de la puntuación de Ashcroft fue menor o igual que la puntuación 3 para todos los grupos de tratamiento con fármacos. El análisis estadístico mostró que había una diferencia significativa entre el grupo tratado con FC-4 y el grupo modelo (Figura 1J).

45 **Tabla 3.8. Evaluación de la fibrosis del pulmón izquierdo**

Grupo	Simulado (n = 10)	Modelo (n = 10)	FC-4 10 mg/kg/día (n = 10)	FC-4 30 mg/kg/día (n = 10)	FC-4 100 mg/kg/día (n = 10)
Área de fibrosis	0.0 ± 0.0	69.1 ± 75.1	69.1 ± 3.0	66.4 ± 2.9	70.5 ± 3.0

Grupo	Simulado (n = 10)	Modelo (n = 10)	FC-4 mg/kg/día (n = 10)	10 FC-4 mg/kg/día (n = 10)	30 FC-4 mg/kg/día (n = 10)	100
Puntuación		3.3				
Núcleo de fibrosis	0.1 ± 0.0	3.7 ± 0.1	2.5 ± 0.2***	2.6 ± 0.1***	2.4 ± 0.2***	
Puntuación de fibrosis 1-3	3.0 ± 3.0	44.0 ± 3.1	82.0 ± 5.5***	81.0 ± 4.8***	84.0 ± 4.3***	
Puntuación de fibrosis 4-8	0.0 ± 0.0	56.0 ± 3.1	18.0 ± 5.5***	19.0 ± 4.8***	16.0 ± 4.3***	

ANOVA bidireccional: ***p < 0.001 frente al modelo

f) Análisis patológico de múltiples biomarcadores en el núcleo de fibrosis pulmonar izquierda: 1) Colágeno-I: El análisis de la tinción de IHC en el núcleo de fibrosis para los animales tratados con FC-4 mostró una reducción dependiente de la dosis significativa de la deposición de colágeno-I y mostró una diferencia significativa en cada tratamiento de dosis ($p < 0.05$) (Figura 1J (I) y Figura 1K (I)); Colágeno-IV: El análisis de IHC de colágeno-IV indicó una reducción dependiente de la dosis significativa en la deposición de colágeno-IV en el núcleo de fibrosis tanto en animales tratados con FC-4 ($p < 0.05$) (Figura 1J (II) y Figura 1K (II)). 3) MMP-12: El análisis de IHC de MMP-12 mostró una reducción significativa en la expresión de MMP-12 en el núcleo de fibrosis en animales tratados con FC-4 con una clara reducción dependiente de la dosis ($p > 0.05$) (Figura 1J (III) y Figura 1K (III)). 4) TGF- β 1: El análisis de IHC de TGF- β 1 mostró una reducción significativa en la expresión de TGF- β 1 en el núcleo de fibrosis en animales tratados con FC-4 ($p < 0.05$) (Figura 1J (IV) y Figura 1K (IV)). 5) Elastina: El análisis IHC de elastina mostró una reducción significativa en la expresión de elastina en el núcleo de fibrosis en animales tratados con FC-4 ($p < 0.05$) (Figura 1J (V) y Figura 1K (serie (V))).

15 Ejemplo 4: Estudio de la eficacia de inhibidores de MMP-12 en el modelo de fibrosis renal de rata SD mediante oclusión ureteral unilateral (UUO)

Este estudio fue para evaluar la eficacia terapéutica del inhibidor de MMP-12 FC-4 en un modelo de fibrosis renal mediante oclusión ureteral unilateral (UUO). En este estudio se usaron ratas macho Sprague Dawley (SD) (180-220 g, $n = 71$). Los animales se dividieron aleatoriamente en 4 grupos: grupo vehículo (grupo 1, $n = 8$), grupo FC-4 2 mg/kg/día (grupo 2, $n = 9$), grupo de FC-4 6 mg/kg/día (grupo 3, $n = 9$), grupo FC-4 20 mg/kg/día (grupo 4, $n = 9$). Los animales se anestesiaron con inhalación de isoflurano al 2.5 %. Se ligó el uréter izquierdo para crear un modelo de oclusión ureteral unilateral (UUO) para inducir fibrosis renal. El artículo de prueba FC-4 se administró dos veces al día por vía oral después de modelar durante 14 días. El suero sanguíneo periférico se preparó antes del modelado y el día 15 (un día después de la última dosis). Todos los animales se sacrificaron y procesaron para estudios de patología del riñón izquierdo.

El tratamiento con FC-4 a una dosis de 20 mg/kg/día limitó ligeramente la elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en comparación con el grupo de vehículos, sin embargo, todos los datos no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo modelo. Los niveles de creatinina sérica mostraron un cambio similar al del BUN.

Histológicamente, los riñones izquierdos mostraron cambios morfológicos significativos en relación con la UUO, incluyendo dilatación pélvica, atropia de la médula y la corteza renal, aplanamiento de las células epiteliales tubulares y dilatación tubular, inflamación y necrosis. Se observó claramente fibrosis intersticial en la pared pélvica, médula y corteza. El tratamiento con FC-4 representó un claro efecto dependiente de la dosis, y una dosis de 20 mg/kg/día fue más efectiva que una dosis de 2 mg/kg/día ($p < 0.01$). La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial en la corteza indicó una reducción significativa con el tratamiento de FC-4, y mostró una eficacia dependiente de la dosis de FC-4. La evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial en la corteza indicó una reducción significativa en la puntuación de fibrosis con el tratamiento de FC-4 en todos los grupos de dosis. Hubo un claro efecto dependiente de la dosis en ambos grupos de tratamiento con FC-4.

El análisis de tinción inmunohistoquímica (IHC) en el área de la corteza del riñón izquierdo para los animales tratados con FC-4 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno-I a una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0.001$ para FC-4) con un trazo de reducción dependiente de la dosis con el tratamiento con FC-4. También mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno IV a una dosis de 6 mg/kg/día ($p < 0.05$), 20 mg/kg/día ($p < 0.001$) con un trazo de reducción dependiente de la dosis.

En conclusión, la UUO indujo un daño significativo en la corteza renal, inflamación y fibrosis intersticial dentro de los 15 días posteriores al modelado. El tratamiento de FC-4 representó una clara eficacia dependiente de la dosis ya sea en la limitación del daño renal, inflamación intersticial o fibrosis intersticial. El análisis de biomarcadores relacionados con la fibrosis indicó que el tratamiento con FC-4 redujo la deposición de colágeno

relacionado (colágeno I y IV) en el área de la corteza del riñón dañado.

Métodos experimentales detallados

5 Animales: Género: Macho, ratas SD, 180-220 g, total 71. Certificado: 11400700272659, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., China. Tenencia de animales: Los animales se mantuvieron en un ambiente con temperatura controlada con un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad y libre acceso a alimentos y agua. Los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con las pautas de IACUC en las instalaciones de investigación con animales de KCI (SuZhou) Biotech Inc. (KCI). Creación del modelo: En este estudio se usaron un total de 36 ratas SD macho. Después de anestesia con inhalación de isoflurano al 2.5 %, se abrió quirúrgicamente el abdomen del animal. El uréter izquierdo se expuso y se ligó cerca de la vejiga para crear el modelo UUO. Después de confirmar que no había sangrado, se cerró la pared del abdomen en capas. Los animales se mantuvieron bajo una almohadilla de temperatura controlada (37 °C) para recuperarse de la anestesia y luego se transfirieron a jaulas de contención con comida y agua regulares.

10

15 Agrupación de experimentos: los animales del modelo UUO se dividieron en 4 grupos aleatoriamente como vehículo (grupo 1, n = 9), FC-4 2 mg/kg/día (grupo 2, n = 9), FC-4 6 mg/kg/día (grupo 3, n = 9), FC-4 20 mg/kg/día (grupo 4, n = 9) (Tabla 4.1). Régimen de dosificación: Todos los artículos de prueba se diseñaron para administración oral mediante perfusión gástrica. Los artículos de prueba se diseñaron para suministrarse dos veces al día a partir del mismo día del modelado durante 14 días (Tabla 4.1). Criterios de valoración: 1) Extracción de sangre: Se extrajo sangre periférica de todos los animales de cada grupo y se preparó para el suero antes del modelado y el día 15 (un día después de la última dosis), y se almacenó a -80 °C. Todos los animales se sacrificaron de acuerdo con el KCI SOP. Después de confirmar la muerte del animal sin aliento ni latidos cardíacos, los riñones izquierdos se perfundieron con PBS frío seguido de formalina neutra al 10 % y se recogieron para un estudio patológico adicional. 2) Detección de BUN y creatinina en suero: El nivel de BUN y creatinina en suero se detectó con el analizador bioquímico automático Hitachi 7060 y los kits de prueba relacionados. 3) Examen de patología renal: 3a) Tinción y análisis de H&E del riñón: siguiendo el SOP patológico de KCI, todos los riñones izquierdos se fijaron en formalina al 10 % durante al menos 24 h a temperatura ambiente. Después de la fijación, el riñón se cortó longitudinalmente para obtener la mayor superficie y se deshidrató en etanol graduado, se aclaró en xileno y se embebió en parafina. Se montaron secciones delgadas (3 µm) en portaobjetos de vidrio, se desparafinaron, se rehidrataron en agua destilada y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Todos los portaobjetos teñidos se escanearon con el escáner NanoZoomer Digital Pathology (S210, Hamamaci, Japón). La evaluación semicuantitativa del grado de aplanamiento y dilatación del epitelio tubular se calificó de 0-5 de acuerdo con el porcentaje de afectación tubular: puntuación 0 = sin daño; puntuación 1 = (1-10) % de daño; puntuación 2 = (10-25) % de daño; puntuación 3 = (25-50) % de daño; puntuación 4 = (50-75) % de daño; puntuación 5 = (75-100) % de daño. La evaluación semicuantitativa de la necrosis tubular se clasifica de 0-3 de acuerdo con el porcentaje de afectación tubular: puntuación 0 = sin necrosis; puntuación 1 = <25 % de necrosis; puntuación 2 = (25-50) % de necrosis; puntuación 3 =>50 % de necrosis. Se presentó el promedio de aplanamiento tubular y dilatación y necrosis como daño tubular total. La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial se calificó de 0-4 de acuerdo con el grado de infiltración de las células inflamatorias: puntuación 0 = sin células inflamatorias; puntuación 1 = infiltración leve de células inflamatorias; puntuación 2 = infiltración celular inflamatoria moderada; puntuación 3 = infiltración celular inflamatoria grave; puntuación 4 = infiltración extensa de células inflamatorias. 3b) Tinción y análisis de Masson Trichrome de riñón: Se montaron secciones delgadas (3 µm) en portaobjetos de vidrio, se desparafinaron, se rehidrataron en agua destilada y se tiñeron con Masson Trichrome. Todos los portaobjetos teñidos se escanearon con el escáner NanoZoomer Digital Pathology (S210, Hamamaci, Japón). Evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial de la corteza con cinco campos diferentes a un aumento de x10 se seleccionan aleatoriamente de la corteza renal, estimada usando el siguiente sistema de puntuación de 0-4 de acuerdo con el porcentaje de afectación de la fibrosis intersticial: puntuación 0 = sin fibrosis; puntuación 1 =<10 % de fibrosis; puntuación 2 = (10-25) % de fibrosis; puntuación 3 = (25-75) % de fibrosis; puntuación 4 =>75 % de fibrosis. 3c) Tinción y análisis de IHC renal: Todos los riñones izquierdos de cada grupo (ocho riñones derechos del grupo modelo) se procesaron para el análisis de biomarcadores usando métodos de IHC, tales como colágeno-I (Abcam, núm., cat. ab34710), colágeno-IV (Abcam, núm., cat. ab6586). La tinción IHC se procesó de acuerdo con el protocolo estándar de IHC en KCI. Luego, los portaobjetos teñidos se escanearon con el escáner de portaobjetos Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology S210 y se analizaron usando el software para obtener el área de tinción / área de análisis positiva (%). 4) Análisis estadístico: Graphpad, prism 5.0 se usó para todos los análisis estadísticos con un valor de p < 0.05 considerado significativo. Todos los datos se informaron como media ± SEM. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante pruebas ANOVA con prueba de Bonferroni o prueba T de Student.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Tabla 4.1: Grupos de experimentos con animales

Grupo	N	OP	CPD.	Conc. mg/ml	Dosis ml/kg	Dosis mg/kg
Grupo 1	9	UUO	Vehículo	N/A	10	N/A

Grupo	N	OP	CPD.	Conc. mg/ml	Dosis ml/kg	Dosis mg/kg
Grupo 2	9	UUO	FC-4	0.1 mg/ml	10	2 mg/kg/día, dos veces al día
Grupo 3	9	UUO	FC-4	0.3 mg/ml	10	6 mg/kg/día, dos veces al día
Grupo 4	9	UUO	FC-4	1 mg/ml	10	20 mg/kg/día, dos veces al día

Resultados

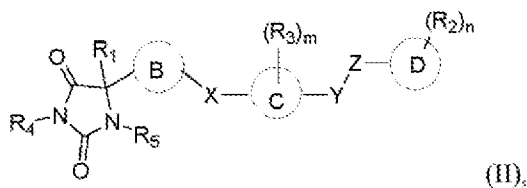
- 5 a) Cambios fisiológicos de los animales durante los períodos experimentales: varios animales murieron durante el período experimental, lo que se consideró como que el modelo falló, ya que el uréter se rompió durante la operación, lo que indujo peritonitis.
- 10 b) Cambios en el BUN y la creatinina en suero: el BUN en suero en todos los animales aumentó después de la UUO en el día 15 en comparación con el modelo previo ($p < 0.001$). El tratamiento con FC-4 a una dosis de 20 mg/kg/día limitó ligeramente la elevación del nitrógeno ureico en sangre BUN en comparación con el grupo de vehículos, sin embargo, no mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo modelo. Las concentraciones de creatinina sérica mostraron un cambio similar al del BUN (Figura 2B).
- 15 c) Cambios en el daño del riñón izquierdo. Los daños tubulares: Después de 15 días de UUO, el riñón izquierdo mostró dilatación de la cavidad pélvica en todos los animales. La corteza renal presentó una importante atrofia con diferente grado de aplanamiento de las células epiteliales tubulares, dilatación tubular e infiltración de células inflamatorias intersticiales, y pocos focos de necrosis tubular (Figura 2C). El tratamiento con FC-4 representó un claro efecto dependiente de la dosis, y una dosis de 20 mg/kg/d fue más efectiva que una dosis de 2 mg/kg/día ($p < 0.01$) (Figura 2D (I)).
- 20 d) Cambios en el daño del riñón izquierdo. La inflamación intersticial: La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial en la corteza indicó una reducción significativa con el tratamiento de FC-4, y presentó una eficacia dependiente de la dosis (Figura 2D (II)).
- 25 e) Cambios en el daño del riñón izquierdo. Fibrosis intersticial de la corteza: Después de 15 días de UUO, el riñón izquierdo mostró cavidad pélvica, área de la médula y área de la corteza con una fibrosis intersticial significativa en todos los animales. Se analizó la fibrosis intersticial en la zona de la corteza y representó un grado diferente con el tratamiento de los CPD de prueba (Figura 2E). La evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial en la corteza indicó una reducción significativa en la puntuación de fibrosis con el tratamiento
- 30 de FC-4 a dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0.001$). Hubo un claro efecto dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento con FC-4 (Figura 2F).
- 35 f) Análisis patológico de múltiples biomarcadores en el riñón izquierdo: Colágeno-I: El análisis de tinción IHC en el área de la corteza del riñón izquierdo para los animales tratados con FC-4 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno-I a una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0.05$) con un trance de reducción dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento (Figura 2G(I) y Figura 2H(I)). Colágeno IV: la tinción IHC en el área de la corteza del riñón izquierdo de los animales tratados con FC-4 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno IV a una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0.001$) con un trance de reducción dependiente de la dosis. (Figura 2G (II) y Figura 2H (II)).

Referencias

- 40 1. US 7179831
- 45 2. WO 02/096426
3. US 2004/0067996
4. WO 2004/108086
- 50 5. WO 02/074752
6. WO 2004/020415

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este,

en donde:

10

el anillo B es un furanilo opcionalmente sustituido;

el anillo C es arilo o heteroarilo;

15

el anillo D es piridinilo;

cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, CH₂, NR_x y S(O)_q, en donde R_x es hidrógeno o alquilo;

20

R₁ es hidrógeno o alquilo;

cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amido, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, -(CH₂)_pC(O)OR₆, y -(CH₂)_pOC(O)R₆;

25

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halo;

R₄ es hidrógeno o alquilo;

30

R₅ es hidrógeno;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, hidroxilo, halo y alcoxi;

35

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

40

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo C es fenilo.

45

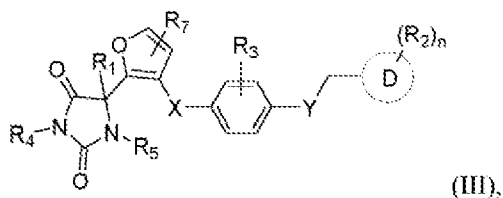
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es S y Z es CH₂, o en donde X es S, Y es O y Z es CH₂.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1; y R₂ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo o amido.

50

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1; y R₂ es -CH₃, alcoxi C₁₋₄, -OH, -CH₂OH o -C(O)NH₂.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (III):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este,

en donde:

5

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es S;

10

Y es O, CH₂, NH o N(CH₃);

cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amido e hidroxialquilo;

15

cada R₃ es hidrógeno, alquilo o halo;

el anillo D es piridinilo;

20

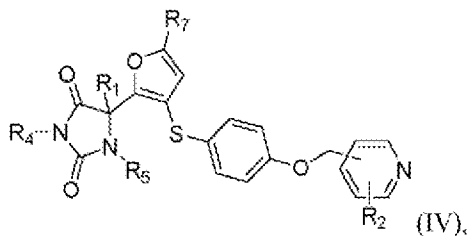
cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno o metilo; y

n es 1 o 2.

25

7. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IV):



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este,

30

en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo;

35

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, amido, hidroxilo, alcoxi e hidroxialquilo;

cada uno de R₄ y R₅ es hidrógeno; y

R₇ es metilo o hidrógeno.

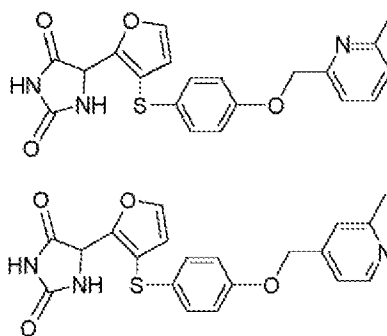
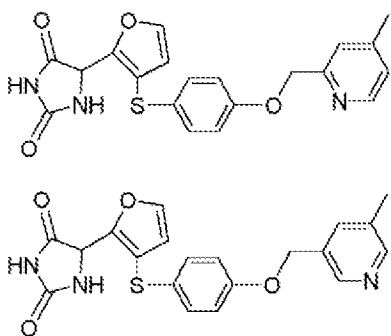
40

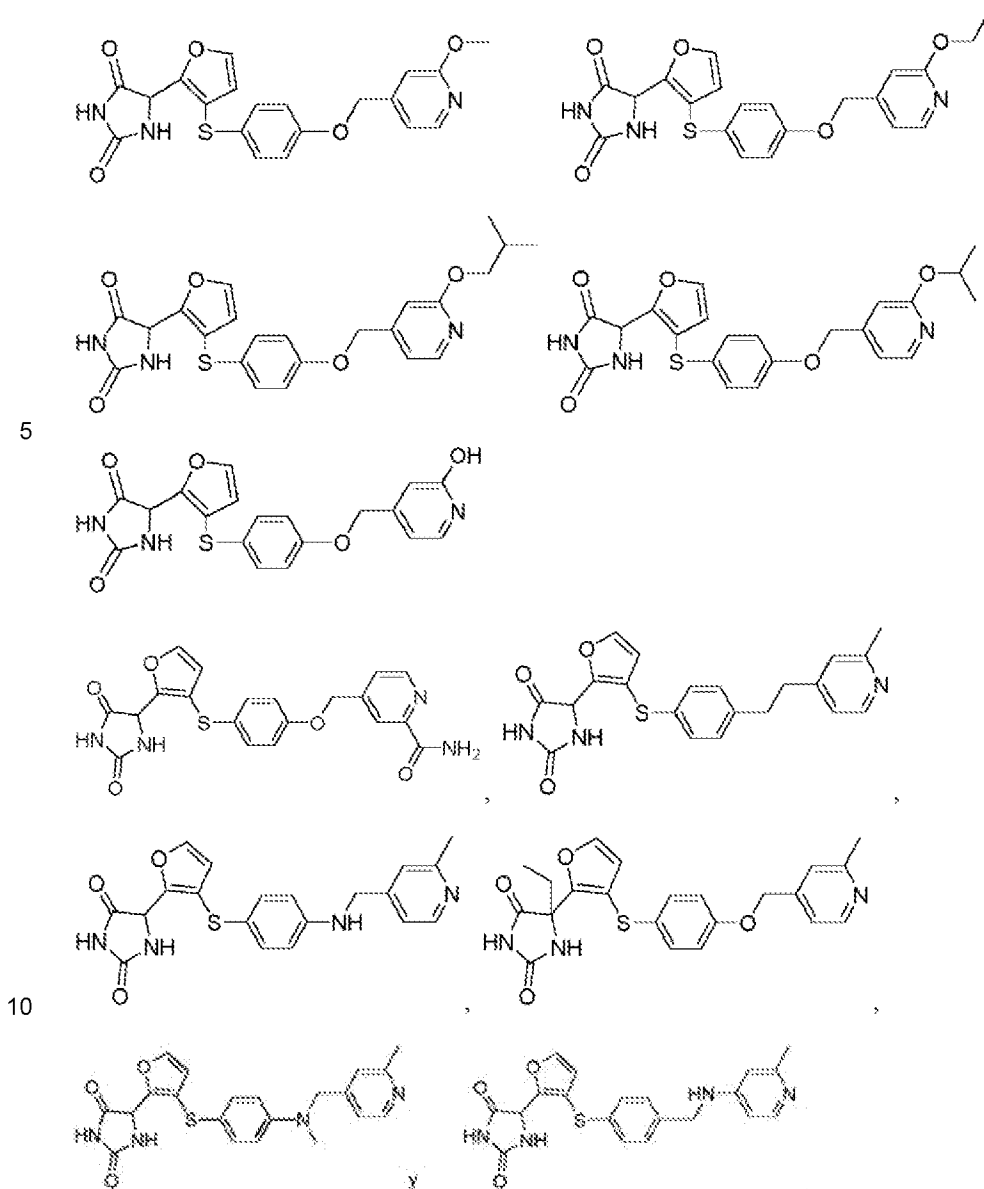
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R₂ es -CH₃, alcoxi C₁₋₄, -OH, -CH₂OH o -C(O)NH₂.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R₁ es alquilo C₁₋₄.

45

10. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

15

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para uso en un método para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesita.

25

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en un método para tratar una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos MMP-12 en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sarcoidosis, esclerosis sistémica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis, cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión renal aguda (IRA), enfermedad renal crónica (ERC), síndrome de Alport y nefritis.

FIG. 1A

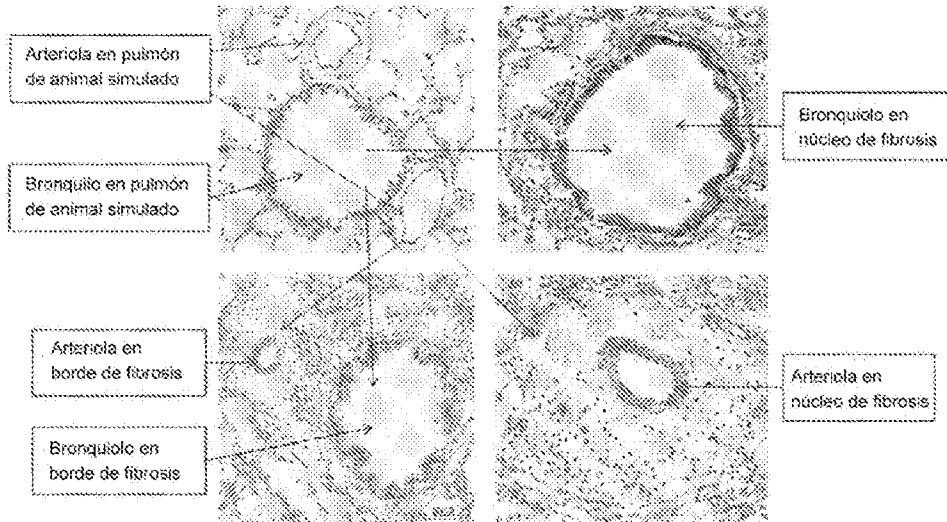


FIG. 1B

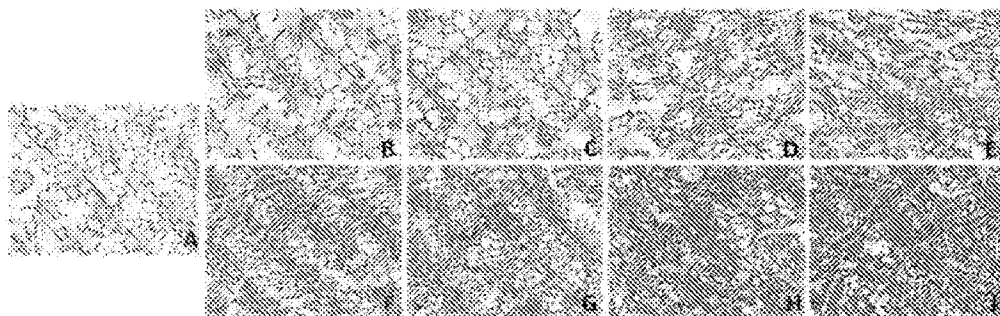


FIG. 1C

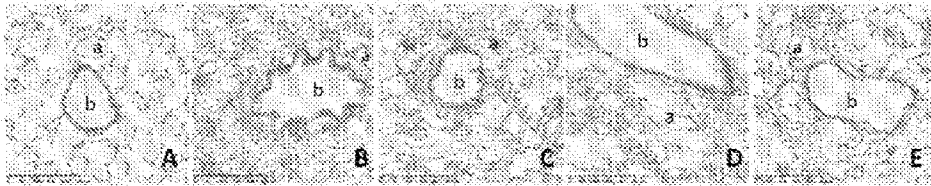


FIG. 1D

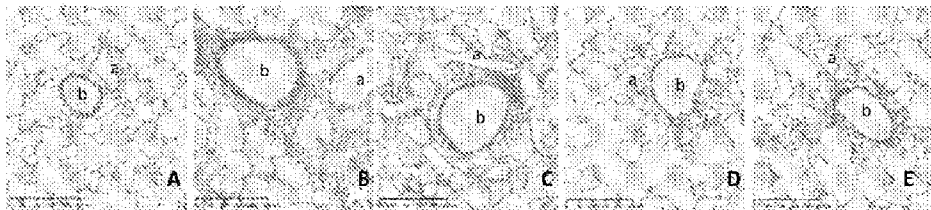


FIG. 1E

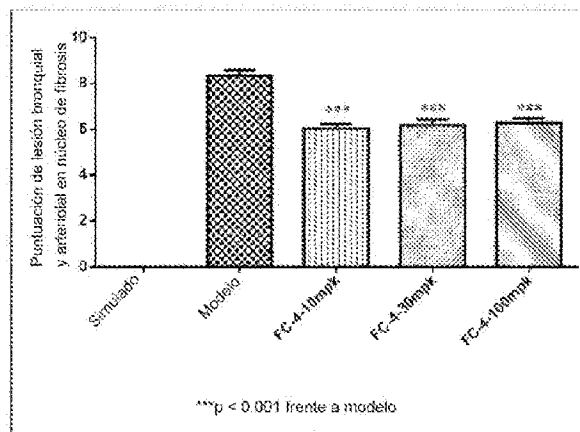


FIG. 1F

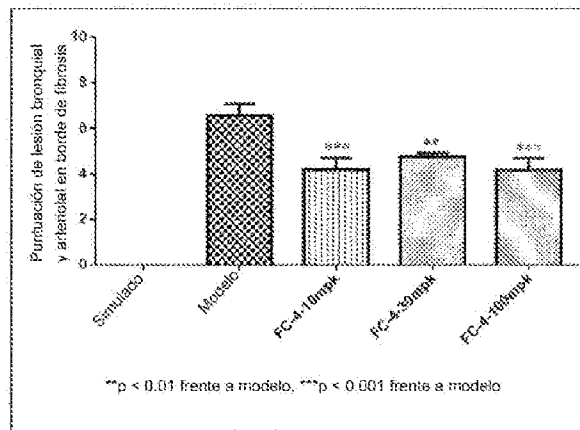


FIG. 1G

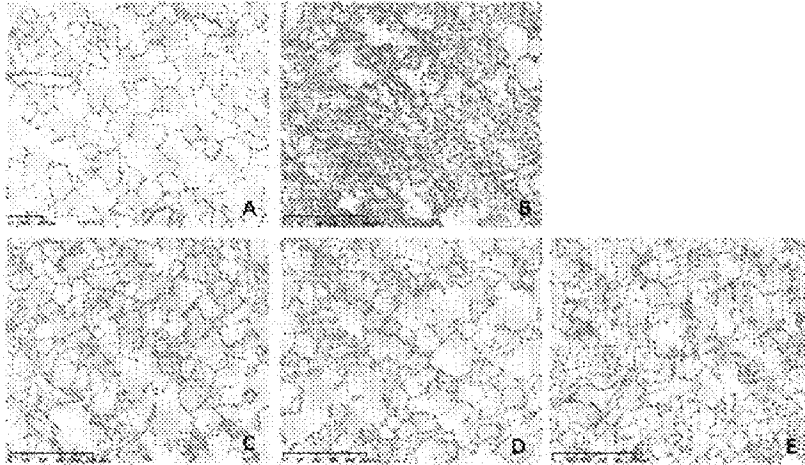


FIG. 1H

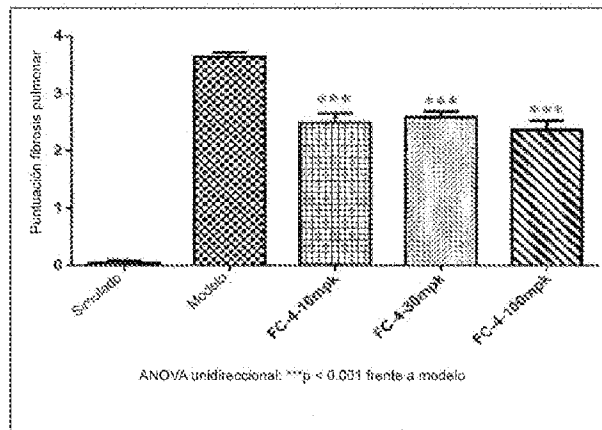


FIG. 1I

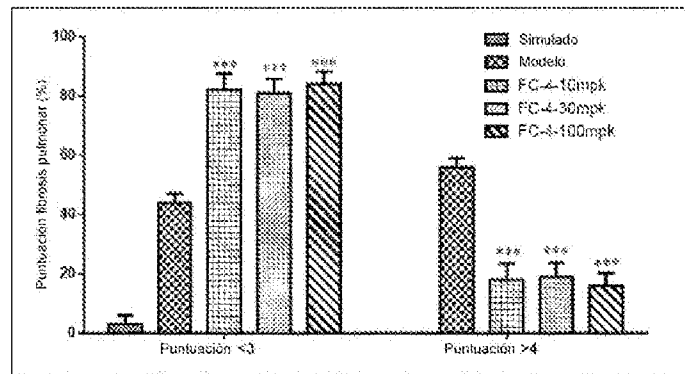


FIG. 1J

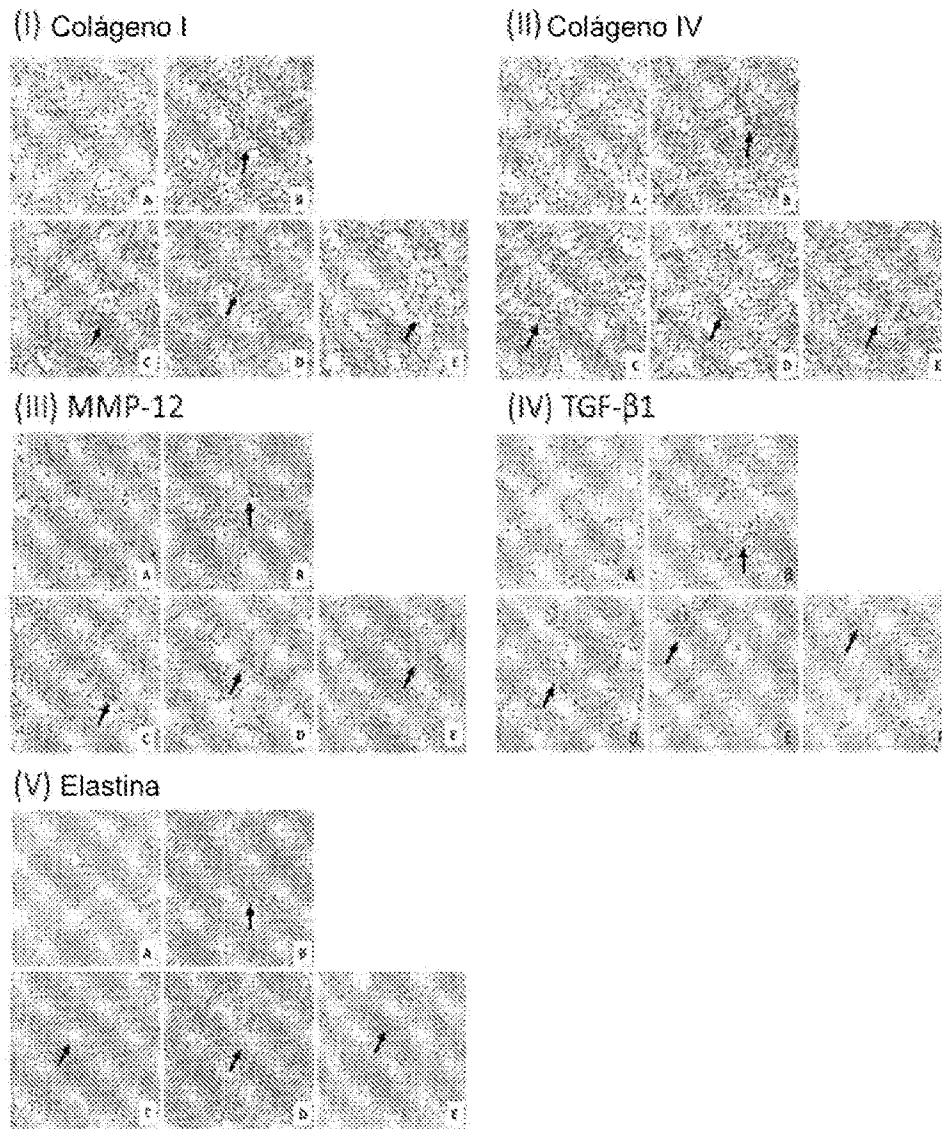


FIG. 1K

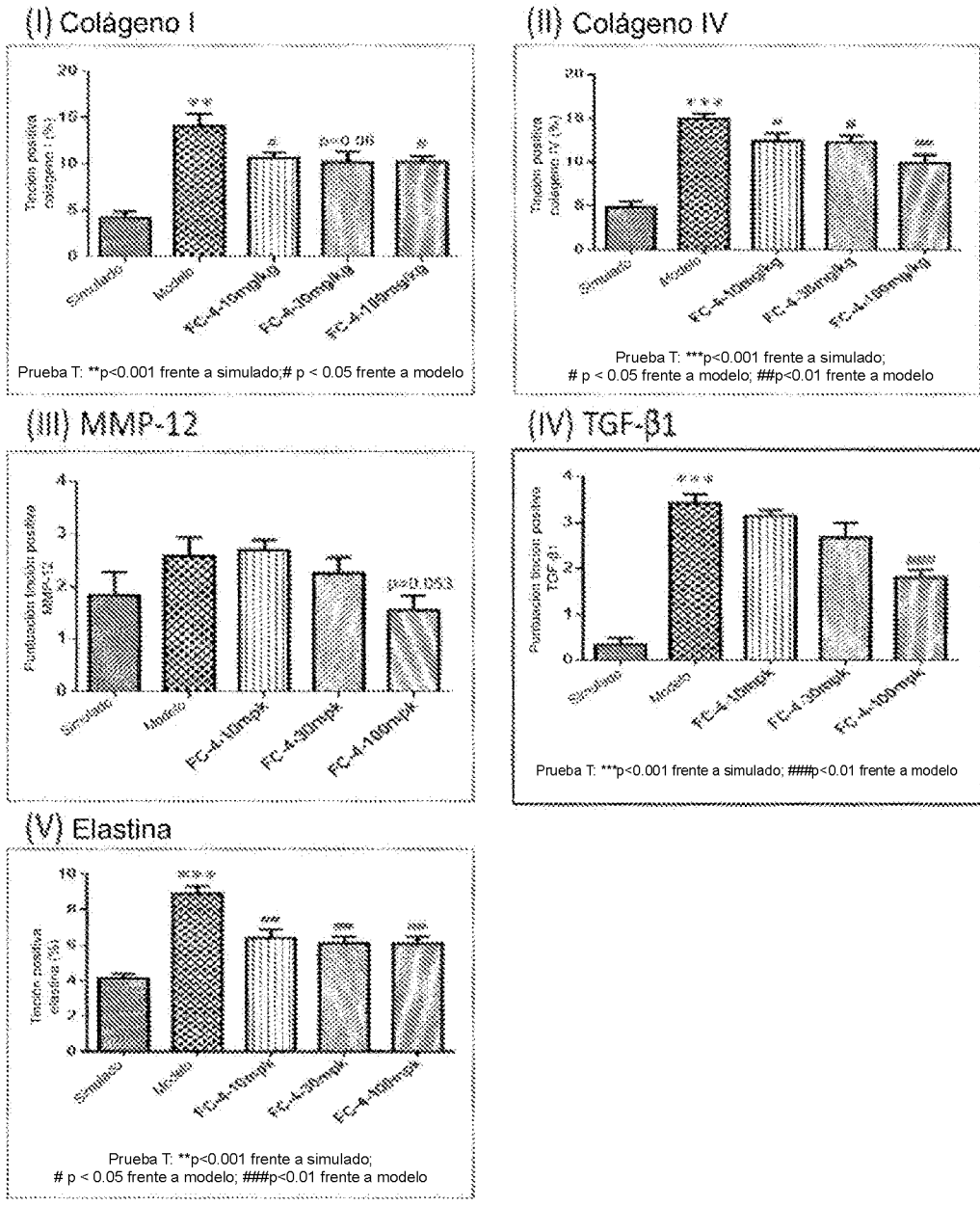


FIG. 2A

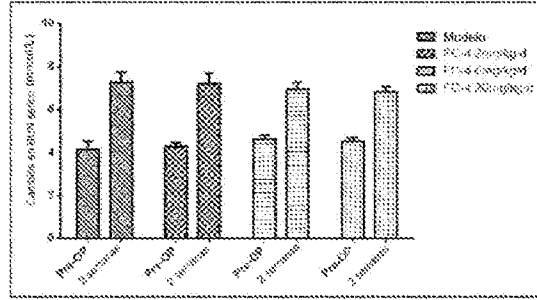


FIG. 2B

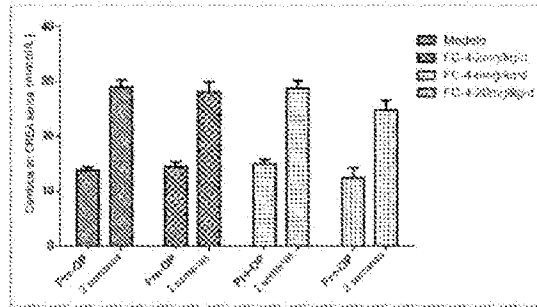


FIG. 2C

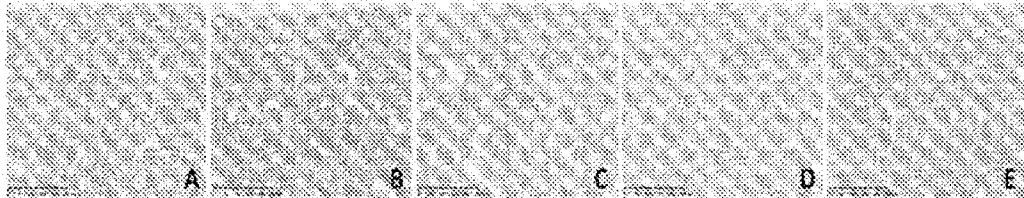
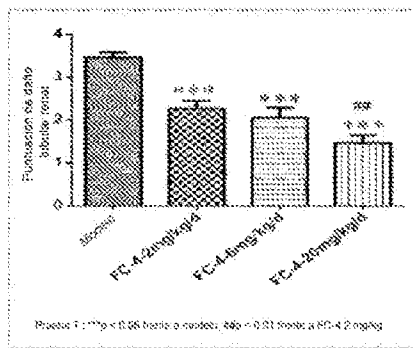


FIG. 2D

(I)



(II)

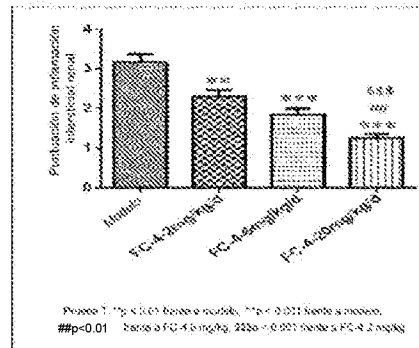


FIG. 2E

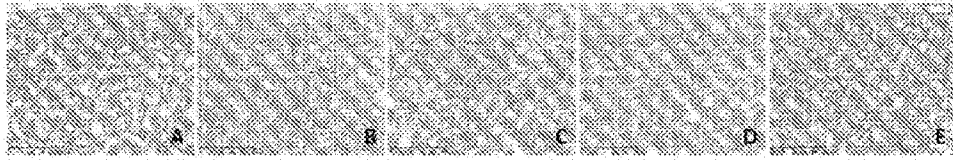


FIG. 2F

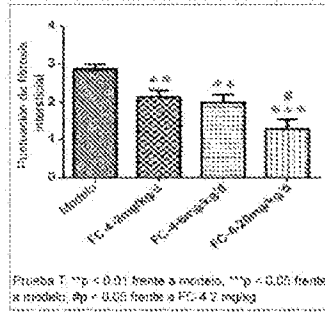
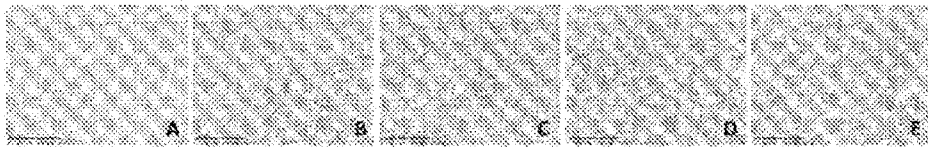


FIG. 2G

(I) Colágeno I



(II) Colágeno IV

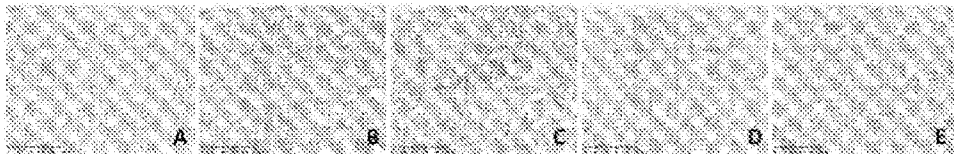
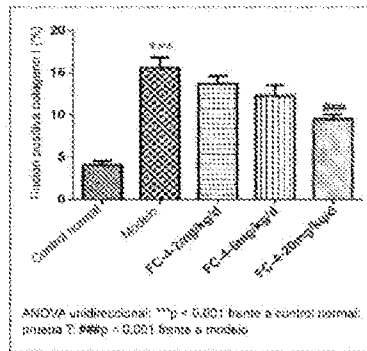


FIG. 2H

(I) Colágeno I



(II) Colágeno IV

