

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 594**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2019 PCT/US2019/032127**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19222154**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2019 E 19731374 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 3793992**

54 Título: **Inhibidores de metaloproteinasa de matriz (MMP) y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

15.05.2018 US 201862671753 P

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

30.10.2024

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 2 984 594 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 metaloproteinasa de matriz (MMP) y métodos de uso de los mismos

5 Antecedentes de la invención

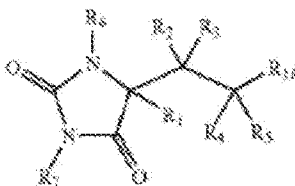
Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una superfamilia de enzimas proteinasas que son importantes para la degradación de la mayoría de las proteínas de la matriz extracelular durante la organogénesis, el crecimiento y la renovación de tejidos normal. También se cree que las MMP son importantes en la degradación incontrolada del tejido conectivo, que está relacionada con algunos procesos patológicos tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, ulceración gástrica, asma, enfisema y metástasis tumoral. Por lo tanto, la inhibición de una o más MMP puede ser beneficiosa en estas enfermedades.

La elastasa de macrófagos humana (MMP-12) es una MMP particular. La MMP-12 presenta todas las características de otras MMP, pero se produce preferiblemente 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 niveles elevados de MMP-12 durante la aparición de enfisema. Además, un modelo de ratón con inactivación génica de MMP-12 no mostró desarrollo de enfisema después de haber estado expuesto durante un período prolongado al humo del cigarrillo (Hautamkai et al. *Science*, 1997, 277: 2002-2004). Estos datos sugieren que la MMP-12 desempeña un papel en la progresión de la enfermedad del enfisema. La participación de la MMP-12 en el desarrollo del 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 deficientes en MMP12 están protegidos frente al 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*, la 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) escindiendo las proteínas de la matriz extracelular (ECM), ya que los niveles en BALF de un fragmento de colágeno de tipo IV generado por la MMP-12 aumentan en pacientes con FPI (Sand et al. *PLoS One* 2013; 8:e84934), y la MMP-12 humana pueden escindir una serie de 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, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

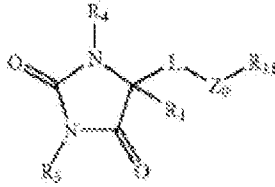
Se ha mostrado que la MMP-12 es secretada a partir de macrófagos alveolares de fumadores (Shapiro et al., *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268: 23824), en células espumosas en lesiones ateroscleróticas (Matsumoto et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 153: 109), y en un modelo de rata de nefritis (Kaneko et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:3377). La MMP-12 también desempeña un papel en la enfermedad arterial coronaria (Jormsjo et al., *Circulation Research*, 2000, 86: 998). También se mostró que la MMP-12 estaba regulada por aumento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) así como en un modelo de colitis mediado por células T y contribuía 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 la MMP-3 y -7 también han sido reguladas por aumento 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 IBD (Mäkitalo et al., *World J Gastroenterol.* 2012, 18(30):4028-36). Consideradas juntas, 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 hecho intentos para preparar inhibidores de MMP-12. Se conocen una serie de inhibidores de MMP-12 (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente internacional WO 00/40577; publicación de solicitud de patente europea EP 1 288 199 A1; patente de EE. UU. N.º 6,352,9761, y publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2004/0072871; y publicación de solicitud de patente europea EP1394159).

55 Una clase particular de inhibidores de MMP que se han descrito son los derivados de hidantoína. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 02/096426 describe derivados de hidantoína de fórmula general:

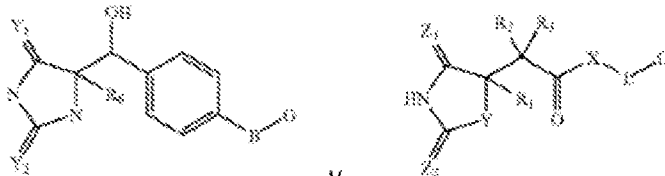


que se describen como que son activos como inhibidores de MMP, particularmente contra la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE) y agrecanasa. Una característica de las estructuras descritas de estos derivados es un enlace espiro entre el anillo de hidantoína y su cadena lateral. La publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2004/0067996 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/108086 describen derivados de hidantoína similares de fórmula general:



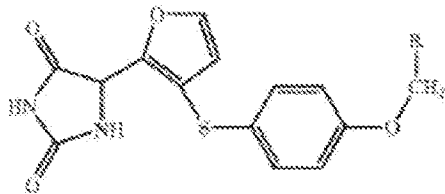
que también se describen como inhibidores de MMP, particularmente para TACE y agrecanasa.

La publicación de solicitud de patente internacional WO 02/074752 describe la síntesis de inhibidores de MMP y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/020415 describe inhibidores de MMP-12, que son derivados de hidantoína de la fórmula general:



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

Más recientemente, se han descrito inhibidores de MMP-12 en la patente de EE. UU. N.º 7,179,831, que son derivados de hidantoína de fórmula general:



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 mejoradas.

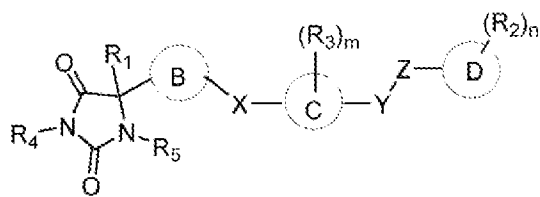
Breve compendio de la invención

La solicitud 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 que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción se tienen que interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

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



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

5 en donde:

el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno del piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

10 el anillo C es fenilo;

el anillo D es fenilo o piridinilo;

X es O o S;

15

cada Y y Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH_2 , O, NR_x y $S(O)_q$, en donde R_x es hidrógeno o alquilo;

R_1 es hidrógeno o alquilo;

20

cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amina, amida, alquilamina, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, $-(CH_2)_pC(O)OR_6$ y $-(CH_2)_pOC(O)R_6$;

25 cada R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

R_4 es hidrógeno o alquilo;

R_5 es hidrógeno;

30

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amina, hidroxilo, halógeno y alcoxi;

35 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

40

q es 0, 1 o 2.

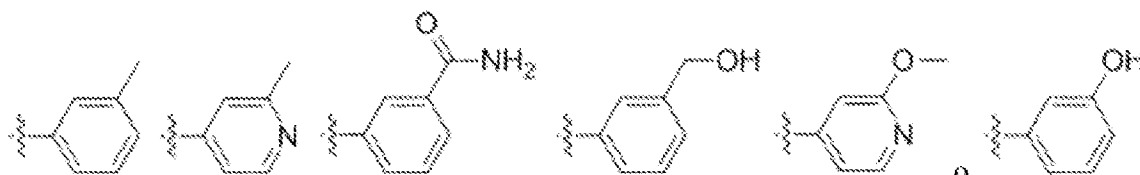
En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo C es fenilo.

45

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo D es piridilo o fenilo.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo D es:

50



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

farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₁, R₄ y R₅ son hidrógeno.

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

5

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es un heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde el heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros está opcionalmente sustituido con -CH₃.

10

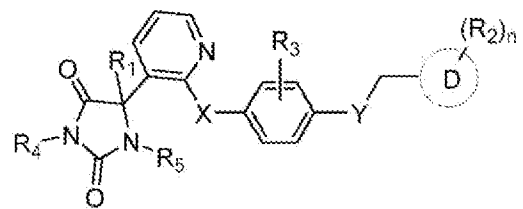
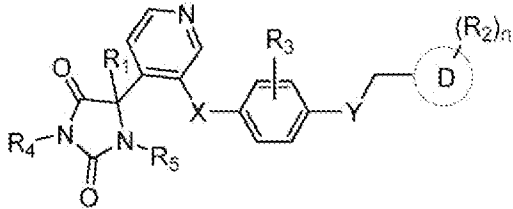
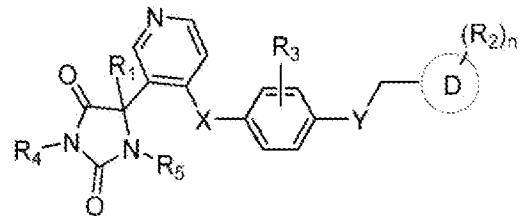
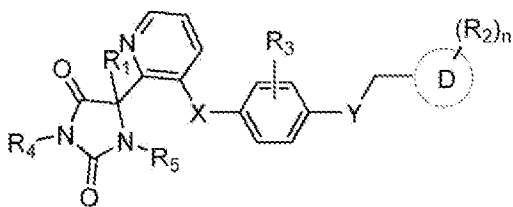
En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno del piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃.

15

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es piridinilo.

20

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (II-a), un compuesto de fórmula (II-b), un compuesto de fórmula (II-c), y un compuesto de fórmula (II-d):



25

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

30

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

35

R₅ es hidrógeno o -CH₃;

R₃ es, -F, -Cl o CH₃;

X es S;

40

Y es O, NH, CH₂ o NHCH₃;

el anillo D es piridinilo o fenilo;

45

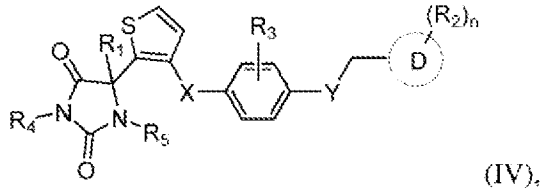
R₂ es -CH₃, -CH₂OH, -OH, CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -CH₂CH(CH₃)₂; y

n es 0 o 1.

50

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es tiofenilo.

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



5 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,
en donde:

cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

10

X es S;

Y es O;

15

R₃ es hidrógeno;

el anillo D es fenilo o piridinilo;

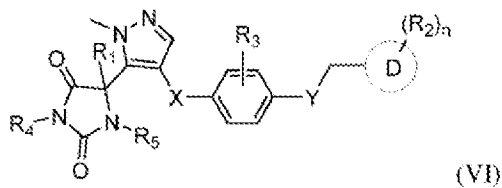
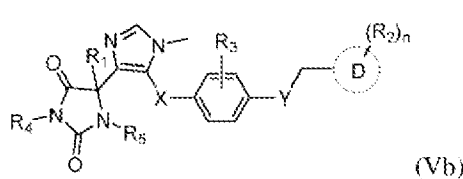
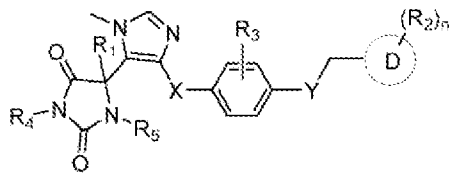
R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ o -OH; y

20

n es 0 o 1.

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (Va), un compuesto de fórmula (Vb) y un compuesto de fórmula (VI):

25



30 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,
en donde:

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

35

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

R₅ es hidrógeno o -CH₃;

40

R₃ es, -F, -Cl o CH₃;

X es S, SO o SO₂;

Y es O, NH, CH₂ o NHCH₃;

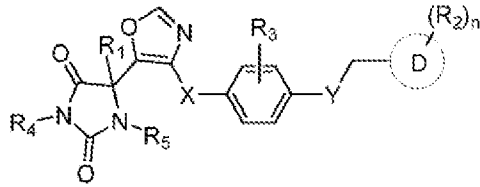
45

el anillo D es piridinilo o fenilo;

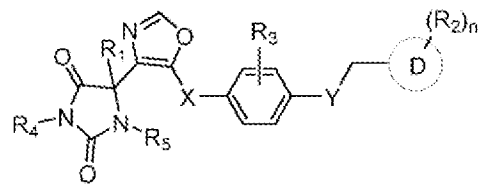
R₂ es -CH₃, -CH₂OH, -OH, CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -CH₂CH(CH₃)₂; y

n es 0 o 1.

5 En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (VII-a) y un compuesto de fórmula (VII-b):



(VII-a)



(VII-b)

10 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

cada uno de R₁, R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno;

15 X es S;

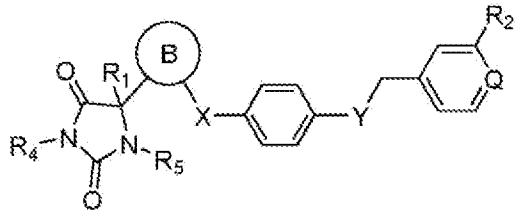
Y es O;

el anillo D es fenilo o piridinilo;

20 R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ o -OH; y

n es 0 o 1.

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



(I-a),

30 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

el anillo B es piridinilo;

35 Q es CH o N;

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

40 R₅ es hidrógeno o -CH₃;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH;

45 X es S; e

Y es O.

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

En una realización, la solicitud se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los

compuestos indicados en la Tabla 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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 necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto o composición farmacéutica de la solicitud.

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, enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome de Alport y nefritis.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de la solicitud o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición de la solicitud para usar 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, enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome de Alport y nefritis.

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de la solicitud o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato, 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, enfermedad cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome de Alport y nefritis.

En otro aspecto general más, la solicitud se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica de la solicitud, que comprende combinar un compuesto de la solicitud, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

El compendio 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.

En las figuras:

Las FIGS. 1A-1H representan los resultados del estudio de eficacia de inhibidores de MMP-12 en el modelo de fibrosis de riñón de rata SD por oclusión ureteral unilateral (UUO) descrito en el Ejemplo 3; la FIG. 1A muestra cambios en el BUN en suero a las 2 semanas en comparación con antes de operación (pre-OP) para cada uno de los grupos experimentales de ratas SD; la FIG. 1B muestra cambios en la creatina en suero a las 2 semanas en comparación con antes de operación (pre-OP) para cada uno de los grupos experimentales de ratas SD; la FIG. 1C muestra imágenes histológicas de riñones procedentes de tinción con HyE con un aumento x200; panel A: riñón derecho como control normal, panel B: animales tratados con vehículo, panel C: animales tratados con PC-16 (2 mg/kg/día), panel D: animales tratados con PC-16 (6 mg/kg/día), panel E: animales tratados con PC-16 (20 mg/kg/día); la FIG. 1D muestra la puntuación de daño tubular renal (I) y la puntuación de inflamación intersticial renal (II) para cada uno de los grupos experimentales de ratas SD; Prueba T en (I): ***p<0,05 vs. modelo, \$p<0,05 vs. PC-16 (2 mg/kg/día), \$\$p<0,01 vs. PC-16 (6 mg/kg/día); Prueba T en (II): **p<0,05 vs. modelo, ***p<0,001 vs. modelo, la FIG. 1E muestra imágenes histológicas de los riñones con

tinción tricrómica de Masson con un aumento x200; los paneles A-E corresponden a los paneles A-E como se describe en la FIG. 1C; la FIG. 1F muestra la puntuación de fibrosis intersticial para la fibrosis intersticial renal en la corteza; Prueba T: **p<0,01 vs. modelo, ***p<0,001 vs. modelo, \$p<0,05 vs. PC-16 (2 mg/kg/día), \$\$p<0,01 vs. PC-16 (2 mg/kg/día); la FIG. 1G muestra el depósito de colágeno I (I) y el depósito de colágeno IV (II) en la zona de la corteza del riñón izquierdo mediante tinción IHC con un aumento x200; los paneles A-E corresponden a los paneles A-E como se describen en la FIG. 1C; la FIG. 1H muestra tinción positiva para depósito de colágeno I (%) (I) y tinción positiva para depósito de colágeno IV (%) (II) en la zona de la corteza del riñón izquierdo determinado a partir de la tinción IHC en la FIG. 1G; ANOVA de una vía: ***p<0,001 vs. control normal; Prueba T: #p<0,05 vs. modelo.

Descripción detallada de la invención

La discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva tiene el fin de proporcionar contexto para la invención. Dicha discusión no es una admisión de que cualquiera o todas estas materias forman parte de la técnica anterior con respecto a cualquier invención descrita o reivindicada.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados 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 utilizados en el presente documento tienen los significados expuestos en la memoria descriptiva.

Se debe observar que como se usa 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 serie de elementos hace referencia a cada elemento de la serie. 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 tales equivalentes estén abarcados por la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "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 indicados, pero no la exclusión de cualesquiera otros números enteros o etapas o grupos de números enteros o etapas. Cuando se utiliza en el presente documento, el término "que comprende" se puede sustituir por los términos "que contiene" o "que incluye" o, a veces, 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 a 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 realización de la solicitud pueden reemplazarse por el término "que consiste en" o "que consiste esencialmente en" para variar los alcances de la descripción.

Como se usa en el presente documento, se entiende que la conjunción "y/o" entre múltiples elementos mencionados abarca tanto las opciones individuales como combinadas. Por 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 requisito del término "y/o" tal como se usa en el presente documento. También se entiende que la aplicabilidad concurrente de más de una de las opciones entra dentro del significado y, por lo tanto, satisface el requisito del término "y/o".

A menos que se indique lo contrario, cualquier valor numérico, tal como una concentración o un intervalo de concentración descrito en el presente documento, debe entenderse como modificado en todos los casos por el término "aproximadamente". Por lo tanto, un valor numérico incluye típicamente $\pm 10\%$ del valor mencionado. Por ejemplo, la mención 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, 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.

Como se usa en el presente documento, "sujeto" significa cualquier animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, al que se tratará o se ha tratado mediante un método según una realización

de la solicitud. El término "mamífero" como se usa en el presente documento, engloba cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayos, primates no humanos (NHP), tales como monos o simios, seres humanos, etc., y más preferiblemente, un ser humano.

5

La frase "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, pero no se limitan a, sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos usados en la solicitud pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, bismuto y dietanolamina. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables véase Berge et al., 66 *J. Pharm. Sci.* 1-19 (1977).

10

15

20

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, no ramificada o ramificada. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo, terc-butilo) y pentilo (p. ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), etc. Un grupo alquilo puede tener un número especificado 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 C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" pretende incluir 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.

25

30

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde alquilo es como se define anteriormente. Un grupo alcoxi está unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. Un grupo alcoxi puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₁₀" o "alcoxi C₁₋₁₀" pretende incluir 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, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., n-propoxi, isopropoxi), butoxi (p. ej., n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi), pentiloxi (p. ej., 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, pero no se limitan a, -SCH₃, -SCH₂CH₃, etc.

35

40

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. De forma correspondiente, el término "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

45

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo.

50

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

El término "carboxi" se refiere a -COOH.

El término "ciano" se refiere a -CN.

55

El término "amino" se refiere a -NH₂. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino en el que uno o ambos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno son sustituidos por un grupo alquilo. Por ejemplo, alquilamino incluye metilamino (-NHCH₃), dimetilamino (-N(CH₃)₂), -NHCH₂CH₃, etc.

60

El término "aminoalquilo" como se usa en el presente documento pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, tanto ramificados como de cadena lineal, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más grupos amino. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ y -CH₂CH(NH₂)CH₃.

65

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, pero no se limitan a, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ y -C(O)N(CH₃)₂.

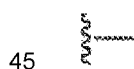
5 Los términos "hidroxilalquilo" e "hidroxialquilo" se usan indistintamente, y se refieren a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El alquilo puede ser un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de hidroxilalquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroxilmetilo (-CH₂OH), hidroxiletilo (-CH₂CH₂OH), etc.

10 El término "arilo" como se usa en el presente documento es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, pero no se limita a, 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*, 13ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Un grupo arilo puede ser una estructura de un solo anillo (es decir, monocíclico) o comprender estructuras de anillos múltiples (es decir, policíclico) que son estructuras de anillos condensados. Preferiblemente, un grupo arilo es un grupo arilo monocíclico, por ejemplo fenilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" incluye hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que contienen al menos un miembro del anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, p. ej. 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 con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Para 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, p. ej. bicíclicos o tricíclicos, deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono o nitrógeno 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 heteroátomo 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 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. El(los) heteroátomo(s) de nitrógeno de un heteroarilo puede(n) estar sustituido(s) o no sustituido(s). El(los) heteroátomo(s) de nitrógeno y azufre de un heteroarilo puede(n) estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_r, en donde r es 0, 1 o 2).

35 Los grupos heteroarilo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, cromonilo, cumarino, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalino, indazolilo, pirrolpiridinilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo.

De acuerdo con la convención usada en la técnica:



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

50 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo.

55 Como se menciona en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo que no es hidrógeno, con la condición de 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 dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, halógeno, alcoxi, amida, alquitio, amina, alquilamina, aminoalquilo, hidroxilalquilo, hidroxilo, carboxilo, etc., tales como alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, -OH, -COOH, -F, -Cl, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂.

65 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra

que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R.

5 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede, pero no necesita, ocurrir, y tal descripción incluye la situación en la que el evento o 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 con un sustituyente adecuado y el grupo arilo que no está sustituido con ningún sustituyente.

10 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 enlaces mostrados solo como líneas continuas y no como enlaces en cuña continua o en cuña discontinua, o indicado de otro modo que tiene una configuración particular (p. ej., 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. Los enantiómeros son 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 aparecen 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 (p. ej., alquilo, heterociclilo, etc.) pueden contener estereocentros en la configuración R o S.

25 Por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos de la invención (es decir, un único enantiómero o un único diastereómero) así como mezclas de los mismos incluyendo sus racematos. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que el estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros estereoisómeros. Por ejemplo, cuando un compuesto se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento 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 enantioméricamente o diastereoméricamente puros.

35 Las formas isómeras estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante técnicas conocidas en la técnica en vista de la presente descripción. 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 quirál. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados o mediante reacciones estereoselectivas.

45 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, que normalmente da como resultado la recolocación de un protón (hidrógeno). Por lo tanto, 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.

50 Los compuestos de la solicitud pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" significa una asociación física, p. ej., por enlaces de hidrógeno, de un compuesto de la solicitud con una o más moléculas de disolvente. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los compuestos de la solicitud pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

60 También se incluyen dentro del alcance de la solicitud todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos de la solicitud. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

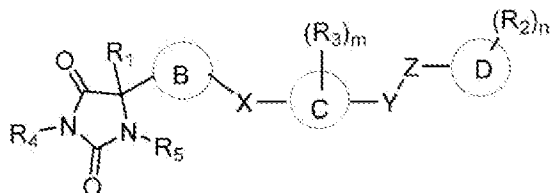
65

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

5

Compuestos

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



10

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

15

el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno del piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$;

el anillo C es fenilo;

20

el anillo D es fenilo o piridinilo;

X es O o S;

25

cada 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;

R_1 es hidrógeno o alquilo;

30

cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amida, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ y $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$;

cada R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno;

35

R_4 es hidrógeno o alquilo;

R_5 es hidrógeno;

40

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, hidroxilo, halógeno y alcoxi;

m es 1, 2, 3 o 4;

45

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

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

50

q es 0, 1 o 2.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido.

55

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde m es 1 y R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno, preferiblemente hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$ o $-\text{Cl}$, más preferiblemente H.

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

farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo C es fenilo, m es 1 y R₃ es hidrógeno.

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

5

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

10

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo D es un fenilo opcionalmente sustituido.

15

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, 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, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amida, 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.

20

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

25

En una realización particular, el anillo D es fenilo.

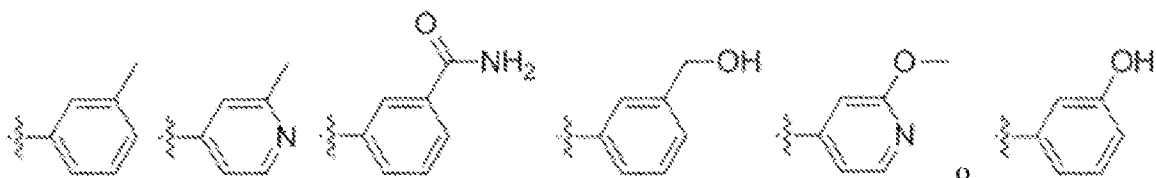
En otra realización particular, el anillo D es piridinilo.

30

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde n es 1 y R₂ es alcoxi C₁₋₃ (p. ej., -OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(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.

35

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



40

Según 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 C₁₋₂, tales como metilo y etilo.

45

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃.

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

50

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

55

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

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₄ y R₅ son hidrógeno.

60

ES 2 984 594 T3

Según realizaciones de la solicitud, cada 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. Así pues, cada una de las unidades conectoras Y y Z se selecciona independientemente de O, S, S(O), SO₂, NH, N-alquilo y CH₂. Preferiblemente, cada Y y Z se seleccionan independientemente de S, S(O), S(O)₂, CH₂ y O, más preferiblemente S, CH₂ y O.

5

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

10

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

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

15

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

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

20

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

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

25

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

30

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

35

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde Z es CH₂.

En realizaciones particulares, el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de imidazolilo, tiofenilo, oxazolilo y pirazolilo. En otras realizaciones particulares, el anillo B es el heteroarilpiridinilo de 6 miembros. Se puede usar cualquier isómero de posición o regioisómero del anillo de heteroarilo, lo que significa que el resto hidantoína y el conector X pueden estar conectados al heteroarilo en cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo de heteroarilo. Por ejemplo, cuando el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo, el resto hidantoína y el conector X pueden estar conectados al anillo heteroarilo de 5 miembros en un patrón de sustitución 2,3, un patrón de sustitución 2,4, un patrón de sustitución 2,5, un patrón de sustitución 3,4, etc., en relación con el heteroátomo. Como otro ejemplo ilustrativo, cuando el anillo B es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene un heteroátomo, el resto hidantoína y el conector X pueden estar conectados al anillo de heteroarilo de 6 miembros en un patrón de sustitución 2,3, un patrón de sustitución 2,4, un patrón de sustitución 2,5, un patrón de sustitución 2,6, un patrón de sustitución 3,4, etc., en relación con el heteroátomo.

40

45

50

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B está sustituido. El anillo B puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono sustituible de un anillo heteroarilo, o cualquier heteroátomo sustituible, p. ej., átomo de nitrógeno, de un anillo de heteroarilo. Por ejemplo, el anillo B puede estar sustituido con un grupo alquilo, p. ej., metilo, incluyendo sustitución con un grupo metilo, por ejemplo, en un átomo de nitrógeno de un anillo heteroarilo, p. ej., imidazolilo o pirazolilo.

55

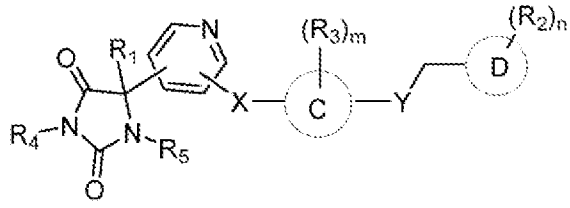
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es piridinilo, pirazolilo o imidazolilo, en donde cada uno del piridinilo, pirazolilo o imidazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃.

60

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es piridinilo opcionalmente sustituido con CH₃.

65

En algunas realizaciones, en donde el anillo B es piridinilo, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



5 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

el anillo C es fenilo;

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

15

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

R₅ es hidrógeno;

20 X es S;

R₃ es hidrógeno, -CH₃, -F o -Cl;

Y es O, NH, CH₂ o -NH₃;

25

Z es CH₂;

el anillo D es fenilo o piridinilo; y

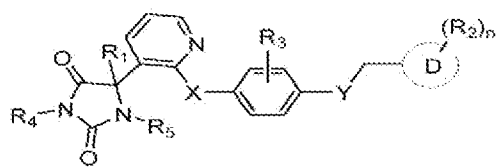
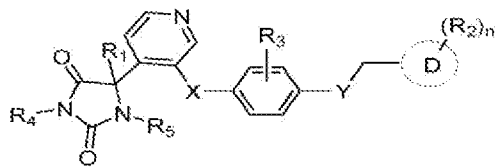
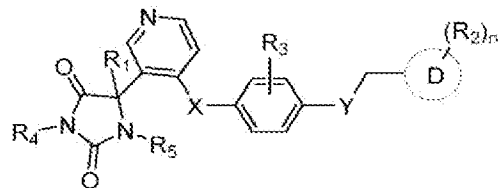
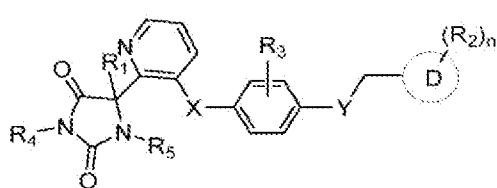
30 R₂ es alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OH, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ o -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂;

m es 1; y

n es 1.

35

En realizaciones particulares, se proporciona un compuesto de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) o (II-d):



40

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II).

45 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) o (II-d), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

5 R₅ es hidrógeno;

X es S;

R₃ es hidrógeno, -CH₃, -F o -Cl;

10 Y es O, NH, CH₂ o -NH₃;

Z es CH₂;

el anillo D es fenilo o piridinilo; y

15 R₂ es alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OH, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃ o -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂;

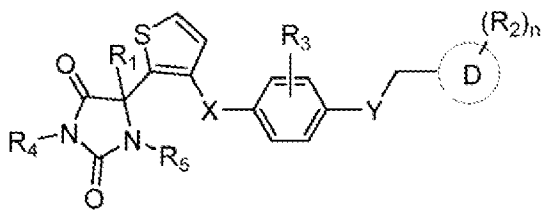
y

n es 1.

20 En una realización preferida, en donde el anillo B es piridinilo, se proporciona un compuesto de fórmula (II-b), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es tiofenilo.

En algunas realizaciones, en donde el anillo B es tiofenilo, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



30 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

35 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

40 X es S;

Y es O;

Z es CH₂;

45 R₃ es hidrógeno;

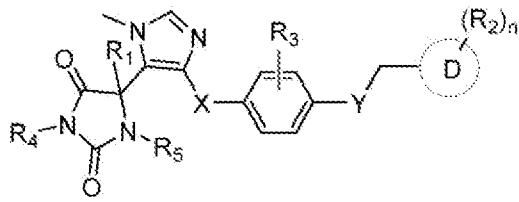
el anillo D es fenilo o piridinilo; y

50 R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

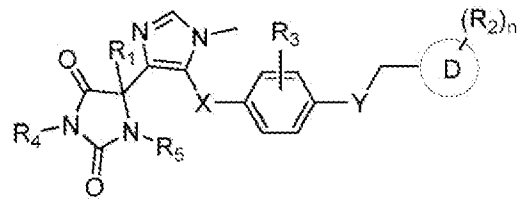
n es 1.

55 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es imidazolilo.

En algunas realizaciones, en donde el anillo B es imidazolilo, se proporciona un compuesto de fórmula (Va) o (Vb):



(Va),



(Vb)

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

5 en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (V), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

10 cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

X es S;

Y es O;

15

Z es CH₂;

R₃ es hidrógeno;

20 el anillo D es fenilo o piridinilo; y

R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ o -OH; y

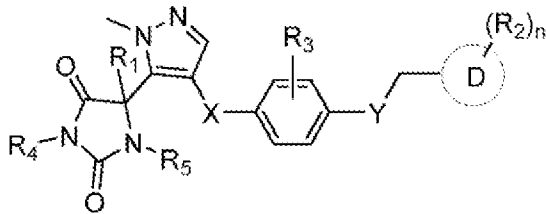
n es 1.

25

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es pirazolilo.

En algunas realizaciones, en donde el anillo B es pirazolilo, se proporciona un compuesto de fórmula (VI):

30



o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

35 en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (VI), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

40 cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

X es S;

Y es O;

45

Z es CH₂;

R₃ es hidrógeno;

50 el anillo D es fenilo o piridinilo; y

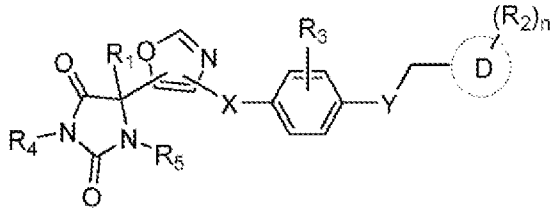
R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

n es 1.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es oxazolilo.

5

En algunas realizaciones, en donde el anillo B es oxazolilo, se proporciona un compuesto de fórmula (VII):



10 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

15 En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (VII), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

X es S;

20

Y es O;

Z es CH₂;

25 R₃ es hidrógeno;

el anillo D es fenilo o piridinilo; y

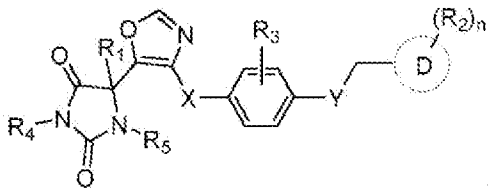
R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

30

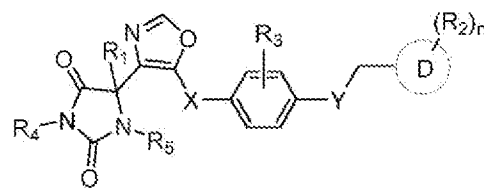
n es 1.

En realizaciones particulares, en donde el anillo B es oxazolilo, se proporciona un compuesto de fórmula (VII-a) o un compuesto de fórmula (VII-b):

35



(VII-a)

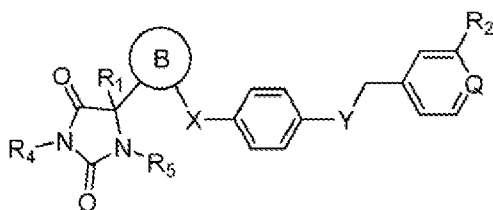


(VII-b),

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

40 en donde cada una de las variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I) o fórmula (VII).

Los compuestos de interés particular incluyen compuestos de fórmula (I-a):



(I-a),

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde Q es CH o N, y el resto de los grupos variables son como se definen anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

5

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde Q es CH.

10

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde Q es N.

15

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₂ es alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, amino, amida, alquilamino, aminoalquilo, ciano, hidroxialquilo, -(CH₂)_pC(O)OR₆, y -(CH₂)_pOC(O)R₆, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

20

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a) o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₂ es alcoxi C₁₋₃ (p. ej., -OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(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.

25

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃. Preferiblemente, R₁ es hidrógeno.

30

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₄ es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₅ es hidrógeno o -CH₃.

35

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R₁, R₄ y R₅ son hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde X es S..

40

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde Y es O, NH, CH₂ o N(CH₃).

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde X es S e Y es O.

45

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es piridinilo.

50

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es tiofenilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es pirazolilo.

55

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es imidazolilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde el anillo B es oxazolilo.

60

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a), o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde:

el anillo B es piridinilo;

65

Q es CH o N;

cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

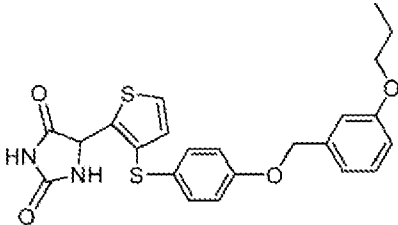
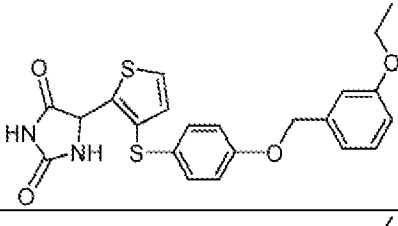
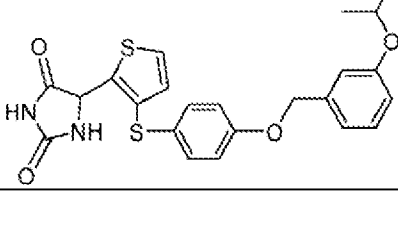
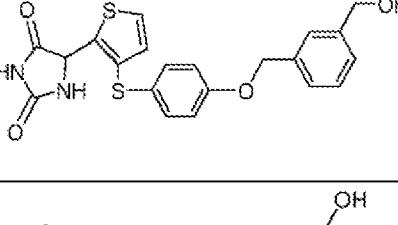
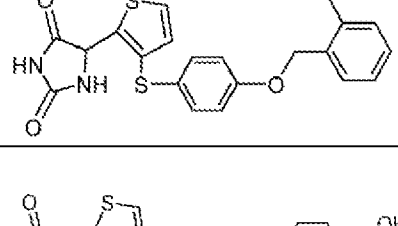
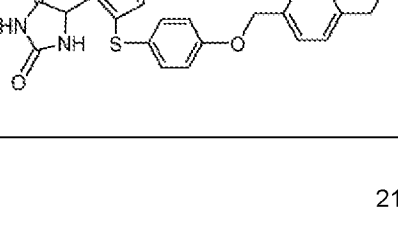
R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, amida, hidroxilo, alcoxi e hidroxialquilo;

5 X es S; e

Y es O.

10 Los compuestos de ejemplo de la solicitud incluyen, pero no se limitan a, los compuestos mencionados en la Tabla 1 a continuación, y cualquier tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. 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 como sigue: A=menos de 10 nM, B=10 nM a 100 nM, C=100 nM a 1000 nM, D=mayor de 1000 nM.

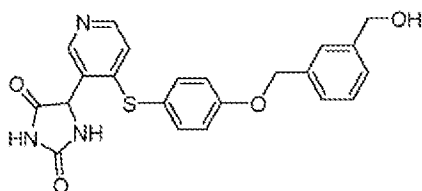
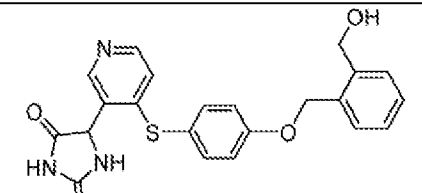
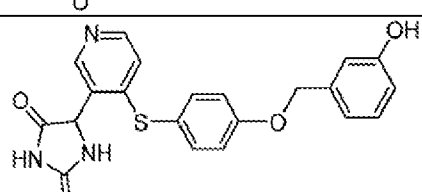
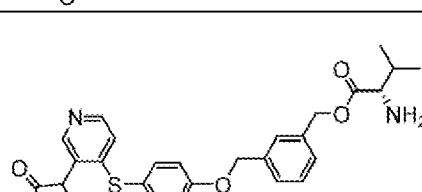
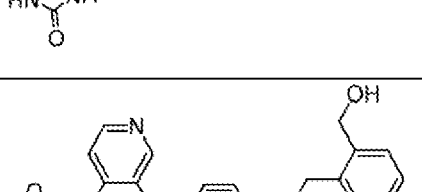
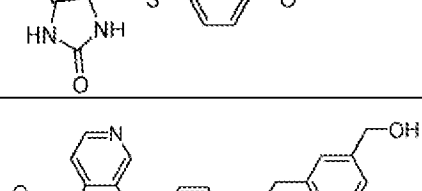
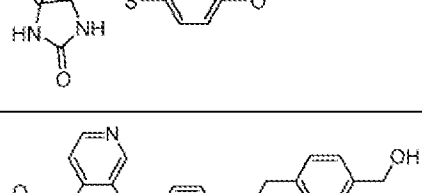
15 Tabla 1: Compuestos de ejemplo de la solicitud

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
TC1		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,437 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,304-7,226 (m, 3H), 6,953-6,834 (m, 6H), 5,755 (s, 1H), 5,033 (s, 2H), 3,923 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,758 (tq, J = 7,8 Hz, 2H), 1,036 (t, J = 7,4 Hz, 3H); m/z (ESI+) 453,22 (M-); HPLC tR: 8,033 min.	C
TC2		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,431 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,301-7,223 (m, 3H), 6,973-6,915 (m, 4H), 6,858-6,826 (m, 2H), 5,751 (s, 1H), 5,026 (s, 2H), 4,020 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,371 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z (ESI+) 439,16 (M-); HPLC tR: 6,066 min.	C
TC3		RMN ¹ H (300 MHz DMSO) δ: 7,435 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,306-7,248 (m, 3H), 6,964-6,851 (m, 6H), 5,752 (s, 1H), 5,032 (s, 2H), 4,586 (qq, J = 6,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H); m/z (ESI+) 453,22 (M-); HPLC tR: 6,725 min.	C
TC4		RMN ¹ H (300 MHz DMSO) δ: 8,529 (bs, 1H), 7,574 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,366-7,256 (m, 6H), 6,976 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,860 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,647 (s, 1H), 5,225-5,188 (m, 1H), 5,188-5,057 (m, 2H), 4,482 (d, J = 5,7 Hz, 2H); m/z (ESI+) 449,43 (M+Na)+; HPLC tR: 3,917 min.	A
TC5		RMN ¹ H (300 MHz DMSO) δ: 8,547 (bs, 1H), 7,595 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,474-7,260 (m, 6H), 7,010-6,988 (m, 2H), 6,888 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,556 (s, 1H), 5,198-5,130 (m, 2H), 4,585 (d, J = 5,1 Hz, 2H); m/z (ESI+) 449,16 (M+Na)+; HPLC tR: 3,436 min.	A
TC6		RMN ¹ H (300 MHz DMSO) δ: 10,942 (bs, 1H), 8,545 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,392-7,267 (m, 6H), 6,981 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,871 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,663 (s, J = 1,2 Hz, 1H), 5,118 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,065 (s, 2H), 4,486 (d, J = 6 Hz, 2H); m/z (ESI+) 449,17 (M+Na)+; HPLC tR: 6,435 min.	A

ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
TC7		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,418 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,289-7,261 (m, 2H), 7,185-7,133 (m, 1H), 6,924-6,839 (m, 5H), 6,731-6,701 (m, 1H), 5,743 (s, 1H), 4,988 (s, 2H); m/z (ESI+) 412,00 (M+); HPLC tR: 6,586 min.	A
TC8		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 10,935 (s, 1H), 8,532 (s, 1H), 8,403 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,576 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,286-7,178 (m, 4H), 6,973 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,861 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,698 (s, 1H), 5,298 (s, 2H), 2,482-2,443 (m, 3H); m/z (ESI+) 412,24 (M+Na)+; HPLC tR: 6,035 min.	A
PC-1		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,297 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,385 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,237 (dd, J = 7,6, 9,6 Hz, 4H), 7,137 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,011 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,872 (m, 2H), 2,347 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 406,25; HPLC tR = 7,213 min.	B
PC-2		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,672 (s, 1H), 8,396 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,563 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,281-7,148 (m, 7H), 5,809 (s, 2H), 5,145 (s, 2H), 2,358 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 406,15; HPLC tR = 6,254 min.	B
PC-3		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,366 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,475 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,447 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,279-7,218 (m, 4H), 7,143 (s, 1H), 7,052 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,849 (s, 2H), 5,115 (s, 2H), 2,345 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 406,15; HPLC tR = 7,317 min.	B
PC-4		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,431 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,247-7,215 (m, 4H), 7,137 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,040 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,792 (s, 2H), 4,824 (s, 2H), 2,343 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 406,1; HPLC tR = 6,553 min.	B
PC-6		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,785 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,690 (s, 1H), 7,955 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 3H), 7,248 (s, 2H), 7,213 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 7,182 (s, 1H), 6,345 (s, 1H), 5,141 (s, 2H), 2,335 (s, 3H); m/z (ESI+) (M-H)- = 436,1; HPLC tR = 6,544 min.	C
PC-7		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,37 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,61 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H)+ = 422,10; HPLC tR = 5,271 min.	B

ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,37 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,30 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (s, 1H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 422,15; HPLC tR = 5,282 min.	A
PC-9		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,73 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 422,15; HPLC tR = 5,383 min.	B
PC-10		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 6,84 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 6,74 - 6,61 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,06 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 408,10; HPLC tR = 5,309 min.	A
PC-11		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 29,1, 12,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,03 (t, J = 14,5 Hz, 3H), 0,90 (s, 1H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 521,25; HPLC tR = 5,165 min.	B
PC-12		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,46 - 8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,50 - 7,19 (m, 7H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 3H), 4,57 (d, J = 5,4 Hz, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 422,00; HPLC tR = 5,591 min.	A
PC-13		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,46 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,36 - 7,22 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,20 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 422,05; HPLC tR = 5,522 min.	A
PC-14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 422,05; HPLC tR = 5,483 min.	B

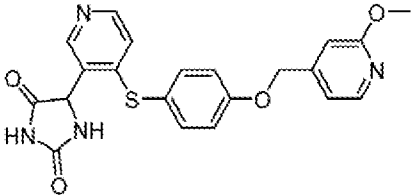
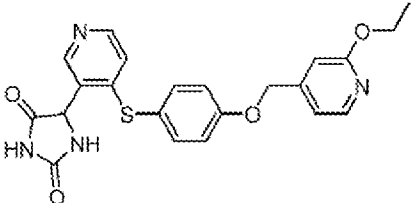
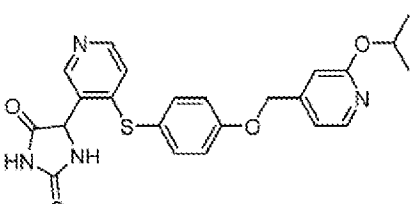
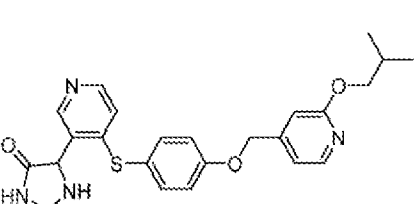
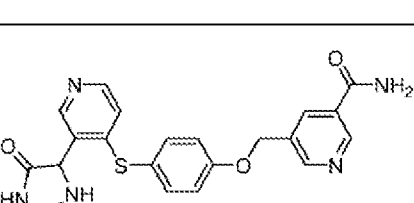
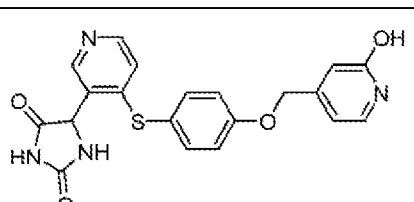
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,47 - 8,35 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 408,10; HPLC tR = 5,607 min.	A
PC-16		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 22,7, 9,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,46 (s, 3H); m/z (ESI+) (M-H) ⁻ = 407,15; HPLC tR = 3,792 min.	A
PC-17		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,82 - 8,30 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,44 (s, 3H); m/z (ESI+) (M-H) ⁻ = 405,25; HPLC tR = 4,332 min.	C
PC-18		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 8,25 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 17,8, 10,4 Hz, 5H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,54 (s, 4H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 407,15; HPLC tR = 5,028 min.	A
PC-19		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (dd, J = 17,8, 12,6 Hz, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,37 (d, J = 6,4 Hz, 4H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 407,15; HPLC tR = 4,600 min.	C
PC-20		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 39,9, 8,9 Hz, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 6,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 437,1; HPLC tR = 4,332 min.	D
PC-21		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,97 (d, J = 56,5 Hz, 2H), 8,60 - 8,26 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,31 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 437,1; HPLC tR = 4,527 min.	D
PC-22		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,64 - 8,11 (m, 3H), 7,47 - 6,98 (m, 7H), 6,63 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,28 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 0,92 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 434,15; HPLC tR = 5,750 min.	A

ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-23		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 29,8, 4,6 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,17 - 6,91 (m, 4H), 6,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 1,9 Hz, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 420,15; HPLC tR = 6,453 min.	D
PC-24		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,100 (s, 1H), 8,858 (s, 1H), 8,535 (s, 1H), 8,429 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,256 (s, 1H), 7,498 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 7,133 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,835 (s, 1H), 5,237 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 437,1; HPLC tR = 4,778 min.	D
PC-25		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 7,06 (q, J = 9,2 Hz, 4H), 6,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,62 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 406,25; HPLC tR = 5,024 min.	B
PC-26		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,16 - 6,99 (m, 5H), 6,70 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 390,2; HPLC tR = 5,780 min.	B
PC-27		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 9,4, 5,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 4H), 6,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 391,3; HPLC tR = 3,846 min.	B
PC-28		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,20 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 435,15; HPLC tR = 4,567 min.	A
PC-29		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,05 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 449,2; HPLC tR = 5,091 min.	B

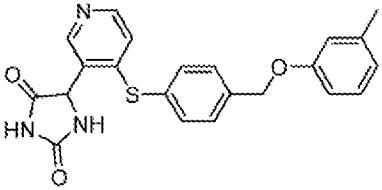
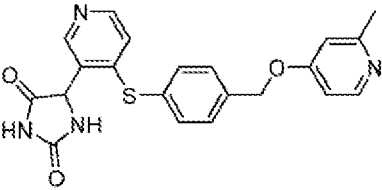
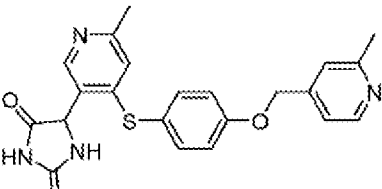
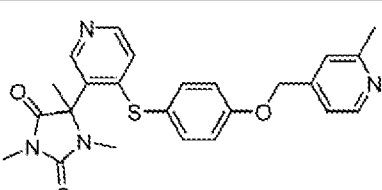
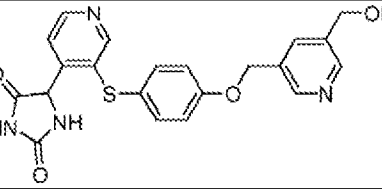
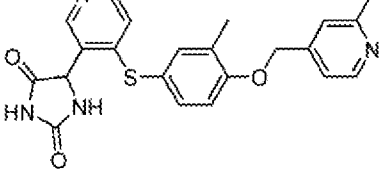
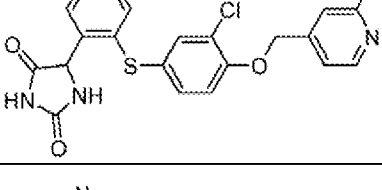
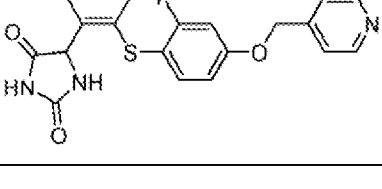
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-30		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 423,25; HPLC tR = 5,057 min.	B
PC-31		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (dd, J = 7,4, 6,7 Hz, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 437,2; HPLC tR = 5,204 min.	B
PC-32		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,23 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 451,25; HPLC tR = 5,365 min.	B
PC-33		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 465,25; HPLC tR = 5,690 min.	C
PC-34		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,96 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,31 - 8,27 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,26 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 436,15; HPLC tR = 4,312 min.	B
PC-35		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,37 (t, J = 22,6 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,04 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 409; HPLC tR = 4,665 min.	C

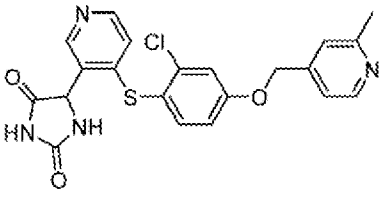
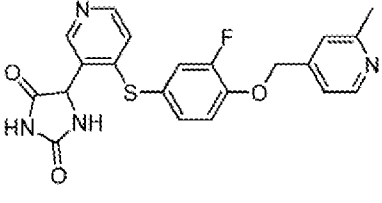
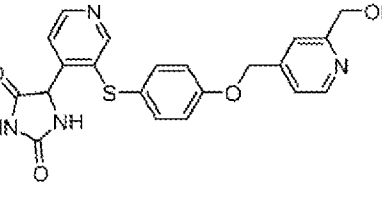
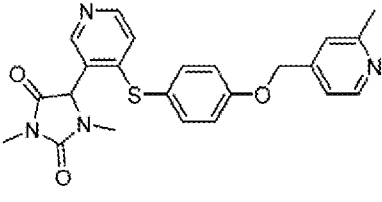
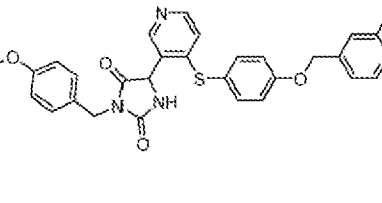
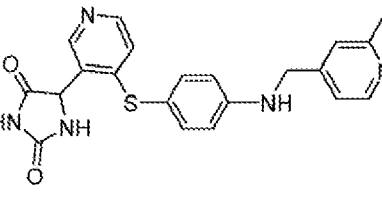
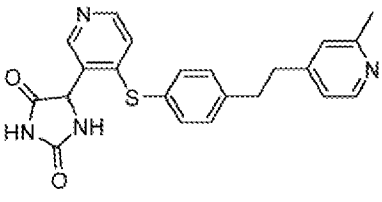
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-36		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 450,1; HPLC t _R = 4,221 min.	C
PC-37		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,21 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 435,1; HPLC t _R = 5,069 min.	C
PC-38		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 6,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 3H), 5,36 (s, 1H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 436,10; HPLC t _R = 4,842 min.	D
PC-39		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,58 - 5,55 (m, 1H), 5,25 - 5,20 (m, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 423,20; HPLC t _R = 1,472 min.	C
PC-40		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,70 (s, 2H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 423,10; HPLC t _R = 4,305 min.	A
PC-41		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 421,15; HPLC t _R = 4,384 min.	C
PC-42		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 421,10; HPLC t _R = 4,265 min.	B

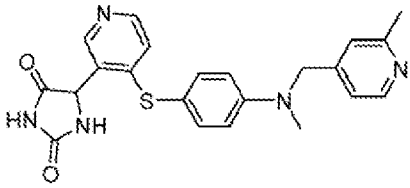
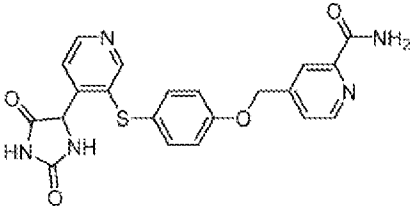
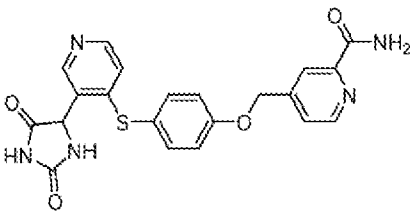
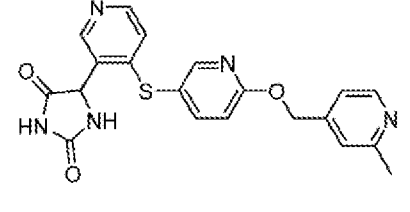
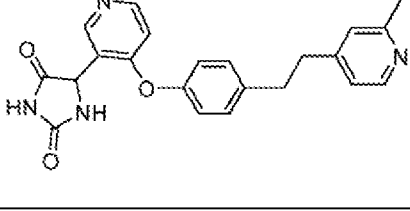
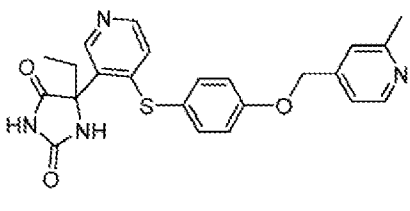
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-43		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 6H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 17,0, 9,6 Hz, 3H), 5,61 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 406,10; HPLC tR = 5,862 min.	D
PC-44		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,19 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 2,2 Hz, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 407,15; HPLC tR = 3,843 min.	B
PC-45		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 421,10; HPLC tR = 3,941 min.	B
PC-46		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 449,15; HPLC tR = 4,478 min.	D
PC-47		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,71 (m, 2H), 8,46 - 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,29 (s, 3H). m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 423,20; HPLC tR = 4,554 min.	D
PC-48		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 421,15; HPLC tR = 5,222 min.	A
PC-49		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 441,10; HPLC tR = 4,186 min.	B
PC-50		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 425,10; HPLC tR = 4,416 min.	A

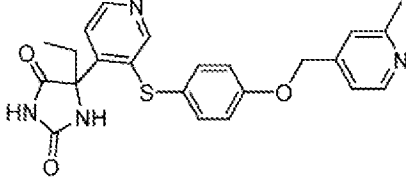
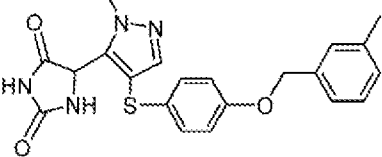
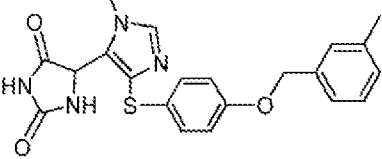
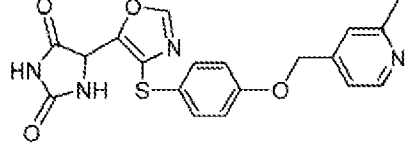
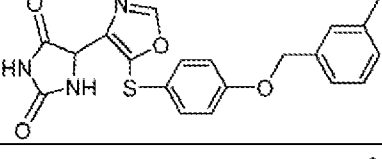
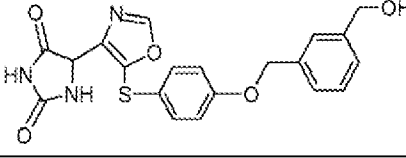
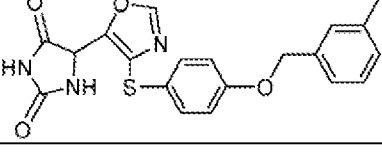
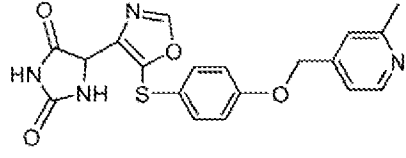
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-51		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 441,20; HPLC tR = 7,101 min.	A
PC-52		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,47 (s, 4H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 425,20; HPLC tR = 6,742 min.	B
PC-53		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,66 - 8,64 (m, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 8,02 - 8,01 (m, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 5,78 - 5,78 (m, 1H), 5,43 - 5,42 (m, 2H), 4,82 - 4,82 (m, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 423,05; HPLC tR = 4,514 min.	B
PC-54		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 435,10; HPLC tR = 4,199 min.	D
PC-55		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 11,8, 8,6 Hz, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 527,20; HPLC tR = 5,118 min.	C
PC-56		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,309 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,262 (s, 1H), 8,149 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,281-7,225 (m, 4H), 6,756 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,669 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,517 (s, 1H), 4,393 (s, 2H), 2,487 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 406,30, (M-H) ⁻ = 404,20; HPLC tR = 4,831 min.	B
PC-57		RMN ¹ H (400 MHz DMSO) δ: 10,997 (s, 1H), 8,369 (s, 2H), 8,281 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,399-7,326 (m, 4H), 7,082 (s, 1H), 7,017 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,665 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,486 (s, 1H), 2,917-2,846 (m, 4H), 2,378 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 405,25; HPLC tR = 3,645 min.	B

ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-58		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,577-8,545 (m, 2H), 8,319 (s, 1H), 7,741-7,686 (m, 2H), 7,393 (s, 2H), 7,100 (s, 1H), 6,873 (s, 2H), 5,703 (s, 1H), 4,923-4,868 (m, 2H), 3,232 (s, 3H), 2,752 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 420,25; HPLC tR = 3,637 min.	B
PC-59		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,607 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,376 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,247 (s, 1H), 8,173 (s, 1H), 7,837 (s, 1H), 7,604-7,596 (m, 1H), 7,430 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,398 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,058 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,772 (s, 1H), 5,447 (s, 1H), 5,237 (s, 2H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 436,25, (M-H) ⁻ = 434,20; HPLC tR = 4,762 min.	C
PC-60		RMN ¹ H (400 MHz DMSO) δ: 10,980 (s, 1H), 8,625 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,345 (s, 1H), 8,269 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,107 (s, 1H), 8,078 (s, 1H), 7,646 (s, 1H), 7,624 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,466 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,176 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,654 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,472 (s, 1H), 5,326 (s, 1H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 436,25, (M-H) ⁻ = 434,15; HPLC tR = 4,966 min.	B
PC-61		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,581 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,310 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,238 (s, 1H), 7,730 (s, 1H), 7,715 (s, 1H), 7,393 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,927 (s, 1H), 5,094 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,784 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 408,25, (M-H) ⁻ = 406,20; HPLC tR = 2,054 min.	C
PC-62		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,475 (s, 1H), 8,417 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,352 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,165 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,977 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,886 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,595 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,087 (s, 1H), 5,346 (s, 1H), 2,916-2,859 (m, 4H), 2,512 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 389,25; HPLC tR = 3,522 min.	C
PC-63		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9,146 (bs, 1H), 8,674 (s, 1H), 8,515 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,227 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,421 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,219 (s, 1H), 7,162 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,017 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,696 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,662 (s, 1H), 5,074 (s, 1H), 2,584 (s, 3H), 2,480-2,426 (m, 1H), 2,343-2,289 (m, 1H), 1,057 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 435, (M-H) ⁻ = 430; HPLC tR = 3,674 min.	A

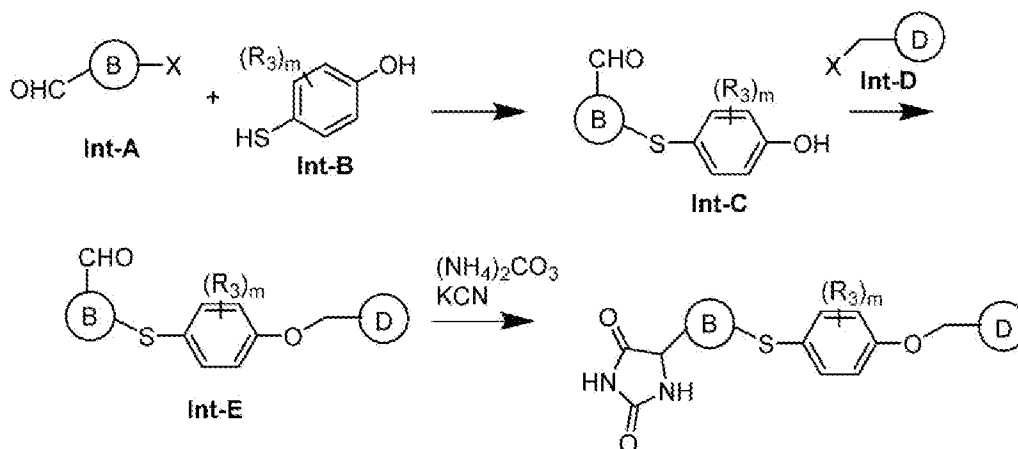
ES 2 984 594 T3

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
PC-64		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,753 (bs, 1H), 8,502 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,402 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,327 (s, 1H), 7,605 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,295 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,207 (s, 1H), 7,148 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,930 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,036 (s, 2H), 2,583 (s, 3H), 2,296-2,163 (m, 2H), 1,011 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 435,30, (M-H) ⁻ = 433,30; HPLC tR = 3,924 min.	A
OC-5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 13,2, 4,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,49 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); m/z (ESI+) (M-H) ⁻ = 407,15; HPLC tR = 7,094 min.	B
OC-6		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 409,1; HPLC tR = 8,891 min.	B
OC-7		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,51 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 397,25; HPLC tR = 4,881 min.	A
OC-8		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,683 (s, 1H), 7,509 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,288-7,193 (m, 6H), 5,076 (s, 1H), 5,018 (s, 2H), 1,563 (s, 3H); m/z (ESI+) 412,23 (M+Na) ⁺ ; HPLC tR: 5,234 min.	D
OC-9		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,684 (s, 1H), 7,534 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,438-7,348 (m, 4H), 6,997 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,085 (s, 2H), 4,800 (bs, 1H), 4,726-4,711 (m, 2H); m/z (ESI+) 418,19 (M+Na) ⁺ ; HPLC tR: 5,485 min.	D
OC-10		RMN ¹ H (300 MHz CDCl ₃) δ: 7,683 (s, 1H), 7,509 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,288-7,193 (m, 6H), 5,076 (s, 1H), 5,018 (s, 2H), 1,563 (s, 3H); m/z (ESI+) 412,23 (M+Na) ⁺ ; HPLC tR: 5,234 min.	B
OC-11		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,53 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 397,10; HPLC tR = 4,623 min.	D

ID compuesto	Estructura	Datos analíticos (LCMS, RMN, etc.)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
OC-12		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,337 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,491 (s, 1H), 7,402 (s, 1H), 7,287 (s, 1H), 7,224 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,136 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,854 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,601 (s, 1H), 5,401 (s, 1H), 5,043 (s, 2H), 3,867 (s, 3H), 2,501 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 410,20, (M-H) ⁻ = 408,20; HPLC tR = 4,468 min.	A
OC-13		RMN ¹ H (400 MHz DMSO) δ: 11,013 (s, 1H), 8,390 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,197 (s, 1H), 7,729 (s, 1H), 7,233 (s, 1H), 7,163 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,892 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,511 (s, 1H), 5,064 (s, 2H), 3,521 (s, 3H), 2,427 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 410,25, (M-H) ⁻ = 408,15; HPLC tR = 5,139 min.	A
OC-14		RMN ¹ H (400 MHz DMSO) δ: 10,699 (s, 1H), 8,395 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,127 (s, 1H), 7,851 (s, 1H), 7,238 (s, 1H), 7,187 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,950 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,160 (s, 1H), 5,077 (s, 2H), 3,423 (s, 3H), 2,428 (s, 3H); m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 410,20; HPLC tR = 4,608 min.	B

Los compuestos de la solicitud se pueden preparar mediante un número variado de procedimientos como se describe en general a continuación y se ilustra más específicamente por los ejemplos ilustrativos, que siguen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de la solicitud pueden prepararse de acuerdo con uno cualquiera de los Esquemas Generales 1 a 9. En particular, los compuestos en los que X es S, Y es O y Z es CH₂ se pueden preparar como se muestra en los Esquemas Generales 1-4 y 9; los compuestos en los que cada uno de X e Y es O y Z es CH₂ se pueden preparar como se muestra en el Esquema General 5; los compuestos en los que X es S, Y es CH₂ y Z es O se pueden preparar como se muestra en el Esquema General 6; los compuestos en los que X es S, Y es NH y Z es CH₂ se pueden preparar como se muestra en el Esquema General 7; y los compuestos en los que X es S y cada uno de Y y Z es CH₂ se pueden preparar como se muestra en el Esquema General 8.

Esquema general 1¹

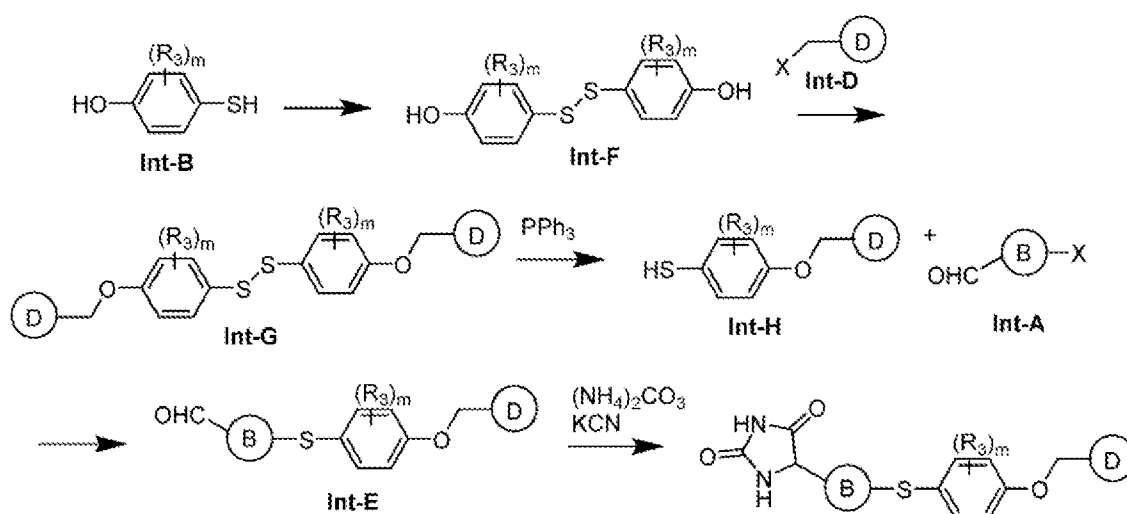


¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃

Se prepara una solución de Int-A e Int-B en un disolvente orgánico y se añade hidróxido de sodio a la solución

para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita durante la noche, luego se mezcla con agua y un disolvente orgánico y se extrae. La capa orgánica se seca y se evapora con alto vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna hasta Int-C. Luego se mezcla Int-C con Int-D y carbonato de potasio en un disolvente orgánico y la reacción se controla por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez que se confirma la formación de Int-E por TLC, se extrae la mezcla de reacción y la capa orgánica se seca y se evapora con alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna para obtener Int-E. Int-E después se hace reaccionar con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

Esquema general 2¹



15

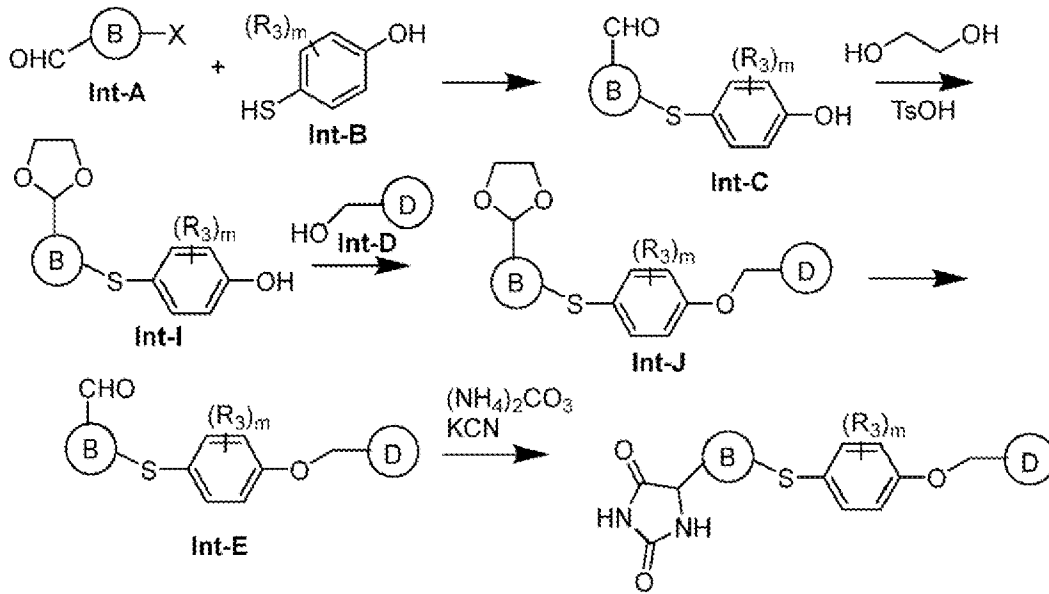
¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R_3 se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$

20

Una mezcla de Int-B en DMSO se agita durante la noche con calentamiento en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se diluye con agua y se extrae. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra para dar Int-F. Una mezcla de Int-F, Int-D y carbonato de potasio se agita con calentamiento en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluye con agua y se extrae. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en columna para dar Int-G. Se añaden trifetilfosfina, bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) y ácido clorhídrico diluido a Int-G en un disolvente orgánico para formar una mezcla que se agita a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-H. Se hace reaccionar Int-H con Int-A y carbonato potásico y la mezcla se agita durante la noche calentando en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentra al vacío y se purifica por prep-TLC para dar Int-E. Int-E después se hace reaccionar con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

35

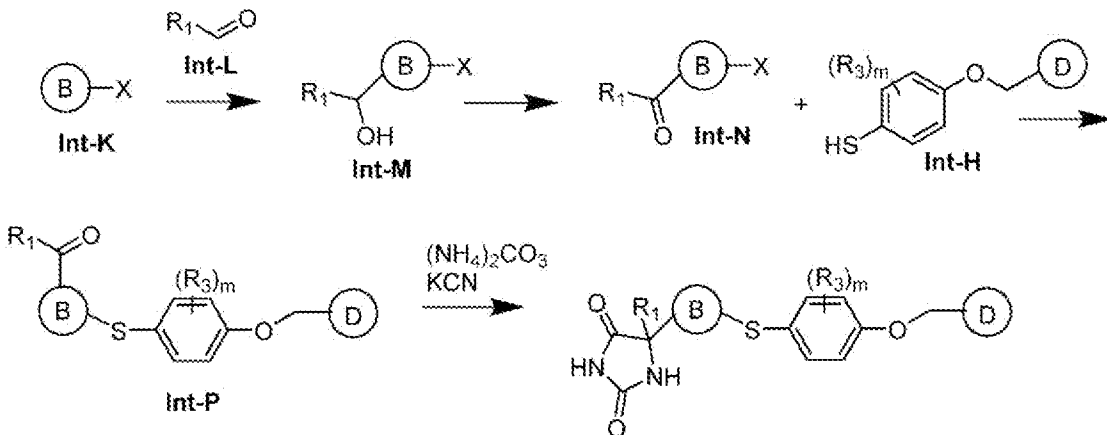
Esquema general 3¹



1X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃

Se prepara una solución de Int-A e Int-B en un disolvente orgánico y se añade hidróxido de sodio a la solución para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita durante la noche, luego se mezcla con agua y un disolvente orgánico y se extrae. La capa orgánica se seca y se evapora con alto vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-C. Se añaden etano-1,2-diol y TsOH a una mezcla de Int-C en disolvente orgánico y la mezcla se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-I. Int-I se hace reaccionar con Int-D, trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) a temperatura ambiente con agitación. La reacción se inactiva con agua y se extrae. La capa orgánica se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-J. Una mezcla de Int-J en ácido se agita con calentamiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Al residuo se le añade bicarbonato de sodio saturado y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca y se concentra a presión reducida para dar Int-E. Int-E después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

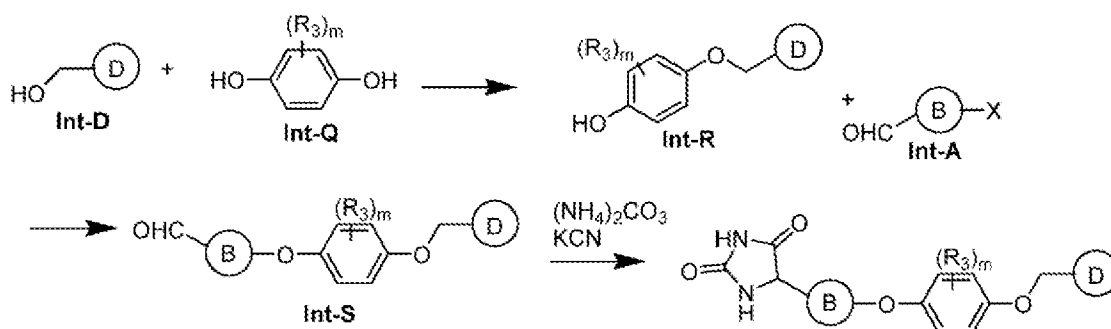
Esquema general 4¹



1X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -

CH₃

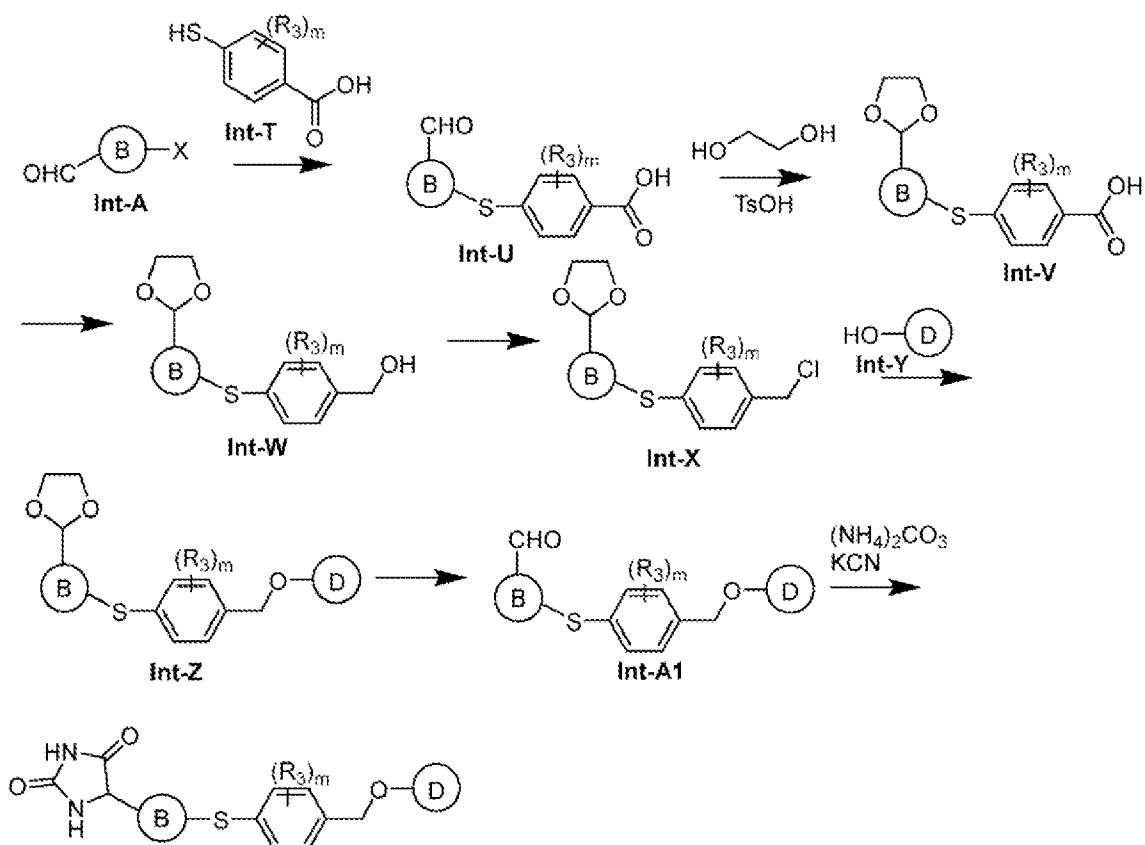
Se añade LDA a una mezcla de Int-K a -78°C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agita durante 1 hora. Después, se añade gota a gota Int-L y la mezcla se agita durante 1 hora. La reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca, se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-M. Int-M se oxida para dar Int-N. Se añade Pd(dba)₂ a una mezcla de Int-N, Int-H (preparada como se ha descrito anteriormente en el Esquema General 2), DPPF y DIEA. La mezcla se agita con calentamiento, luego se filtra y se extrae. La fase orgánica se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para proporcionar Int-P. Int-P después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

15 Esquema general 5¹

¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃

A una solución de Int-D en disolvente orgánico, se añaden Int-Q, trifenilfosfina y DEAD a 0°. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita. Después la mezcla se inactiva con agua y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca, se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-R. A una solución de Int-R en disolvente orgánico, se añaden Int-A y carbonato de potasio. La mezcla se agita con calentamiento y después se añade ácido clorhídrico para ajustar el pH a 6-7. La mezcla se extrae y la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-S. Int-S después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

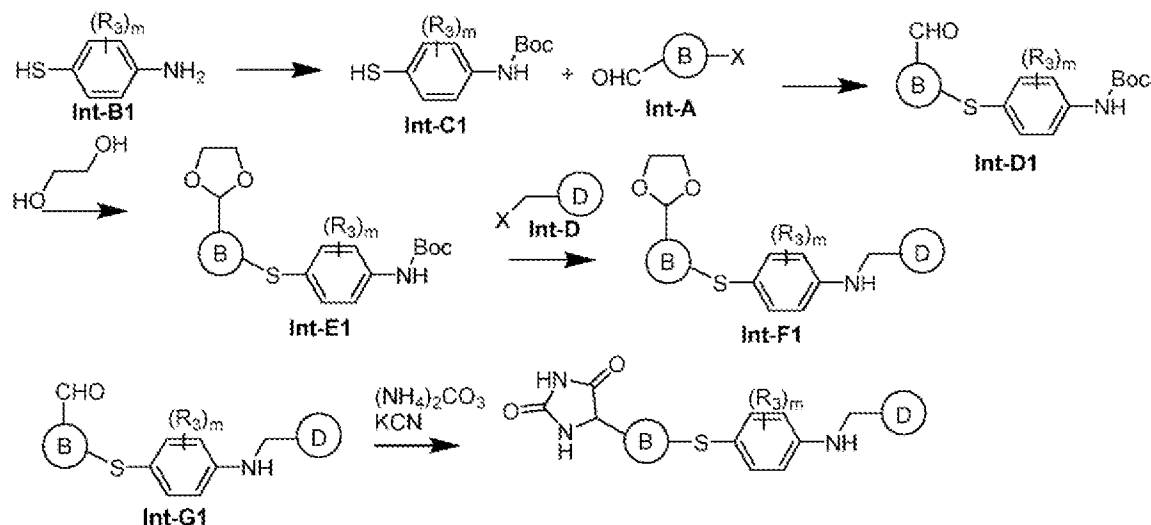
35

Esquema general 6¹

¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃

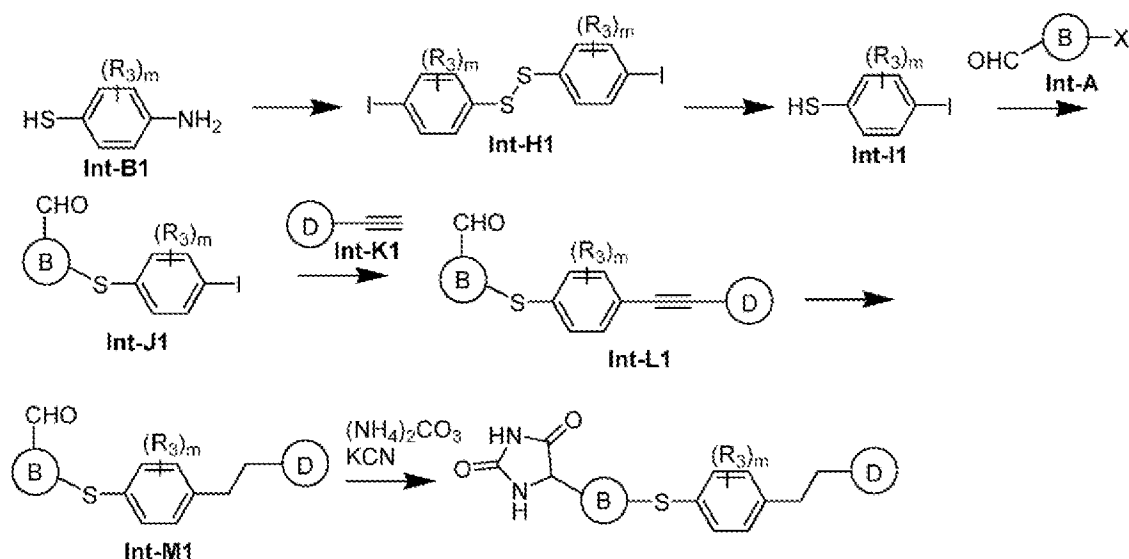
A una solución de Int-A en disolvente orgánico, se añaden Int-T y carbonato de potasio a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente y después de que el análisis por TLC de la mezcla muestre la conversión al producto deseado, la mezcla se diluye con agua, se extrae y la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-U. Se añade TsOH a una solución de Int-U en disolvente orgánico. Después de varios minutos de agitación, se añade gota a gota una solución de etano-1,2-diol en disolvente orgánico. La mezcla se agita con calentamiento y después se vierte sobre solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae. La fase orgánica se seca, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-V. Int-V se reduce con LAH y la reacción se inactiva, se extrae y la capa orgánica se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna para dar Int-Y. Se añade SOCl₂ a una mezcla de Int-Y en disolvente orgánico a 0 °C. Después de agitar durante varias horas, se ajusta el pH a pH 7 y se extrae la mezcla. La capa orgánica se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-X. Int-X se hace reaccionar con Int-Y y carbonato de potasio a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluye con agua y se extrae y la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para proporcionar Int-Z. Una mezcla de Int-Z en ácido se agita con calentamiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Al residuo se le añade bicarbonato de sodio saturado y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca y se concentra a presión reducida para dar Int-A1. Int-A1 después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

Esquema general 7¹



¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃. Se añaden trietilamina y DMAP a una solución de Int-B1 y BOC₂O en disolvente orgánico y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La mezcla se inactiva, se extrae y la fase orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-C1. Int-C1 se hace reaccionar con Int-A y carbonato de potasio a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae y la fase orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-D1. Se añade TsOH a una solución agitada de Int-D1 en disolvente orgánico. Después de varios minutos de agitación, se añade gota a gota una solución de etano-1,2-diol en disolvente orgánico. La mezcla se agita con calentamiento y después se vierte sobre solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae. La fase orgánica se seca, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-E1. Se añade hidruro de sodio a una solución de Int-E1 e Int-D. La mezcla se diluye con agua y se extrae y la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para proporcionar Int-F1. Una mezcla de Int-F1 en ácido se agita con calentamiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Al residuo se le añade bicarbonato de sodio saturado y se extrae. La capa orgánica se lava, se seca y se concentra a presión reducida para dar Int-G1. Int-G1 después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

25 Esquema general 8¹



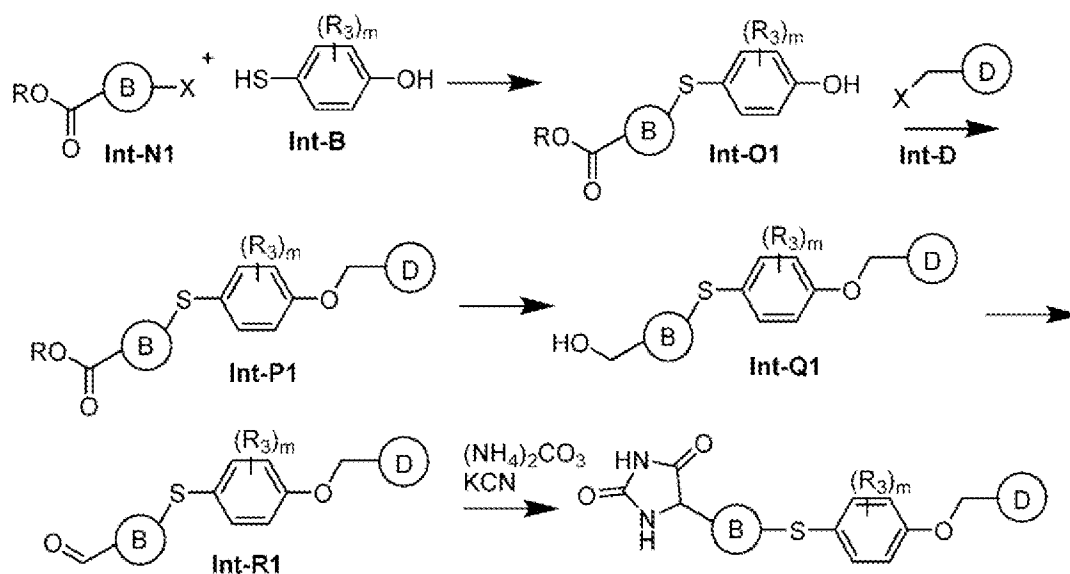
¹X es halógeno; el anillo D es fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃

5

Se añaden sucesivamente ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H₂SO₄) y NaNO₂ a una solución de Int-B1 a 0 °C y la mezcla se agita. Después, se añade urea. Después de agitar durante varios minutos, se añade gota a gota una solución de KI en agua y la mezcla se agita a 0°C. La mezcla se extrae, la capa orgánica se seca y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-H1. Se agita una mezcla de Int-H1 en alcohol a temperatura ambiente durante varias horas, después la mezcla se concentra a presión reducida, se extrae y se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-I1. Se añaden Int-A y carbonato de potasio a una solución de Int-I1 y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después se añade agua y se extrae la mezcla. La capa orgánica se seca y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna para obtener Int-J1. A una solución de Int-J1 e Int-K1 en trietilamina se le añade un complejo de paladio adecuado para reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio y CuI en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente y después se inactiva con solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrae y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra a presión reducida para dar Int-L1. Se añade Pd/C a una solución de Int-L1 en alcohol y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentra para dar Int-M1. Int-M1 después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos de acuerdo con las realizaciones de la solicitud.

Esquema general 9¹

25



¹X es halógeno; el anillo D fenilo o piridinilo; R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno alquilo y halógeno; m es un número entero de 1 a 4; el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno de piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃; R es alquilo

30

A una solución de Int-N1, se añaden hidróxido de sodio e Int-B y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se extrae, la capa orgánica se seca, y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar Int-O1. A una solución de Int-O1, se añaden carbonato de potasio e Int-D y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La mezcla se extrae, la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-P1. A una solución de Int-P1 en disolvente anhidro se le añade DIBAL-H a 0 °C. La mezcla se inactiva, se extrae y la capa orgánica se lava, se seca, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar Int-Q1. Int-Q1 se oxida para dar Int-R1. Int-R1 después se hace reaccionar con (NH₄)₂CO₃ y cianuro de potasio (KCN) en alcohol acuoso durante una 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 por cromatografía en columna para obtener compuestos según realizaciones de la solicitud.

35

40

Los átomos de nitrógeno del resto hidantoina de los compuestos de la solicitud se pueden alquilar haciendo

45

reaccionar los compuestos preparados de acuerdo con uno cualquiera de los Esquemas Generales anteriores con hidruro de sodio y yoduro de alquilo (p. ej., CH_3I). Los compuestos en los que uno de X, Y y Z es S(O) o SO_2 se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos preparados de acuerdo con uno cualquiera de los Esquemas Generales anteriores con m-CPBA.

5

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la solicitud se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

10

Composiciones

15 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 del mismo.

20 Las composiciones de la solicitud también pueden comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable no es tóxico y no debe interferir con la eficacia del ingrediente activo. Los vehículos 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 vehículo u otro material puede depender de la vía de administración, p. ej., vías 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 de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Para mezclas de aerosoles/inhalantes nasales, la solución/suspensión acuosa puede comprender agua, glicoles, aceites, emolientes, estabilizantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromáticos, saborizantes y similares como vehículos y aditivos adecuados.

20

25

30

35 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, pero no limitado a, administración oral (enteral) e inyecciones parenterales. Las inyecciones parenterales incluyen inyección o infusión intravenosa, inyección subcutánea, inyección intradérmica e inyección intramuscular. Las composiciones de la solicitud también se pueden formular para otras vías de administración que incluyen la transmucosa, 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.

40

En realizaciones particulares, las composiciones se formulan para administración oral.

45 Otro aspecto más de 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 farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica en vista de la presente descripción, y un experto en la técnica estará familiarizado con dichas técnicas usadas para preparar composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, una composición farmacéutica según la solicitud se puede preparar mezclando un compuesto de la solicitud con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables según técnicas de composición farmacéutica convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

50

55 Métodos de uso

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

60

65 Las metaloproteinasas de 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 matriz extracelular durante la organogénesis, crecimiento y renovación de tejidos 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 son capaces de degradar proteínas de la matriz extracelular, pero también pueden procesar varias moléculas bioactivas y se sabe que están implicadas, p. ej., en la escisión de receptores de la

superficie celular, liberación de ligandos apoptóticos y la inactivación de quimiocinas/citocinas. También se cree que las MMP desempeñan un papel importante en comportamientos celulares tales como proliferación celular, migración (adhesión/dispersión), diferenciación, angiogénesis, apoptosis y defensa del hospedante. 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, pero no se limitan a, MMP-1 (colagenasa intersticial), MMP-2 (gelatinasa-A), MMP-3 (estromelisina 1), MMP-7 (matrilisina), MMP-8 (colagenasa de neutrófilos), MMP-9 (gelatinasa-B), MMP-10 (estromelisina 2), MMP-11 (estromelisina 3), MMP-12 (elastasa de macrófagos), MMP-13 (colagenasa 3), MMP-14 (MT1-MMP), etc.

En una realización preferida, los compuestos de la solicitud son capaces de inhibir la elastasa de macrófagos (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 son capaces de 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.

Según realizaciones de la solicitud, un compuesto que es selectivo para MMP-12 inhibe la actividad de MMP-12 en 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 en 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. Según 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 un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o una composición farmacéutica de la solicitud.

Como se usa en el presente documento, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" pretenden referirse 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 "trata", "tratar" y "tratamiento" también pueden referirse a producir regresión, prevenir la progresión, o al menos ralentizar la progresión de una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, "trata", "tratar" 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, "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a la prevención de la recurrencia de una enfermedad mediada por MMP-12. En una realización particular, "trata", "tratar" 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, "trata", "tratar" 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 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 trastorno que se está tratando. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de una variedad de factores, tales como el estado física del sujeto, edad, peso, salud, etc.; y la enfermedad particular a tratar. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente efectiva en vista de la presente descripción.

En realizaciones particulares de la solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de una composición o 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, pero no se limitan a, 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 (IBD), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome de Alport, y nefritis.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de la solicitud son para ilustrar mejor la naturaleza de la solicitud.

Métodos de síntesis

A menos que se indique lo contrario, las abreviaturas para reactivos químicos y condiciones de síntesis tienen

su significado ordinario conocido en la técnica como sigue:

"LDA" se refiere a diisopropilamida de litio;

5 "EA" se refiere a acetato de etilo;

"PE" se refiere a éter de petróleo;

"t.a." y "TA" se refieren a temperatura ambiente;

10

"THF" se refiere a tetrahidrofurano;

"DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo;

15

"TBAB" se refiere a bromuro de tetrabutilamonio;

"DCM" se refiere a diclorometano;

"HOBT" se refiere a hidroxibenzotriazol;

20

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

"TLC" se refiere a cromatografía en capa fina;

25

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

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

"Hex" se refiere a hexanos;

30

"DMF" se refiere a dimetilformamida;

"h" se refiere a horas;

35

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

"DMAP" se refiere a 4-dimetilaminopiridina;

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

40

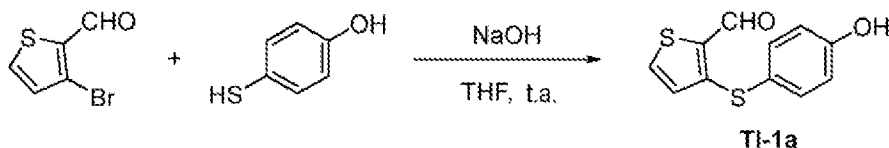
"DHP" se refiere a dihidropirano;

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

45

"DIEA" se refiere a diisopropiletilamina.

Preparación del compuesto intermedio clave TI-1 para la síntesis de los compuestos TC-1, TC-2, TC-3, TC-4, TC-5, TC-6, TC-7 y TC-8.

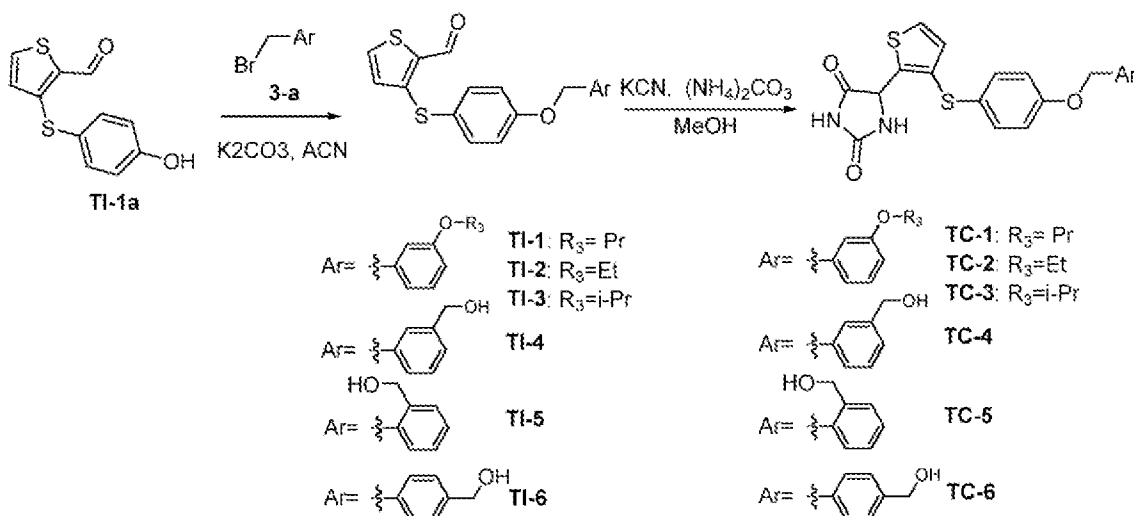


50

A una solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (10 g, 52,5 mmol) y 4-mercaptofenol (6,3 g, 50 mmol) en THF (255 mL) se añadió NaOH (0,06 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Al residuo se le añadió agua y EA y se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron con alto vacío para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM/MeOH (DCM/MeOH = 1:50) para dar TI-1a como un sólido amarillo claro (9,2 g, 75%).

55

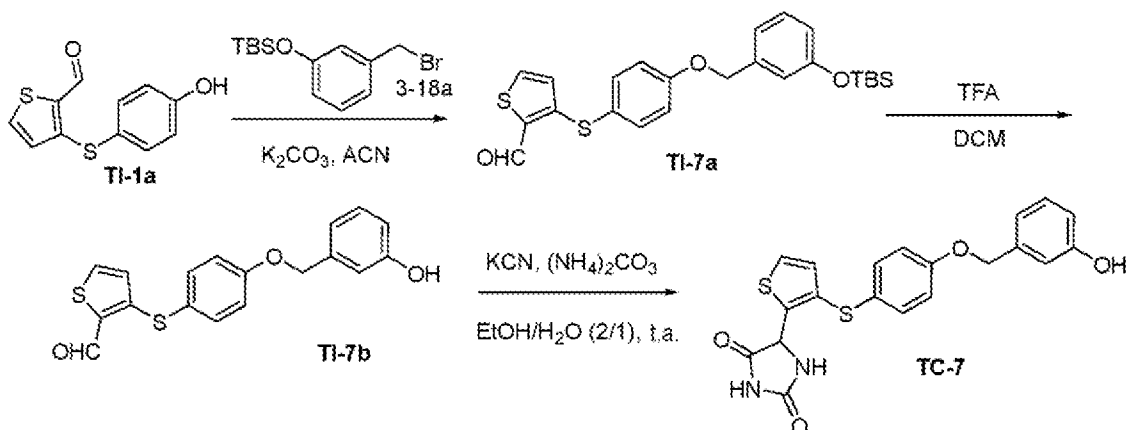
Síntesis de los compuestos TC-1, TC-2, TC-3, TC-4, TC-5 y TC-6:



Una solución de 3-a (0,2 g, 1,65 mmol), TI-1a (0,40 g, 1,7 mmol), y K_2CO_3 (0,7 g) en ACN se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se controló por TLC (EA/Hex = 2/7), para determinar cuándo había desaparecido la mancha de bromuro de bencilo. A la mezcla de reacción se le añadió EA y agua, y se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 . El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hexano (EA/Hexano = 1:3) para dar el compuesto intermedio TI-1 como un sólido amarillo claro (0,41 g, 55%). Los compuestos intermedios TI-2, TI-3, TI-4, TI-5 y TI-6 se sintetizaron de acuerdo con el mismo procedimiento excepto que el material de partida 3-12 se reemplazó por 3-14, 3-15, 3-16 o 3-17, según corresponda.

A una solución de TI-1 (0,42 g, 1,18 mmol) en EtOH/ H_2O (10 mL/5 mL) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,71 g, 17,8 mmol) y KCN (0,15 g, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La solución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió agua a la mezcla y después se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hexano (EA/Hexano = 1:1) para dar TC-1 como un sólido amarillo claro (0,28 g, 38%). Los compuestos TI-2, TI-3, TI-4, TI-5 y TI-6 se sintetizaron usando el mismo procedimiento excepto que el compuesto intermedio TI-1 se reemplazó por los compuestos intermedios TI-2, TI-3, TI-4, TI-5 o TI-6, según corresponda.

Preparación del compuesto TC-7:



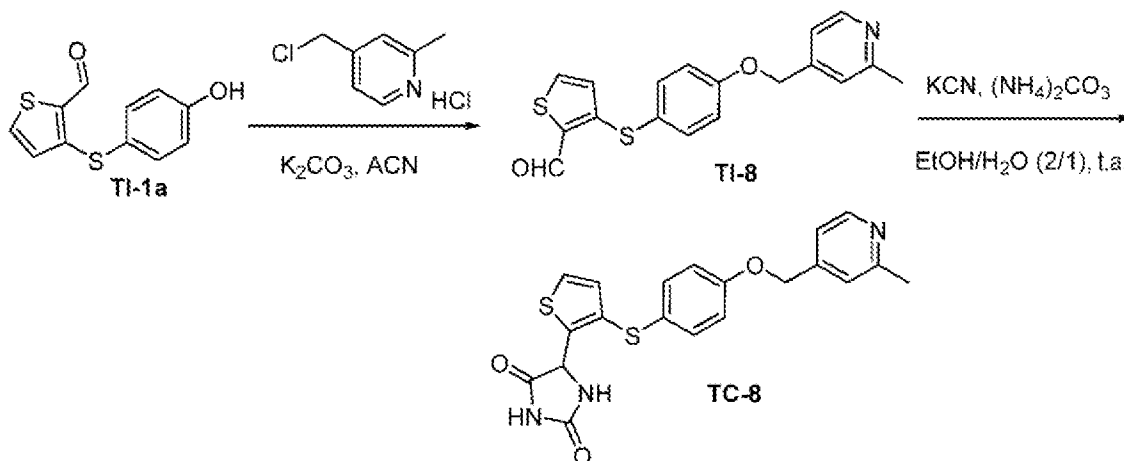
Una solución de 3-18a (0,23 g, 0,76 mmol), TI-1a (0,15 g, 0,64 mmol) y K_2CO_3 (0,35 g, 2,56 mmol) en ACN (4 mL) se agitó a t.a. durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EA, y se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se evaporaron con alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:10 a 1:4) para dar TI-7a como un sólido amarillo (0,17 g, 50%).

A una solución de TI-7a (1,03 g) en DCM (25 mL) se le añadió TFA (1 mL) gota a gota a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se eliminaron el disolvente y el TFA para obtener un aceite marrón. Al aceite marrón se le añadió NaHCO_3 y MeOH. Luego se eliminó nuevamente el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:4) para dar TI-7b como un sólido blanco (0,14

g).

A una solución de TI-1b (0,14 g, 0,41 mmol) en EtOH/H₂O (5 mL/2,5 mL) se añadió (NH₄)₂CO₃ (0,24 g, 2,46 mmol) y KCN (32 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La solución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió agua y EA a la mezcla y después se extrajo con EA dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron con alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM/MeOH (DCM/MeOH = 20:1) para dar TC-7 como un compuesto oleoso (51 mg).

10 Preparación del compuesto TC-8:

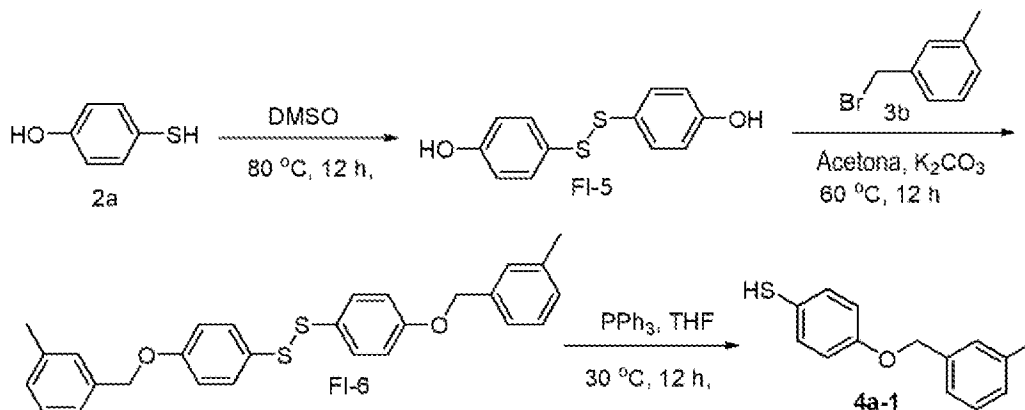


Una solución de TI-1a (0,9 g, 3,81 mmol, 1 eq), 4-clorometil-2-metilpiridina (mg, 1,19 mmol, 1 eq), y K₂CO₃ (1,58 g, 3 eq) en 70 mL de ACN se agitó y se calentó a 50 °C. La mezcla se controló por TLC. El disolvente se eliminó mediante rotavapor. Al residuo se le añadió EA y agua, y la capa de agua se inactivó con EA dos veces. El producto bruto se purificó con gel de sílice (DCM/EA = 1/4) para dar TI-8 como un sólido amarillo pálido (1,02 g, 76%).

A una solución de TI-8 (200 mg, 0,4 mmol, 1 eq), se añadieron KCN (0,057 mg, 1,5 eq) y carbonato amónico (0,844 g, 15 eq) en 10 mL de EtOH/agua D.I. (2/1) a la mezcla. La mezcla se controló por TLC. El disolvente se eliminó mediante rotavapor. Al residuo se le añadió EA y agua, y la capa de agua se inactivó con EA dos veces. El producto bruto se purificó en gel de sílice (DCM/MeOH = 30/2) para dar TC-8 como un sólido amarillo (45 mg, 18%).

25

Esquema general: 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 atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se diluyó con H₂O (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto FI-5 (67 g, 99%).

35

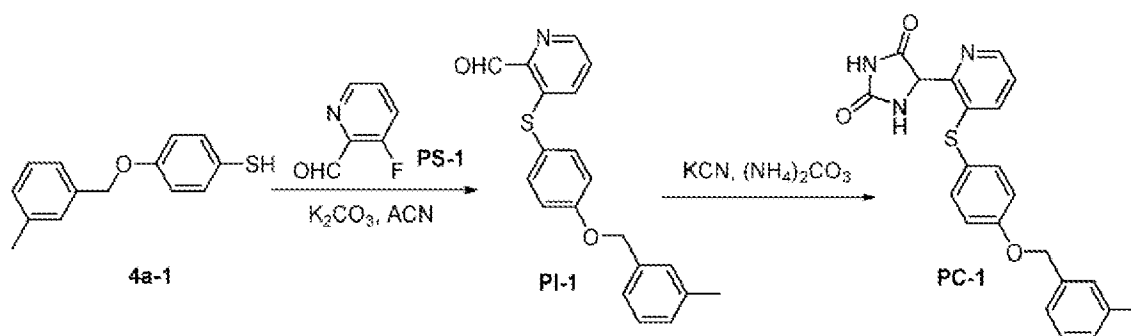
Síntesis del compuesto intermedio FI-6:

Una mezcla del compuesto FI-5 (5 g, 19,97 mmol, 1,0 eq), el compuesto 3b (7,39 g, 39,95 mmol, 2 eq) y K_2CO_3 (11,04 g, 79,89 mmol, 4,0 eq) en acetona (100 mL) se agitó a 60 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se diluyó con H_2O (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un 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 añadieron PPh_3 (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 t.a. durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto 4a-1 (6,6 g, 56%).

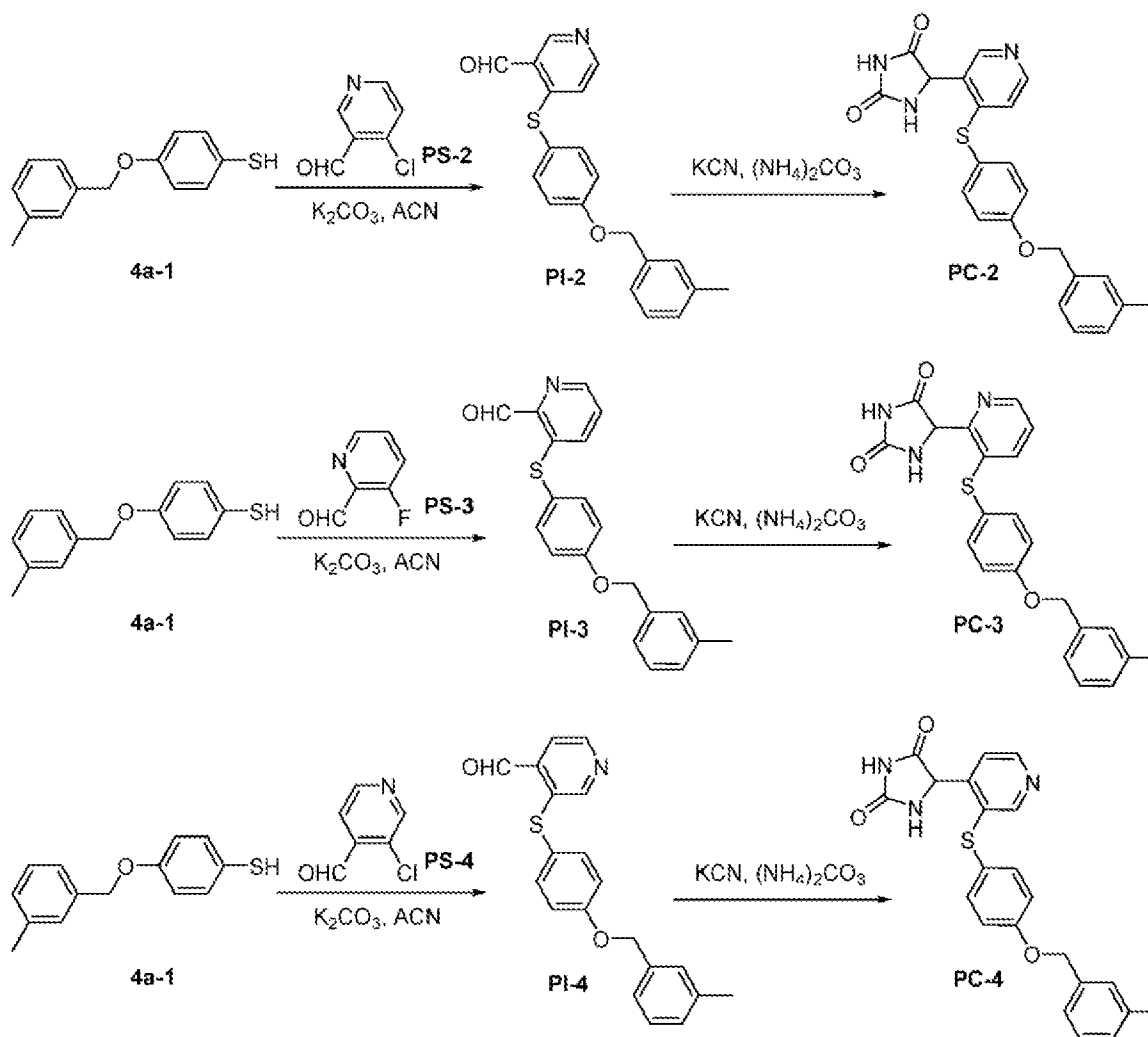
Preparación del Compuesto PC-1:



20 A una mezcla del compuesto 4a-1 (0,5 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) en ACN (15 mL) se añadió el compuesto 2-cloronicotinaldehído (0,307 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (0,906 g, 6,52 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PI-1 (500 mg, 69%).

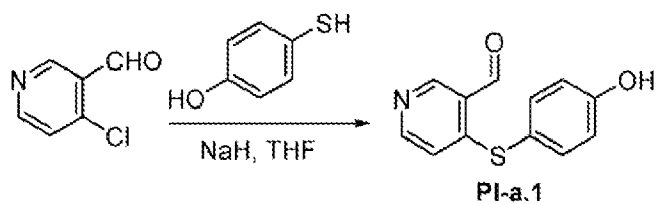
25 A una mezcla del compuesto PI-1 (450 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq) en MeOH (30 mL) se añadió KCN (174 mg, 2,68 mmol, 2,0 eq) y $(NH_4)_2CO_3$ (516 mg, 5,3 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-1 (44 mg, 10%).

30 Preparación de compuestos PC-2, PC-3 y PC-4:



Los compuestos PC-2, PC-3 y PC-4 se sintetizaron usando el mismo procedimiento que la síntesis de PC-1 excepto que el material de partida 2-cloronicotinaldehído PS-1 se reemplazó por 4-cloronicotinaldehído PS-2, 3-fluoropicolinaldehído PS-3, o 3-cloroisonicotinaldehído PS-4, según corresponda.

Preparación del compuesto intermedio clave PI-a.1

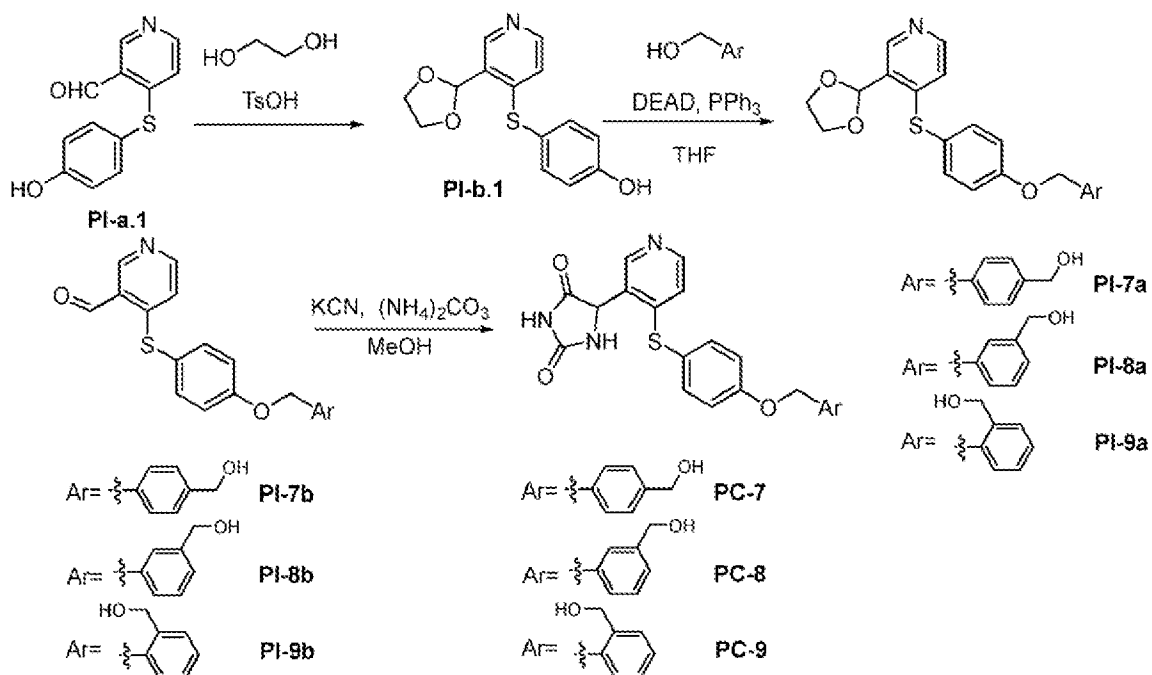


10

A una mezcla de 4-cloronicotinaldehído (2,2 g, 15,54 mmol, 1,0 eq) y 4-mercaptofenol (2,94 g, 23,31 mmol, 1,5 eq) en THF (20 mL) se añadió NaH (1,24 g, 31,08 mmol, 2,0 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se concentró hasta la mitad del disolvente y después se añadió HCl 2,0 N para ajustar a pH=6, y se filtró para dar el compuesto PI-a.1 (950 mg, 26%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Preparación de compuestos PC-7, PC-8 y PC-9:



5 A una mezcla del compuesto PI-a.1 (3,0 g, 12,99 mmol, 1,0 eq) en tolueno (100 mL) se le añadieron sucesivamente etano-1,2-diol (1,6 g, 260 mmol, 20 eq) y TsOH (0,112 g, 0,65 mmol, 0,05 eq). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto PI-b.1 (2,9 g, 82%).

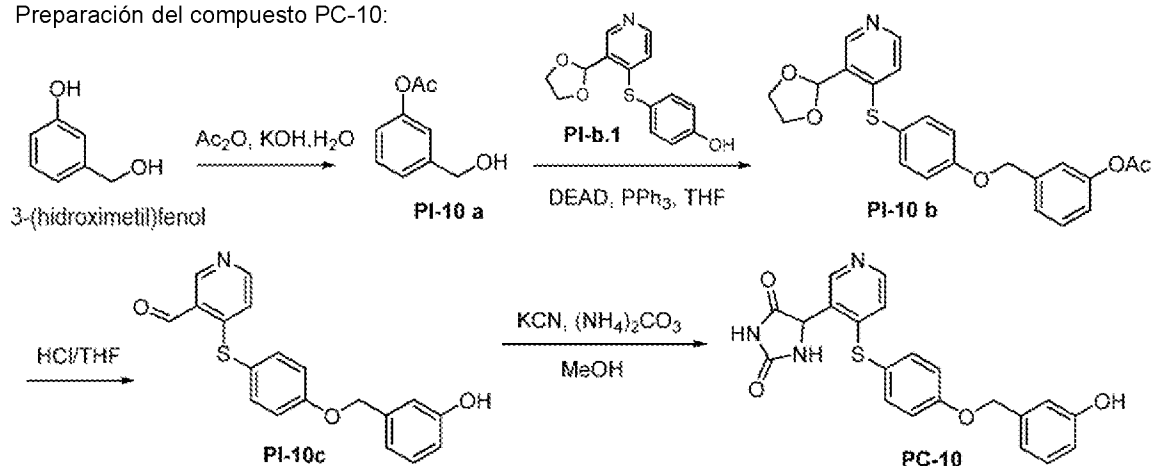
10 A una solución del compuesto PI-b.1 (200 mg, 0,727 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) se añadieron sucesivamente 1,4-fenilendimetanol (50 mg, 3,64 mmol, 5,0 eq), PPh₃ (381 mg, 1,454 mmol, 2,0 eq) y DEAD (253 mg, 1,454 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-7a (200 mg, 70%).

15 Una mezcla del compuesto PI-7a (140 mg, 0,354 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 3 mL/3 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 para dar el compuesto PI-7b (130 mg, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una mezcla del compuesto PI-7b (150 mg, 0,427 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió KCN (55 mg, 0,854 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (164 mg, 1,71 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-7 (38 mg, 21%) como un sólido blanco.

30 Los compuestos PC-8 y PC-9 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento excepto que el 1,4-fenilendimetanol se reemplazó por 1,3-fenilendimetanol o 1,2-fenilendimetanol, según corresponda.

Preparación del compuesto PC-10:



5 Una mezcla de 3-(hidroximetil)fenol (180 mL, 1,9 mol, 4,0 eq) en Ac_2O (360 mL, 9,54 mol, 21,2 eq) se agitó a 60 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió KOH (42,3 g, 0,45 mol, 1,0 eq). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de extraer la mezcla con EA (3 x 150 mL) y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 100 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto PI-10a (60 g, 26%).

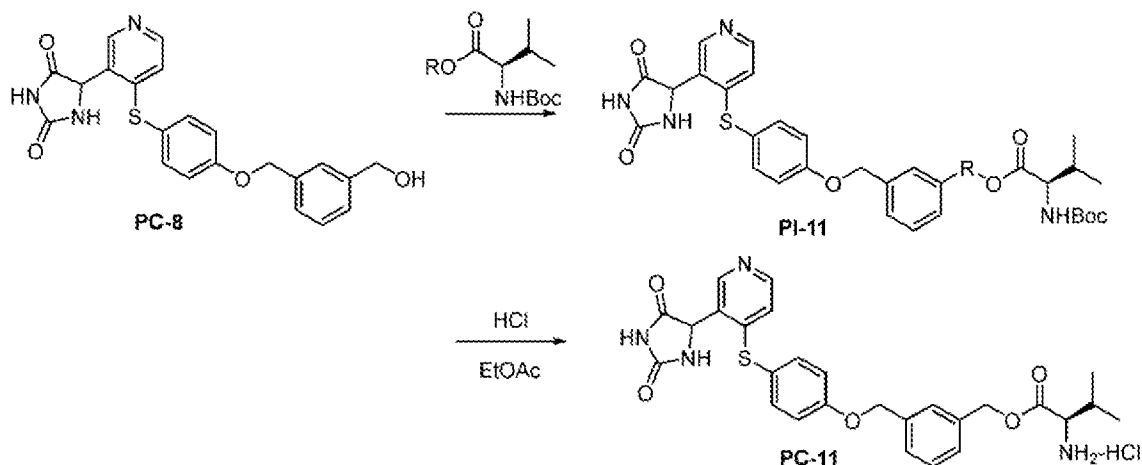
10 A una solución del compuesto PI-b.1 (300 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) se añadieron sucesivamente el compuesto PI-10a (905 mg, 5,45 mmol, 5,0 eq), PPh_3 (572 mg, 2,18 mmol, 2,0 eq) y DEAD (380 mg, 2,18 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-10b (200 mg, 44%).

15 Una mezcla del compuesto PI-10b (200 mg, 0,473 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 3 mL/3 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 para dar el compuesto PI-10c (150 mg, 91%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Una mezcla del compuesto PI-10c (150 mg, 0,427 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió KCN (55 mg, 0,854 mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (164 mg, 1,71 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-10 (55 mg, 30%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto PC-11:

30



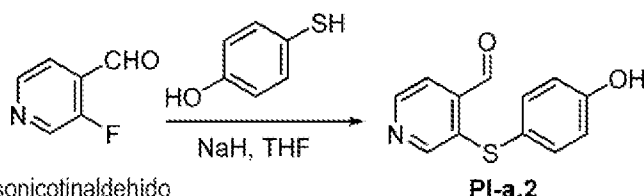
A una solución del compuesto PC-8 (1,0 g, 2,37 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL) se añadieron sucesivamente (terc-butoxicarbonyl)-D-valina (1,02 g, 2,61 mol, 1,1 eq), EDCI (0,53 g, 2,84 mol, 1,2 eq) y DMAP (0,056 g, 0,47

mol, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH, 10:1) para dar el compuesto PI-11 (496 mg, 35%) como un sólido amarillo.

- 5 A una solución del compuesto PI-11 (0,5 g, 0,8 mmol, 1,0 eq) en EA (20 mL) se añadió HCl (4,5 M en EA, 20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar PC-11 (430 mg, 96%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto intermedio clave PI-a.2.

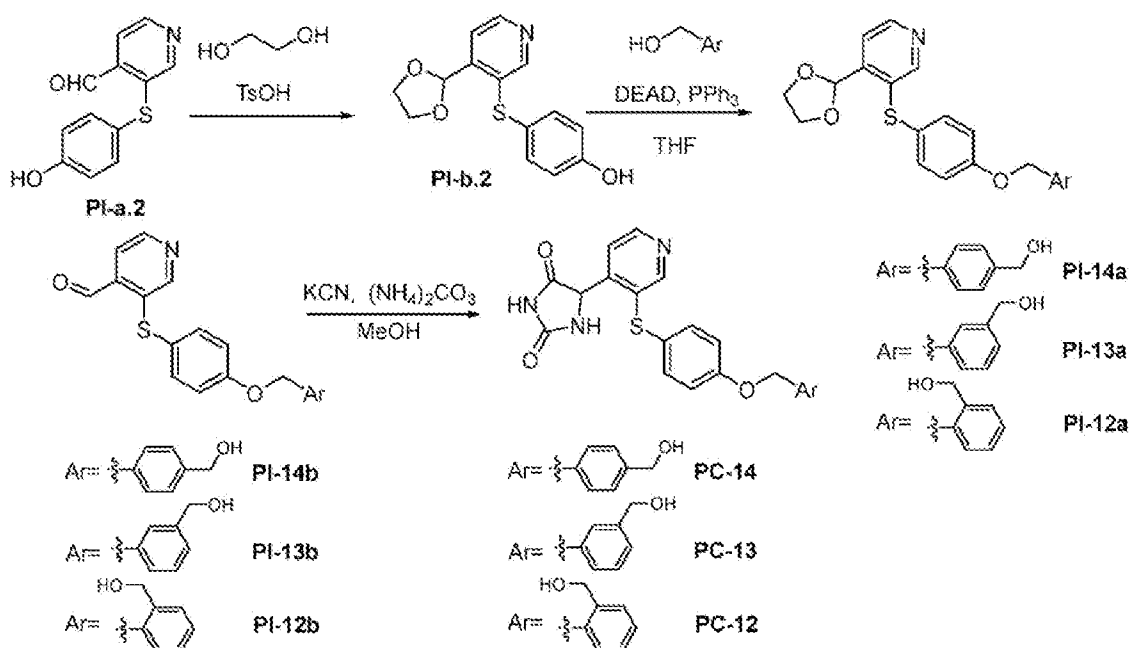
10



A una mezcla de 3-fluoroisonicotinaldehído (2,9 g, 23,2 mmol, 1,0 eq) en DMF (150 mL) se añadieron sucesivamente 4-mercaptofenol (5,85 g, 46,4 mmol, 2,0 eq) y K_2CO_3 (12,8 g, 92,8 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió HCl 3 M para ajustar a pH= 6 a 7. La mezcla se extrajo con EA y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-a.2 (1,6 g, 30%).

15

- 20 Preparación de los compuestos PC-12, PC-13 y PC-14:



- 25 A una mezcla del compuesto PI-a.2 (2,3 g, 9,96 mmol, 1,0 eq) en tolueno (100 mL) se añadieron sucesivamente etano-1,2-diol (1,2 g, 19,9 mmol, 2,0 eq) y TsOH (86 mg, 0,498 mmol, 0,05 eq). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-b.2 (2,2 g, 81%).

- 30 A una solución del compuesto PI-b.2 (1,5 g, 5,45 mmol, 1,0 eq) en THF (50 mL) se añadieron sucesivamente 1,4-fenilendimetanol (2,63 g, 19 mmol, 3,5 eq), PPH_3 (2,86 g, 10,9 mmol, 2,0 eq) y DEAD (1,9 g, 10,9 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-14a (1,5 g, 70%).

35

Una mezcla del compuesto PI-14a (500 mg, 1,266 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (3,0 M, 35 mL/35 mL) se agitó a

70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto PI-14b (280 mg, 63%).

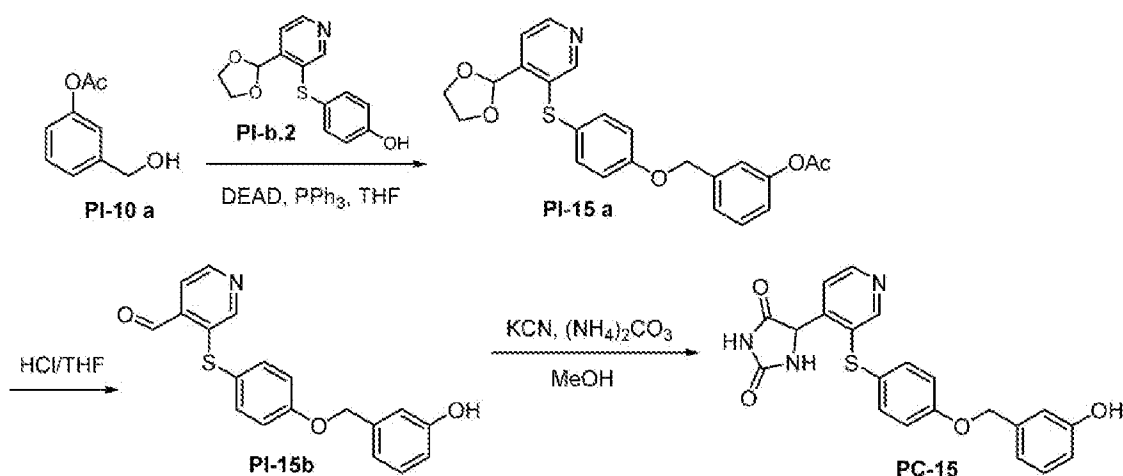
5

A una mezcla del compuesto PI-14b (150 mg, 0,427 mmol, 1,0 eq) en EtOH (5 mL) y H₂O (2,5 mL) se añadió KCN (42 mg, 0,641 mmol, 1,5 eq) y (NH₄)₂CO₃ (410 mg, 4,27 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-14 (70 mg, 25%) como un sólido blanco.

10

Los compuestos PC-12 y PC-13 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento excepto que se reemplazó el 1,2-fenilendimetanol por 1,3-fenilendimetanol o 1,4-fenilendimetanol, según corresponda.

15 Preparación del compuesto PC-15:



A una solución del compuesto PI-b.2 (500 mg, 1,82 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) se añadió sucesivamente el compuesto PI-10a (1,1 g, 6,37 mmol, 3,5 eq), PPh₃ (954 mg, 3,64 mmol, 2,0 eq) y DEAD (634 mg, 3,64 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-15a (460 mg, 60%).

20

25

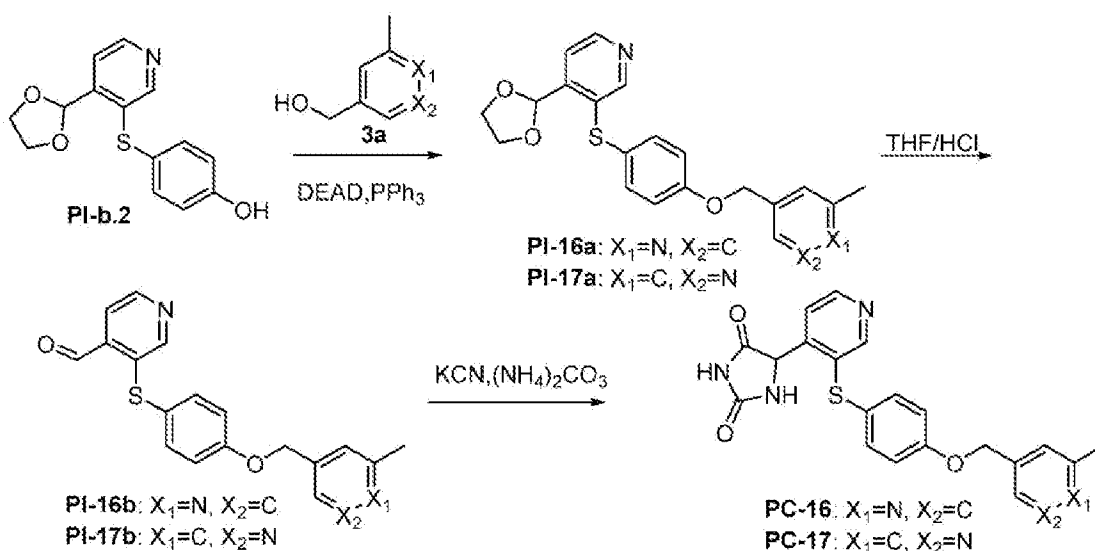
Se agitó una mezcla del compuesto PI-15a (1 g, 2,364 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (3,0 M, 25 mL/25 mL) a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto PI-15b (200 mg, 25%).

30

A una mezcla del compuesto PI-15b (200 mg, 0,593 mmol, 1,0 eq) en EtOH (6 mL) y H₂O (6 mL) se añadieron KCN (58 mg, 0,89 mmol, 1,5 eq) y (NH₄)₂CO₃ (570 mg, 5,93 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-15 (58 mg, 24%) como un sólido blanco.

35

Preparación de los compuestos PC-16 y PC-17:



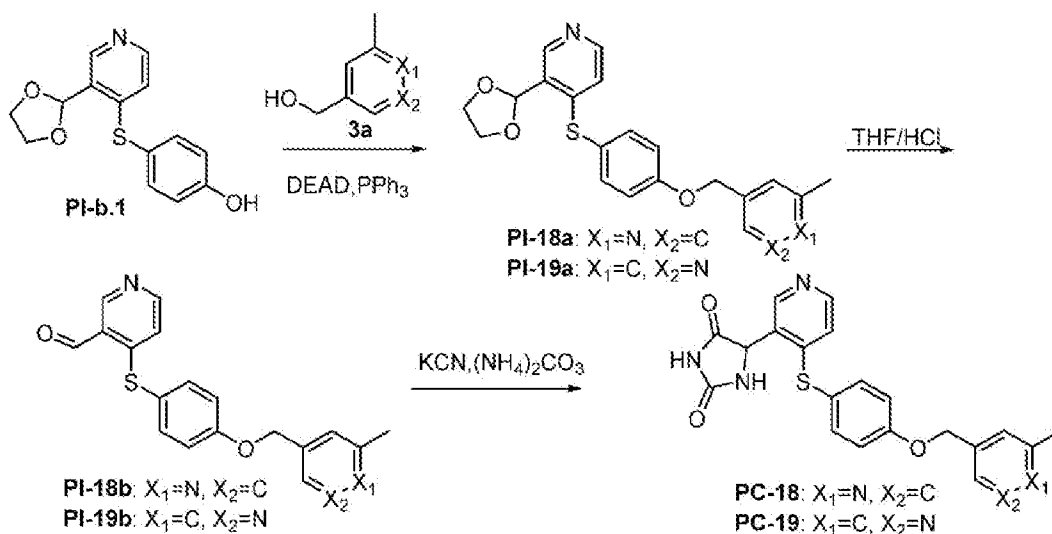
5 A una solución del compuesto PI-b.2 (1,2 g, 4,363 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) se añadieron sucesivamente (2-metilpiridin-4-il)metanol (2,68 g, 21,8 mmol, 5,0 eq), PPh₃ (2,29 g, 8,73 mmol, 2,0 eq) y DEAD (1,5 g, 8,73 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-16a (1,4 g, 84%).

10 Una mezcla del compuesto PI-16a (1,4 mg, 3,684 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 30 mL/30 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 para dar el compuesto PI-16b (760 mg, 61%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 A una mezcla del compuesto PI-16b (760 mg, 2,262 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió KCN (294 mg, 4,524 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (869 mg, 9,048 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto PC-16 (130 mg, 14%) como un sólido blanco.

El compuesto PC-17 se sintetizó por el mismo procedimiento que la síntesis del compuesto PC-16 excepto que el (2-metilpiridin-4-il)metanol se reemplazó por (5-metilpiridin-3-il)metanol.

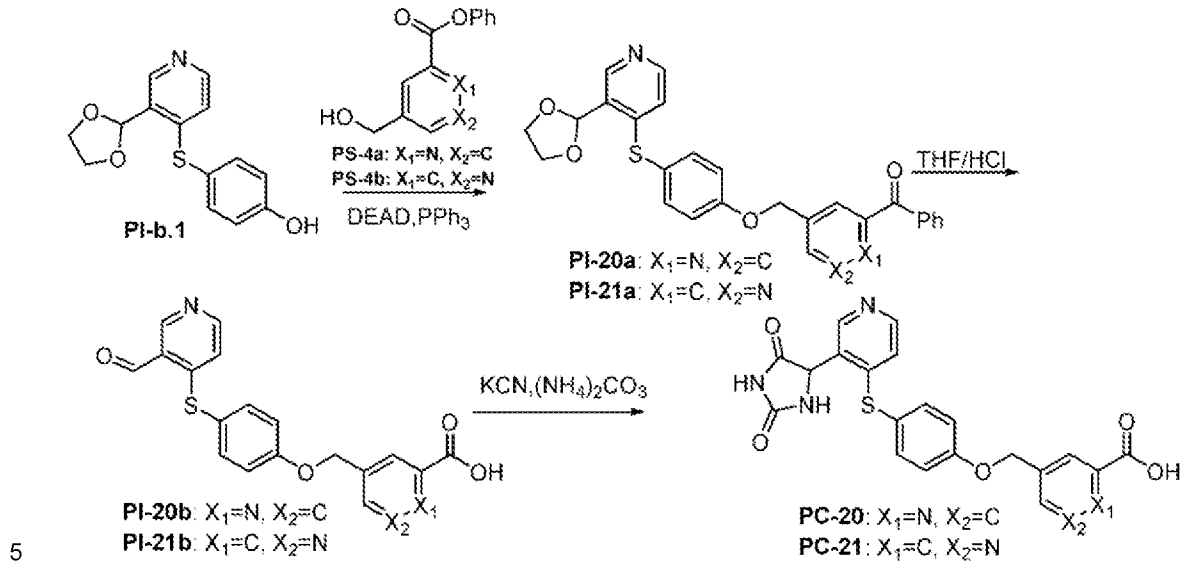
25 Preparación de los compuestos PC-18 y PC-19:



Los compuestos PC-18 y PC-19 se sintetizaron por el mismo procedimiento que la síntesis de PC-16 excepto

que PI-b.2 se reemplazó por PI-b.1 como material de partida.

Preparación de los compuestos PC-20 y PC-21:

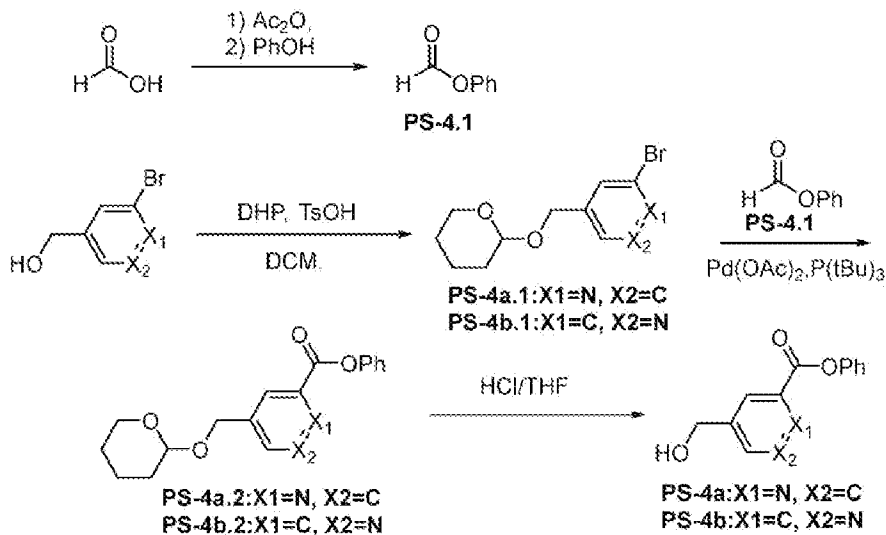


10 A una solución del compuesto PI-b.1 (1,2 g, 4,36 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) se añadieron sucesivamente el compuesto PS-4a (2,0 g, 8,73 mmol, 2,0 eq), PPh₃ (3,4 g, 13,0 mmol, 3,0 eq) y DEAD (2,3 g, 13,0 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto PI-20a (2,0 g, 95%) como un sólido blanco.

15 Una mezcla del compuesto PI-20a (500 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq) y HCl (3 M en H₂O, 10 mL) en THF (15 mL) se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=8 y se filtró para dar el compuesto PI-20b (400 mg, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una solución del compuesto PI-20b (220 mg, 0,601 mmol, 1,0 eq) y KCN (117 mg, 1,803 mmol, 3,0 eq) en EtOH (12 mL) y H₂O (6 mL) se le añadió (NH₄)₂CO₃ (577 mg, 6,01 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla se le añadió HCl 0,5 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó durante 10 min. Después se añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6 a 7. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar PC-20 (160 mg, 61,3%) como un sólido blanco.

25 Preparación de los compuestos intermedios de PS-4a y PS-4b:



Una mezcla de ácido fórmico (180 mL, 1,9 mol, 4,0 eq) en Ac₂O (360 mL, 9,54 mol, 21,2 eq) se agitó a 60 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron PhOH (42,3 g, 0,45 mol, 1,0 eq) y NaHCO₃ (76,5 g, 0,91 mol, 2,0 eq). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de extraer la mezcla con EA (3 x 150 mL) y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto PS-4.1 (60 g, 26%).

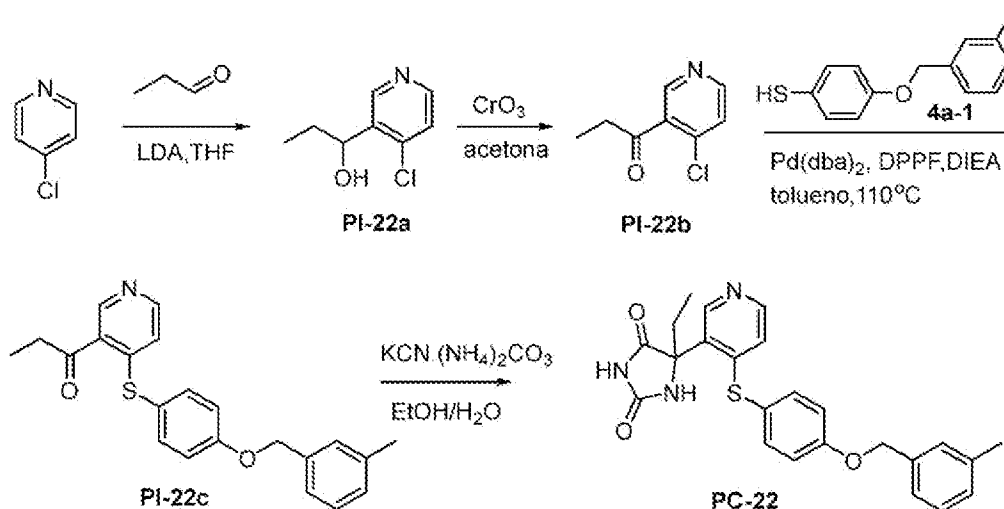
A una mezcla de (2-bromopiridin-4-il)metanol (25 g, 133,69 mmol, 1,0 eq) y DHP (22,46 g, 267,38 mmol, 2,0 eq) en DCM (290 mL) se añadió TsOH (2,23 g, 13,37 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 4:1) para dar el compuesto PS-4a.1 (34,1 g, 94,1%).

A una mezcla del compuesto PS-4a.1 (30 g, 110,7 mmol, 1,0 eq), el compuesto PS-4.1 (33,7 g, 276,75 mmol, 2,5 eq), Et₃N (28 g, 276,75 mmol, 2,5 eq) y P(t-Bu)₃HBF₄ (3,85 g, 13,284 mmol, 0,12 eq) en ACN (700 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (743,9 mg, 3,321 mmol, 0,03 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto PS-4a.2 (11 g, 32%).

Una mezcla del compuesto PS-4a.2 (25 g, 79,8 mmol, 1,0 eq) y HCl (2 M en H₂O, 55 mL) en THF (55 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto PS-4a (8 g, 44%).

El compuesto intermedio PS-4b se preparó mediante el mismo procedimiento de síntesis de PS-4a excepto que el (2-bromopiridin-4-il)metanol se reemplazó por (5-bromopiridin-3-il)metanol como material de partida.

Preparación del compuesto PC22:



A una mezcla de 4-cloropiridina (100 g, 0,667 mol, 1,0 eq) en THF seco (1 l) se añadió rápidamente LDA (2 M en THF, 733,26 mL, 1,467 mol, 2,2 eq) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota propionaldehído (74,1 g, 0,999 mol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EA (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar el compuesto PI-22a (45 g, 48%).

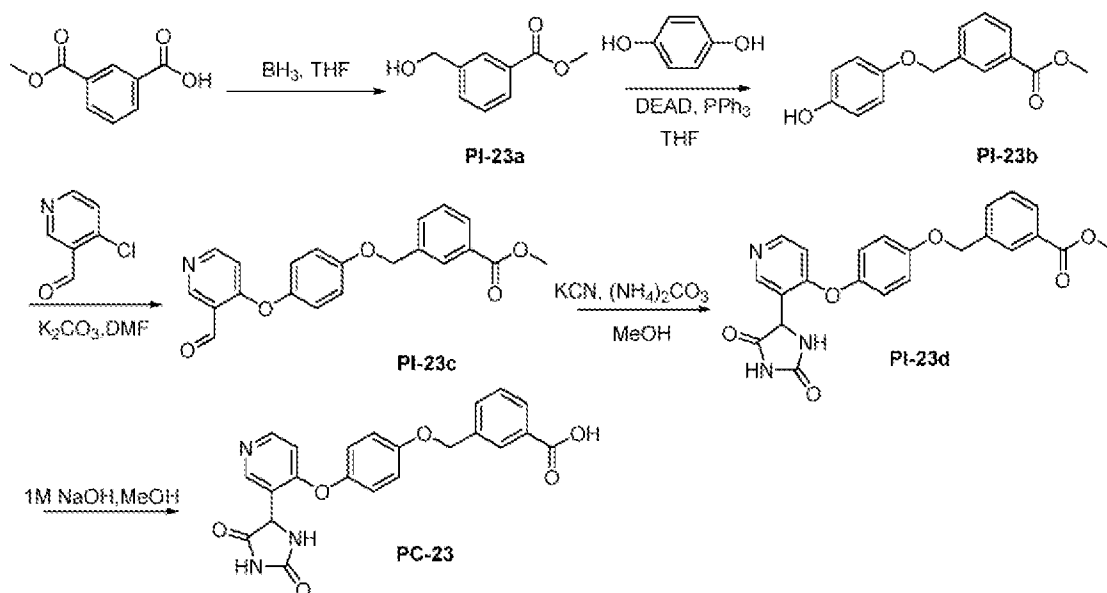
A una mezcla de PI-22a (26,3 g, 0,154 mol, 1,0 eq) en acetona (300 mL) se le añadió CrO₃ (30,8 g, 0,308 mol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-22b (16,0 g, 62%).

A una mezcla de PI-22b (850 mg, 5,03 mmol, 1,0 eq), compuesto 4a-1 (1,27 g, 5,53 mmol, 1,1 eq), DPPF (42

mg, 0,503 mmol, 0,1 eq) y DIEA (973 mg, 7,55 mmol, 1,5 eq) en tolueno (10 mL) se añadió Pd(dba)₂ (202 mg, 0,352 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-22c (550 mg, 30%).

A una mezcla de PI-22c (550 mg, 1,515 mmol, 1,0 eq) en EtOH (8 mL) y H₂O (2 mL) se añadieron KCN (295 mg, 4,55 mmol, 3,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (720 mg, 7,576 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 días. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto PC-22 (50 mg, 7%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto PC-23:



A una mezcla de ácido 3-(metoxycarbonil)benzoico (5 g, 27,78 mmol, 1,0 eq) en THF seco (20 mL) se le añadió BH₃/THF (1 M en THF, 55 mL, 55,5 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-23a (4,2 g, 91%).

A una solución de PI-23a (4,1 g, 24,7 mmol, 1,0 eq) en THF (100 mL) se añadieron sucesivamente 1,4-hidroquinona (5,4 g, 49,4 mmol, 2,0 eq), PPh₃ (13,0 g, 49,4 mmol, 2,0 eq) y DEAD (8,6 g, 49,4 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto PI-23b (2,1 g, 33%).

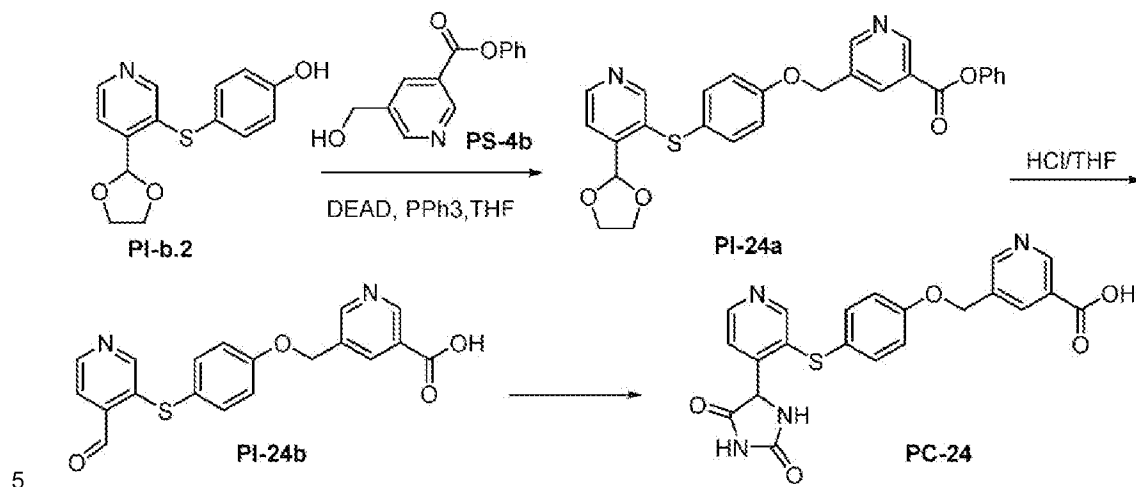
A una solución del compuesto PI-23b (2,1 g, 8,14 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 mL) se añadieron 4-cloronicotinaldehído (1,73 g, 12,2 mmol, 1,5 eq) y K₂CO₃ (2,25 g, 16,28 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió HCl 3 M para ajustar a pH= 6 a 7. La mezcla se extrajo con EA y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 3:1) para dar el compuesto PI-23c (900 mg, 31%).

A una mezcla del compuesto PI-23c (200 mg, 0,551 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadieron KCN (72 mg, 1,1 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (211 mg, 2,2 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PI-23d (100 mg, 42%).

A una mezcla de PI-23d (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió NaOH (80 mg, 2,0 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para reducir a la mitad el disolvente y después se añadió HCl 1 N para ajustar a pH=5. La mezcla se filtró para dar PC-23 (47

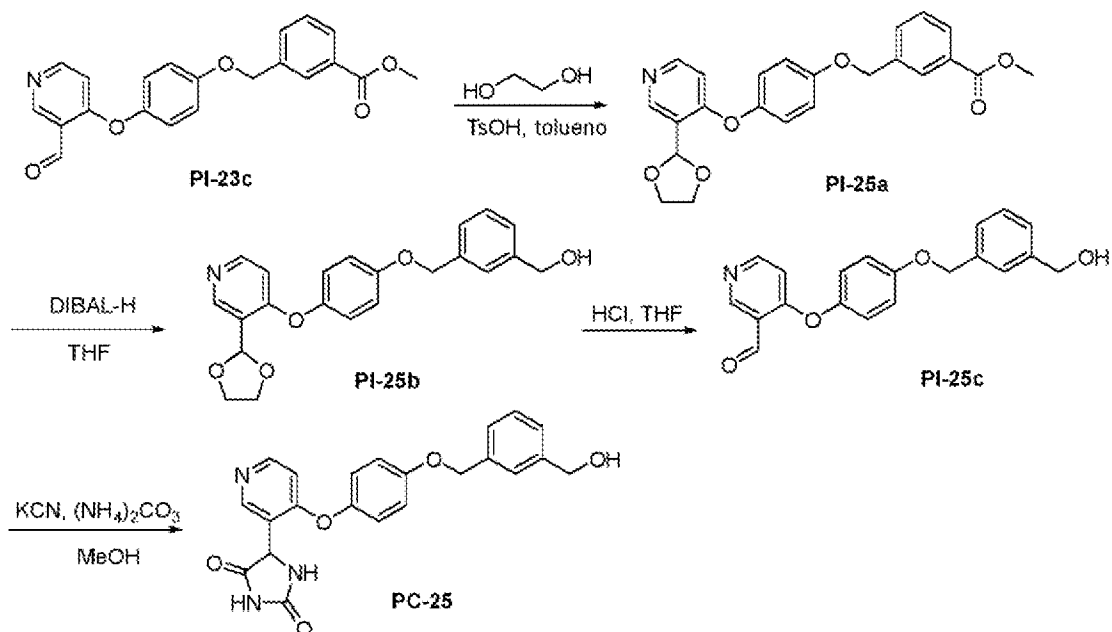
mg, 48%).

Preparación del compuesto PC-24:



El compuesto PC-24 se sintetizó por el mismo procedimiento que la síntesis de PC-22 excepto que el material de partida PI-b.1 se reemplazó por PI-b.2.

10 Preparación del compuesto PC-25:



15 A una mezcla de PI-23c (2,4 g, 6,61 mmol, 1,0 eq) en tolueno (40 mL) se añadieron sucesivamente etano-1,2-diol (3,7 g, 60 mmol, 10 eq) y TsOH (56,5 mg, 0,33 mmol, 0,05 eq). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 2:1) para dar el compuesto PI-25a (2,3 g, 85%).

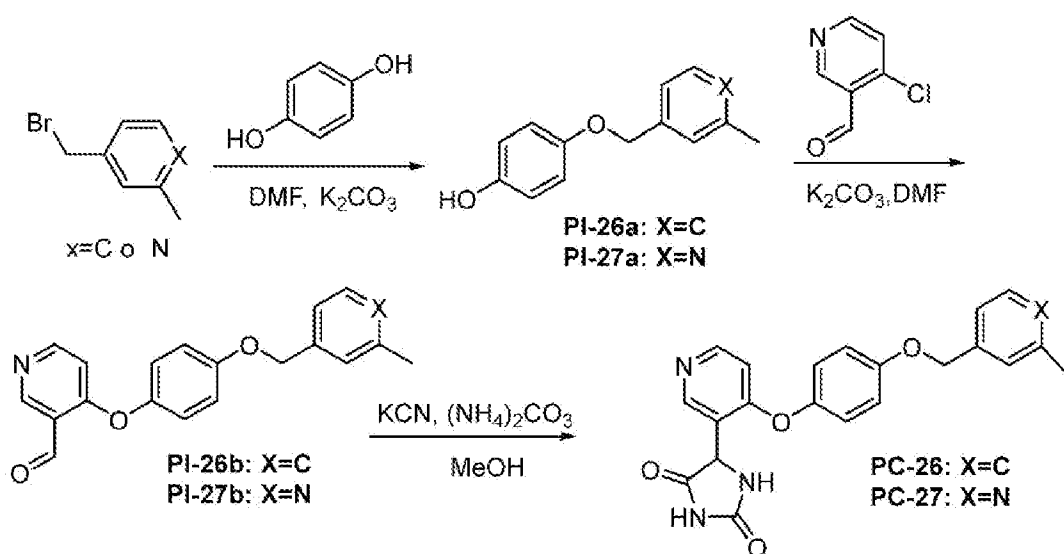
20 A una mezcla de PI-25a (2,3 g, 25,65 mmol, 1,0 eq) en THF seco (100 mL) se añadió DIBAL-H (1,0 M en tolueno, 14,1 mL, 14,1 mmol, 2,5 eq) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota Na₂SO₄ · 10 H₂O (6,6 g, 20,5 mmol, 0,8 eq) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar el compuesto PI-25b

25 (1,1 g, 51 %).

Una mezcla de PI-25b (1,1 g, 2,902 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 20 mL/20 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 para dar el compuesto PI-25c (1,0 g, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una mezcla del compuesto PI-25c (1,0 g, 2,98 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 mL) se añadió KCN (38 mg, 5,96 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (1,14 g, 11,92 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-25 (215 mg, 18%) como un sólido blanco.

Preparación de los compuestos PC-26 y PC-27:



15

A una mezcla de 1-(bromometil)-3-metilbenceno (5,0 g, 27 mmol, 1,0 eq) en DMF (150 mL) se añadieron sucesivamente 1,4-hidroquinona (5,94 g, 54 mmol, 2,0 eq) y K₂CO₃ (14,9 g, 108 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió HCl 3 M para ajustar a 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. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar el compuesto PI-26a (2,6 g, 45%).

20

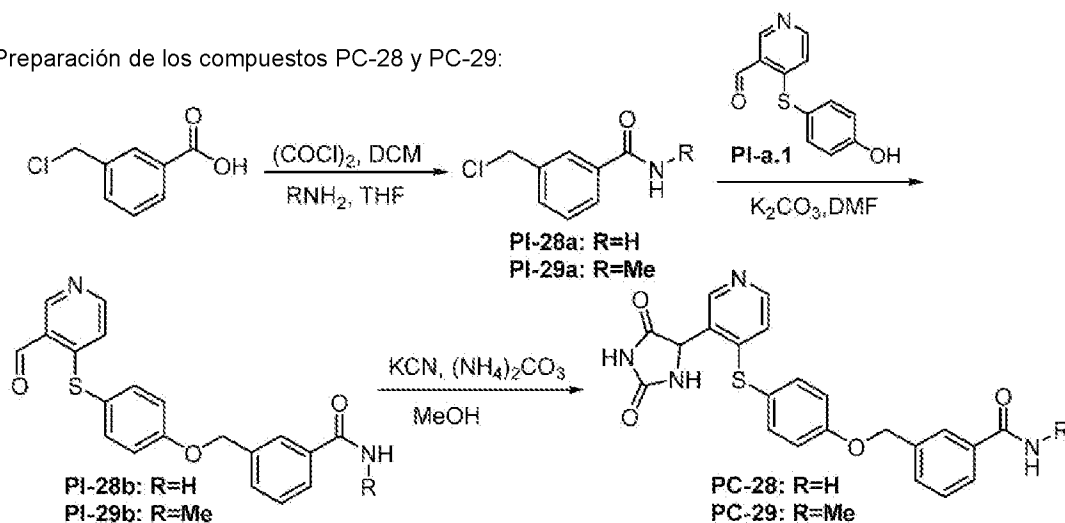
A una mezcla de PI-26a (1,0 g, 4,67 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 mL) se añadieron sucesivamente 4-cloronicotinaldehído (0,99 g, 7 mmol, 1,5 eq) y K₂CO₃ (1,5 g, 9,34 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después, la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (3 x 100 mL), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto PI-26b (480 mg, 32%).

30

A una solución del compuesto PI-26b (480 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se añadieron (NH₄)₂CO₃ (578 mg, 6,01 mmol, 4,0 eq) y KCN (195 mg, 3 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6 a 7 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 por Prep-TLC para dar PC-26 (208,1 mg, 44%) como un sólido blanco. El compuesto PC-27 se sintetizó de la misma manera, excepto que el material de partida 1-(bromometil)-3-metilbenceno se reemplazó por 4-(bromometil)-2-metilpiridina.

40

Preparación de los compuestos PC-28 y PC-29:



5 A una mezcla de ácido 3-(clorometil)benzoico (1,7 g, 9,965 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL) se añadió gota a gota (COCl)₂ (1,7 mL, 19,931 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h mientras la solución se clarificaba. Después la mezcla se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo en DCM se añadió una solución de NH₃ en THF a -10 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto PI-28a (1,3 g, 77%)

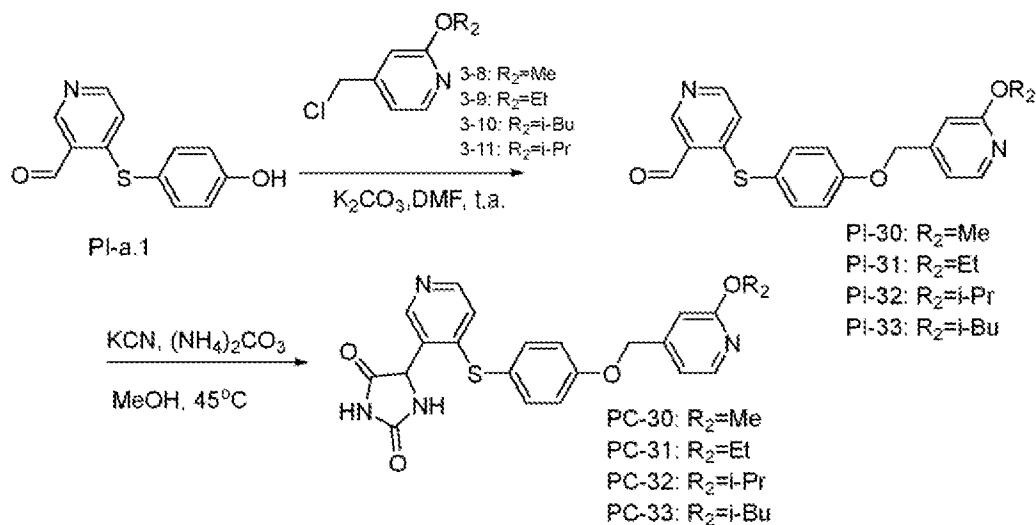
10 A una mezcla del compuesto PI-28a (1,0 g, 5,92 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL) se añadieron sucesivamente el compuesto PI-a.1 (1,36 g, 5,92 mmol, 1,0 eq) y K₂CO₃ (2,45 g, 17,76 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió HCl 3 M para ajustar a 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. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-28b (850 mg, 40%).

15 A una mezcla del compuesto PI-28b (850 mg, 2,33 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se añadieron KCN (303 mg, 4,66 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (904 mg, 9,33 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PC-28 (500 mg, 49%) como un sólido blanco.

20 El compuesto PC-29 se sintetizó en el mismo procedimiento excepto que el NH₃ se reemplazó por MeNH₂.

Preparación de los compuestos PC-30, PC-31, PC-32 y PC-33:

25



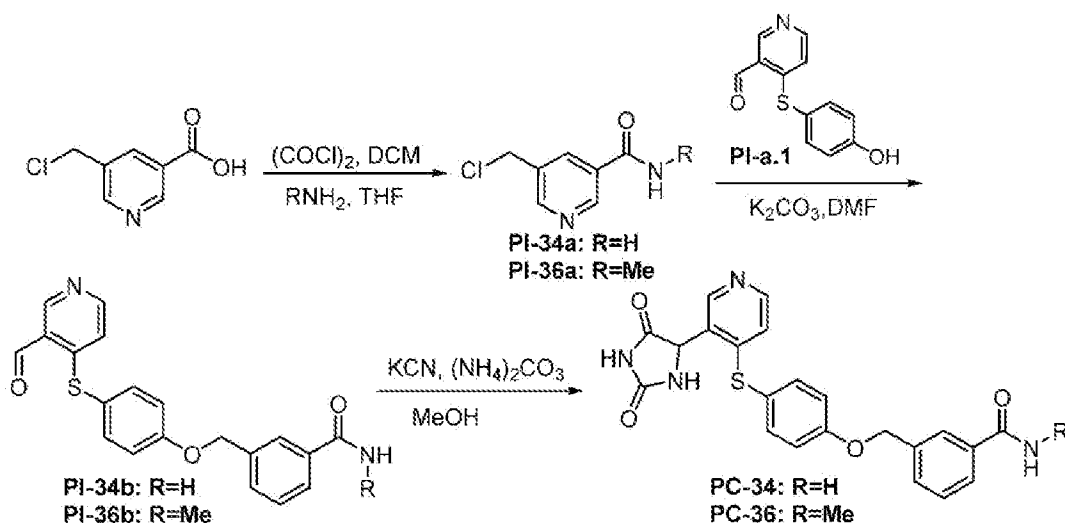
30 A una mezcla del compuesto 3-8 (750 mg, 3,876 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 mL) se añadieron sucesivamente el compuesto PI-a.1 (895 mg, 3,876 mmol, 1,0 eq) y K₂CO₃ (2,14 g, 15,5 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió HCl 3 M para ajustar a pH=

6 a 7. La mezcla se extrajo con EA y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA, 1:1) para dar el compuesto PI-30 (610 mg, 36%).

- 5 A una solución del compuesto PI-30 (500 mg, 1,419 mmol, 1,0 eq) en MeOH (6 mL) se añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (545 mg, 5,676 mmol, 4,0 eq) y KCN (185 mg, 2,838 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por Prep-TLC para dar PC-30 (350 mg, 58%) como un sólido blanco. Los compuestos PC-31, PC-32 y PC-33 se sintetizaron de la misma manera excepto que el intermedio 3-8 se reemplazó por 3-9, 3-11, y 3-10, según corresponda.

Preparación de los compuestos PC-34 y PC-36:

15

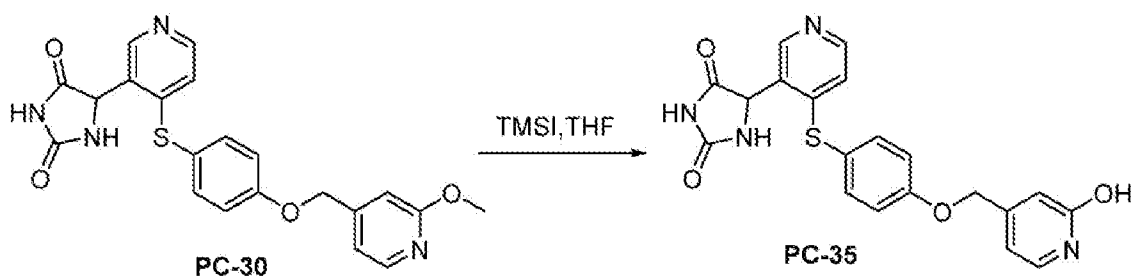


Los compuestos PC-34 y PC-36 se sintetizaron de acuerdo con el mismo procedimiento que la síntesis de los compuestos PC-28 y PC-29, excepto que el material de partida ácido 3-(clorometil)benzoico se reemplazó por ácido 5-(clorometil)nicotínico.

20

Preparación del compuesto PC-35:

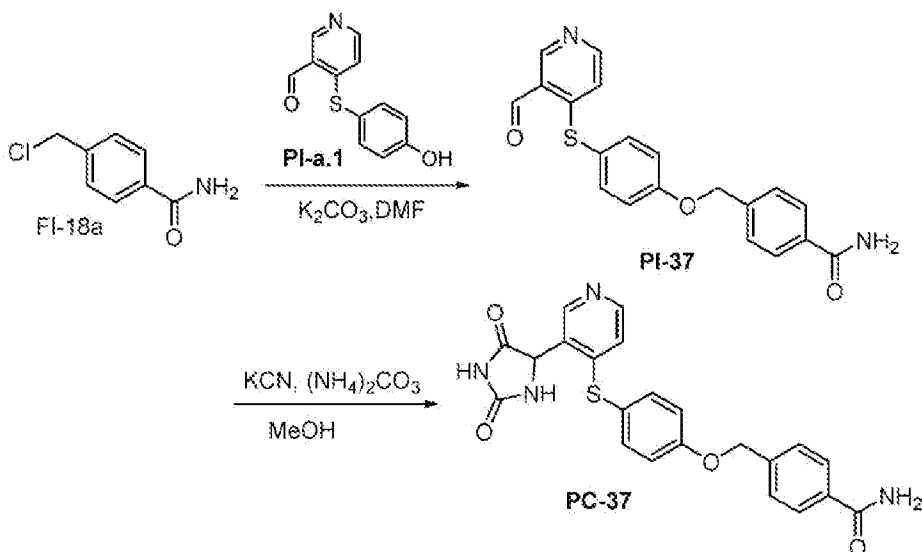
25



A una solución del compuesto PC-30 (400 mg, 0,95 mmol, 1,0 eq) en CHCl_3 (30 mL) se añadió TMS-I (1,35 mL, 9,5 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó 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 por prep-TLC (EA: MeOH, 10:1) para proporcionar el compuesto PC-35 (350 mg, 90 %) como un sólido blanco.

30

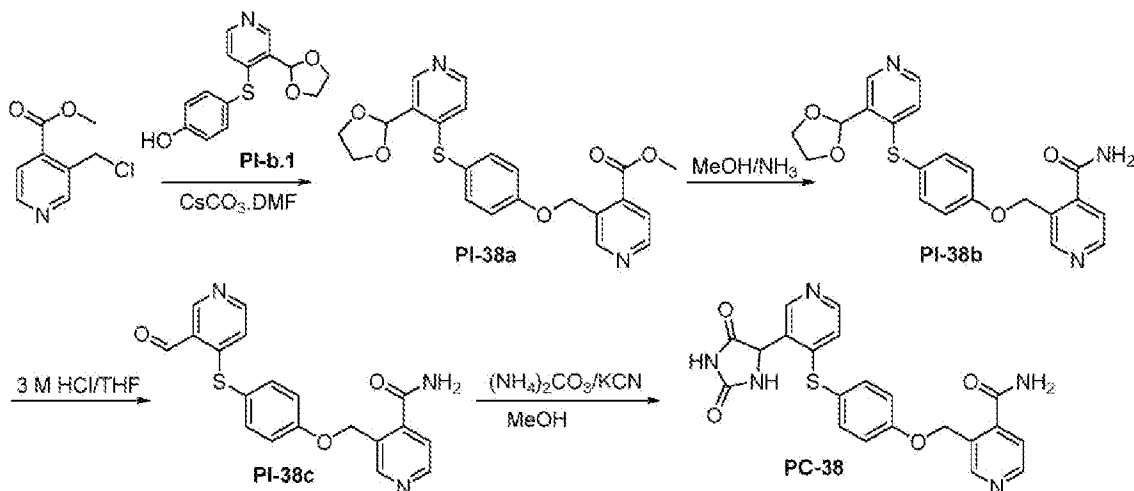
Preparación del compuesto PC-37:



El compuesto PC-37 se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento que la síntesis del compuesto PC-28 excepto que el compuesto intermedio PC-28a se reemplazó por FI-18a.

5

Preparación del compuesto PC-38:



10 A una mezcla de 3-(clorometil)isonicotinato de metilo (800 mg, 4,32 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 mL) se le añadieron sucesivamente el compuesto PI-b.1 (1,19 g, 4,32 mmol, 1,0 eq) y CsCO₃ (4,23 g, 12,97 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después, la mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (3 x 50 mL), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-38a (300 mg, 16%).

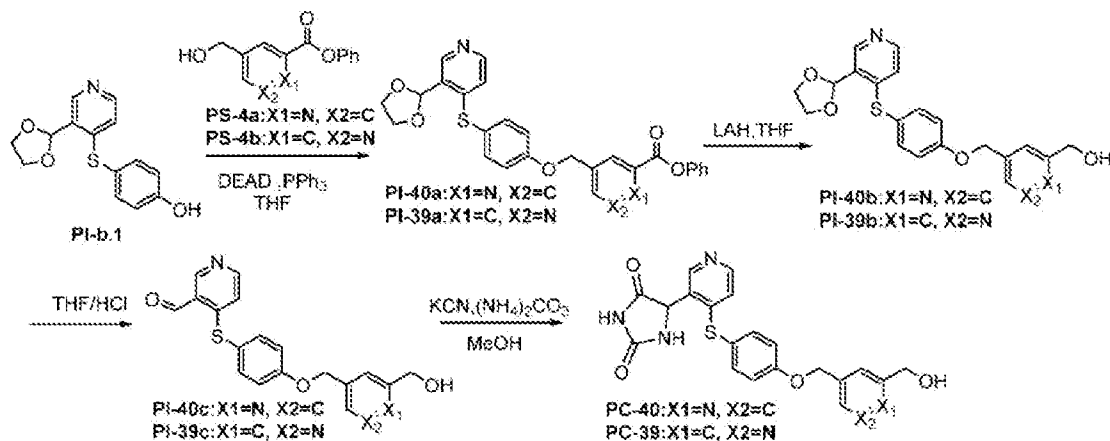
20 Una solución del compuesto PI-38a (300 mg, 0,708 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se purgó con gas NH₃ durante 10 min a -78 °C. El matraz se cerró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-38b (180 mg, 62%).

25 Una mezcla del compuesto PI-38b (180 mg, 0,440 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (3,0 M, 2 mL/2 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 por Prep-TLC para dar el compuesto PI-38c (100 mg, 62%).

30

A una solución del compuesto PI-38c (90 mg, 0,247 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (94 mg, 0,986 mmol, 4,0 eq) y KCN (32 mg, 0,493 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por Prep-TLC para dar PC-38 (55 mg, 51%) como un sólido blanco.

Preparación de los compuestos PC-39 y PC-40:



A una solución del compuesto PI-b.1 (738 mg, 2,68 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) se añadieron sucesivamente el compuesto PS-4b (615 mg, 2,68 mmol, 1,0 eq), PPh_3 (1,4 g, 5,37 mmol, 2,0 eq) y DEAD (934 mg, 5,37 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-39a (490 mg, 37%).

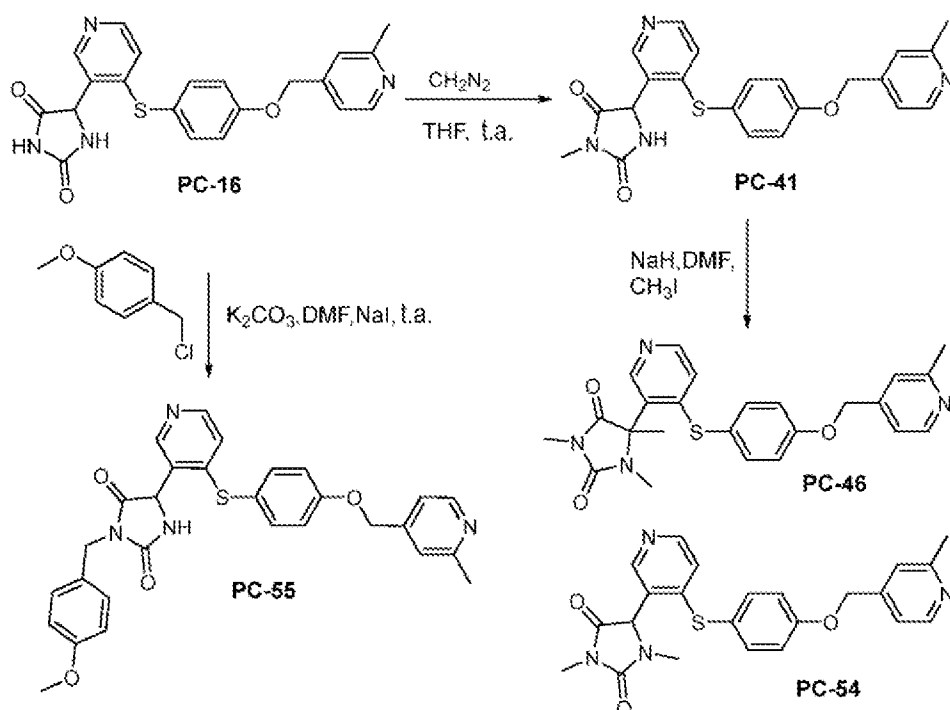
A una mezcla del compuesto PI-39a (300 mg, 0,617 mmol, 1,0 eq) en THF seco (10 mL) se le añadió rápidamente LAH (47 mg, 1,23 mmol, 2,0 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se detuvo con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (159 mg, 0,494 mmol, 0,8 eq) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después la mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PI-39b (150 mg, 61%).

Una mezcla del compuesto PI-39b (150 mg, 0,379 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (3,0 M, 4 mL/4 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto PI-39c (110 mg, 82%).

A una solución del compuesto PI-39c (110 mg, 0,313 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (120 mg, 1,25 mmol, 4,0 eq) y KCN (40 mg, 0,625 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por prep-TLC para dar el compuesto PC-39 (49 mg, 37%) como un sólido blanco.

El compuesto PC-40 se sintetizó mediante el mismo procedimiento excepto que PS-4b se reemplazó por PS-4a.

Preparación de los compuestos PC-41, PC-46, PC-54 y PC-55.



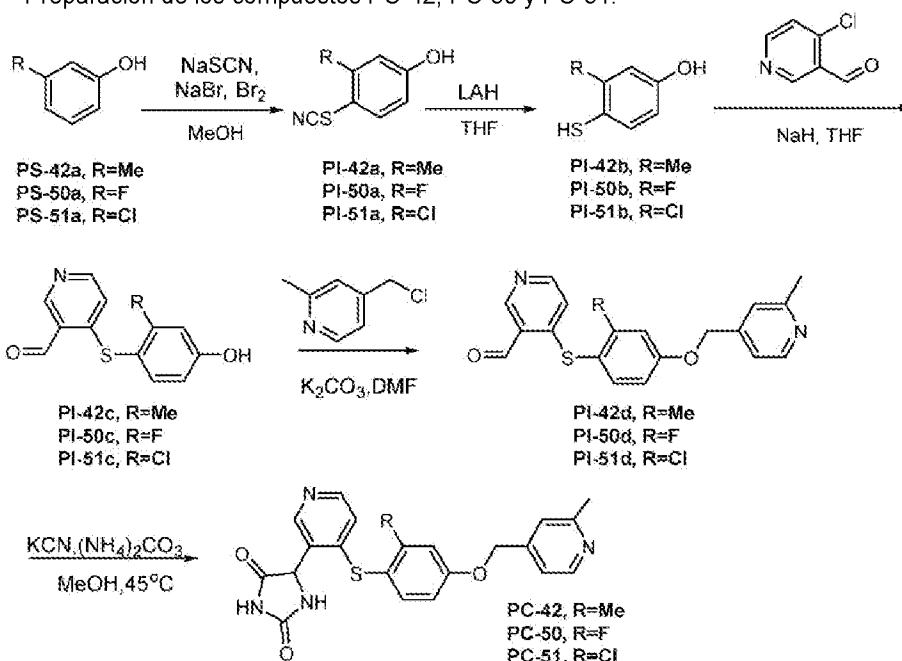
5 A una mezcla del compuesto PC-16 (250 mg, 0,616 mmol, 1,0 eq) en THF (2 mL) se le añadió CH_2N_2 (1 M en éter, 3 mL, 3,08 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto PC-41 (80 mg, 30%) como un sólido blanco.

10 A una solución agitada del compuesto PC-41 (100 mg, 0,238 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 mL) se le añadió NaH (12 mg, 0,476 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió CH_3I (68 mg, 0,476 mmol, 2,0 eq). Después de agitación adicional a 0°C durante 0,5 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC para proporcionar el compuesto PC-46 (40 mg, 37%) como un sólido amarillo.

15 A una solución agitada del compuesto PC-41 (300 mg, 0,714 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 mL) se le añadió NaH (17 mg, 0,714 mmol, 1,0 eq) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió CH_3I (101 mg, 0,714 mmol, 1,0 eq). Después de agitación adicional a 0°C durante 0,5 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC para proporcionar el compuesto PC-54 (45 mg, 14%) como un sólido blanco.

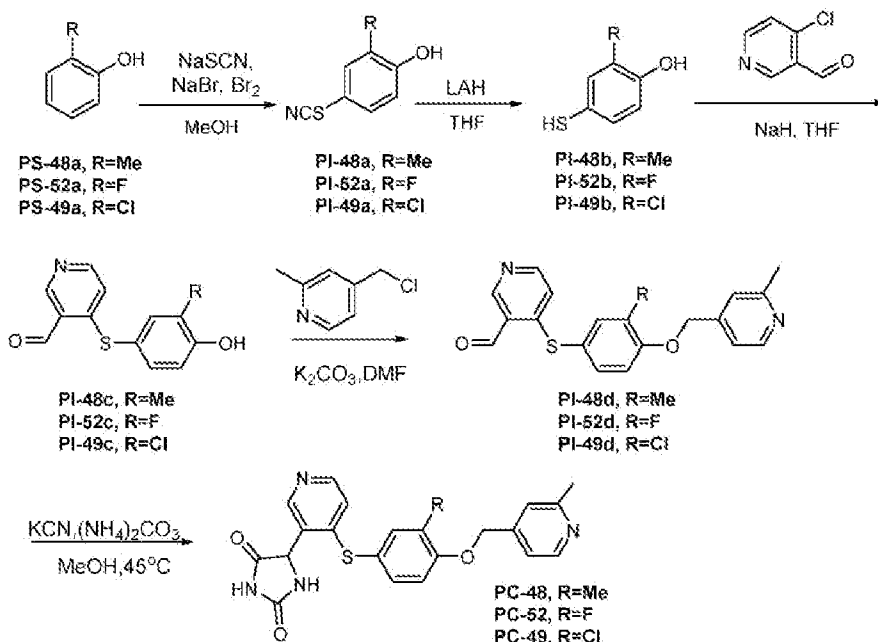
20 A una solución del compuesto PC-16 (1 g, 2,46 mmol, 1,0 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (461 mg, 2,96 mmol, 1,2 eq) en DMF (10 mL) se añadieron NaI (369 mg, 2,46 mol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (679 mg, 4,92 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PC-55 (130 mg, 34%) como un sólido rosa.

Preparación de los compuestos PC-42, PC-50 y PC-51:



- 5 A una mezcla de m-cresol (10 g, 92,5 mmol, 1,0 eq) y NaSCN (22,5 g, 277,6 mmol, 3,0 eq) en MeOH (100 mL) se le añadieron gota a gota una solución de NaBr (9,5 g, 92,5 mmol, 1,0 eq) y Br₂ (5,7 mL, 111 mmol, 1,2 eq) en MeOH (100 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 14 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Se añadió agua a la reacción y se extrajo con EA (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-42a (5 g, 33%).
- 10 A una mezcla del compuesto PI-42a (5,0 g, 30,3 mmol, 1,0 eq) en THF seco (50 mL) se añadió rápidamente LAH (1,72 g, 45,5 mmol, 1,5 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con Na₂SO₄ · 10 H₂O y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después la mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto PI-42b (2,9 g, 68%).
- 15 A una solución agitada del compuesto PI-42b (1,0 g, 7,1 mmol, 1,5 eq) en THF (10 mL) se añadió NaH (170,4 mg, 7,1 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió 4-cloronicotinaldehído (667,4 mg, 4,73 mmol, 1,0 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-42c (1,2 g, 100%).
- 20 A una mezcla del compuesto PI-42c (200 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) y 4-(clorometil)-2-metilpiridina (130 mg, 0,902 mmol, 1,1 eq) en DMF (2 mL) se le añadió sucesivamente K₂CO₃ (340 mg, 2,46 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto PI-42d (150 mg, 52%).
- 25 A una solución del compuesto PI-42d (190 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2 mL) se le añadieron (NH₄)₂CO₃ (208,45 mg, 2,17 mmol, 4,0 eq) y KCN (70,2 mg, 1,08 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6 a 7 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 por Prep-TLC para dar el compuesto PC-42 (200 mg, 88%) como un sólido blanco. Los compuestos PC-50 y PC-51 se sintetizaron de la misma forma, excepto que el material de partida m-cresol se reemplazó por 3-fluorofenol y 3-clorofenol, según corresponda.
- 30
- 35
- 40

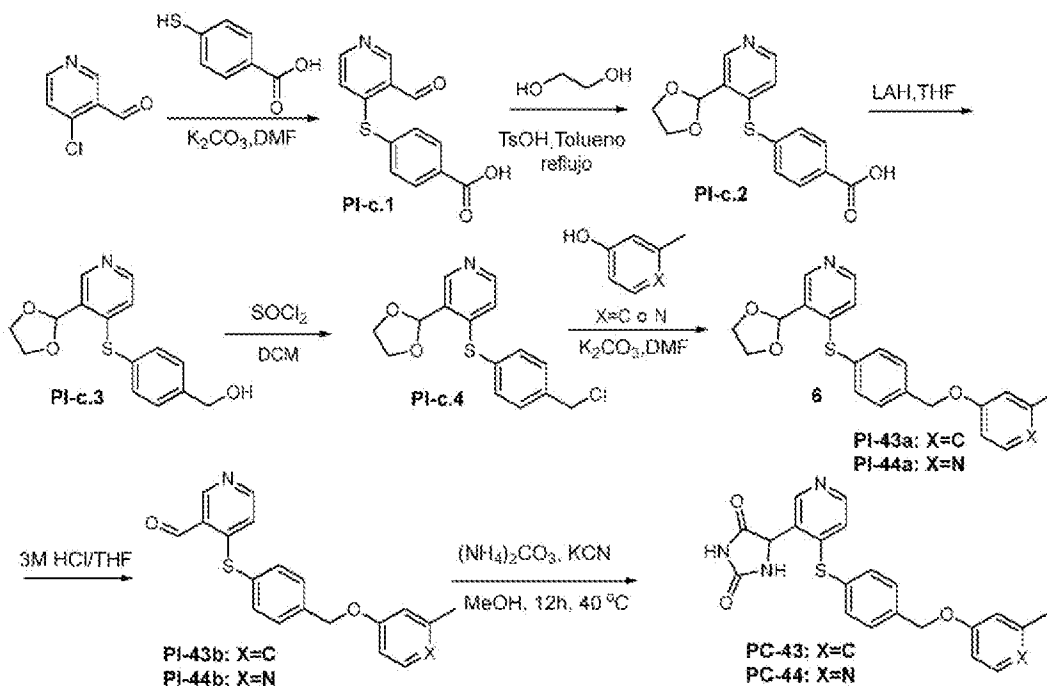
Preparación de los compuestos PC-48, PC-49 y PC-52:



Los compuestos PC-48, PC-49 y PC-52 se sintetizaron por el mismo procedimiento que la síntesis de PC-42 excepto que el material de partida m-cresol se reemplazó por o-cresol, 2-clorofenol y 2-fluorofenol, según corresponda.

5

Preparación de los compuestos PC-43 y PC-44:



10

A una solución de 4-cloronicotinaldehído (10 g, 70,92 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL) se añadió ácido 4-mercaptobenzoico (13,1 g, 85,11 mmol, 1,2 eq) y K_2CO_3 (29,4 g, 0,213 mol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-c.1 (11 g, 59%).

15

20

A una solución agitada de PI-c.1 (11 g, 42,47 mmol, 1,0 eq) en THF (100 mL) se añadió TsOH (731 mg, 4,25 mmol, 0,1 eq). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota etano-1,2-diol (13,1 g, 0,212 mol, 5,0 eq) en THF

(50 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ (160 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-c.2 (8 g, 62%).

5

A una mezcla de PI-c.2 (8 g, 26,40 mmol, 1,0 eq) en THF seco (100 mL) se añadió rápidamente LAH (2 g, 52,81 mmol, 2,0 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con Na₂SO₄ · 10 H₂O (6,8 g, 21,12 mmol, 0,8 eq) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se extrae y después la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-c.3 (4 g, 52 %).

10

A una mezcla de PI-c.3 (1 g, 3,46 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL) se le añadió SOCl₂ (824 mg, 6,92 mmol, 2,0 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. A la reacción se le añadió NaHCO₃ (ac.) para ajustar a pH >7 y se extrajo con DCM. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-c.4 (1 g, 94 %).

15

A una solución del compuesto PI-c.4 (500 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 mL) se le añadió m-cresol (211 mg, 1,95 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (675 mg, 4,89 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-43a (230 mg, 37%).

20

25

Una mezcla de PI-43a (230 mg, 0,607 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (3,0 M, 2 mL/2 mL) se agitó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PI-43b (150 mg, 73%).

30

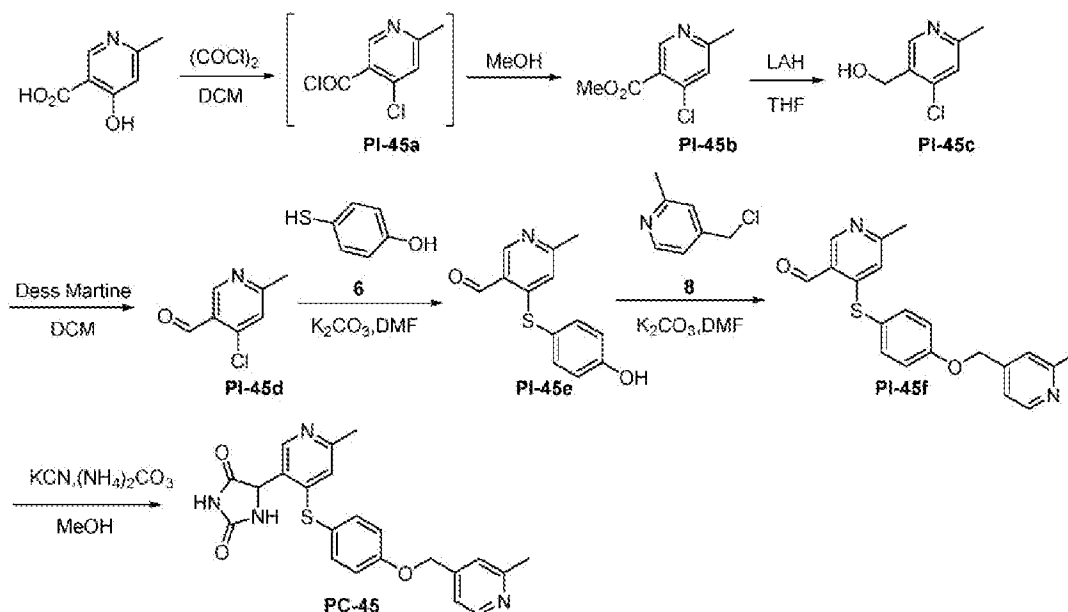
A una solución de PI-43b (150 mg, 0,448 mmol, 1,0 eq) en MeOH (3 mL) se añadió (NH₄)₂CO₃ (172 mg, 1,79 mmol, 4,0 eq) y KCN (58 mg, 0,896 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6 a 7 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 por prep-TLC para dar el compuesto PC-43 (40 mg, 22%) como un sólido blanco.

35

El compuesto PC-44 se sintetizó de la misma manera excepto que el m-cresol se reemplazó por 2-metilpiridin-4-ol.

40

Preparación del compuesto PC-45:



45

A una mezcla de ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico (10 g, 65,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 mL), se añadió gota a gota una solución de $(\text{COCl})_2$ (12,35 g, 98,1 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar PI-45a bruto (10 g, bruto).

Una mezcla de PI-45a (10 g, 52,9 mmol, 1,0 eq) en MeOH (100 mL) se agitó a t.a. durante 2 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-45b bruto (12 g, 100%).

A una mezcla de PI-45b (12,0 g, 64,86 mmol, 1,0 eq) en THF seco (100 mL) se añadió rápidamente LAH (3,69 g, 97,3 mmol, 1,5 eq) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$ y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después la mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-45c (6,0 g, 59%).

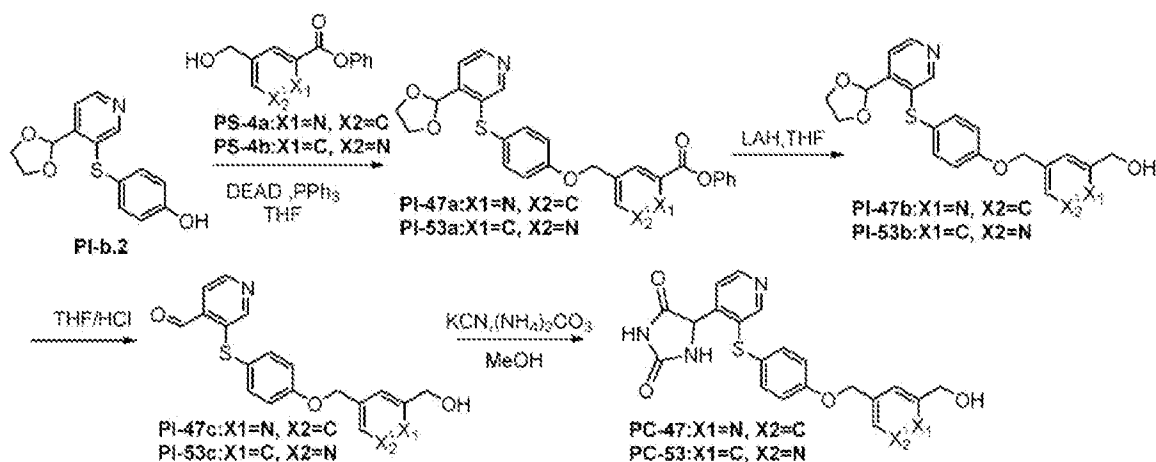
A una solución agitada de PI-45c (6,0 g, 38,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (32,4 g, 76,4 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-45d (2,3 g, 39%).

A una mezcla de PI-45d (2,3 g, 14,8 mmol, 1,0 eq) y 4-mercaptofenol (2,06 g, 16,3 mmol, 1,1 eq) en DMF (25 mL) se añadió sucesivamente K_2CO_3 (6,14 g, 44,4 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar PI-45e (1,6 g, 44%).

A una mezcla de PI-45e (1,0 g, 4,08 mmol, 1,0 eq) y 4-(clorometil)-2-metilpiridina (633 mg, 4,48 mmol, 1,1 eq) en DMF (10 mL) se añadió sucesivamente K_2CO_3 (1,69 g, 12,24 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar PI-45f (700 mg, 49%).

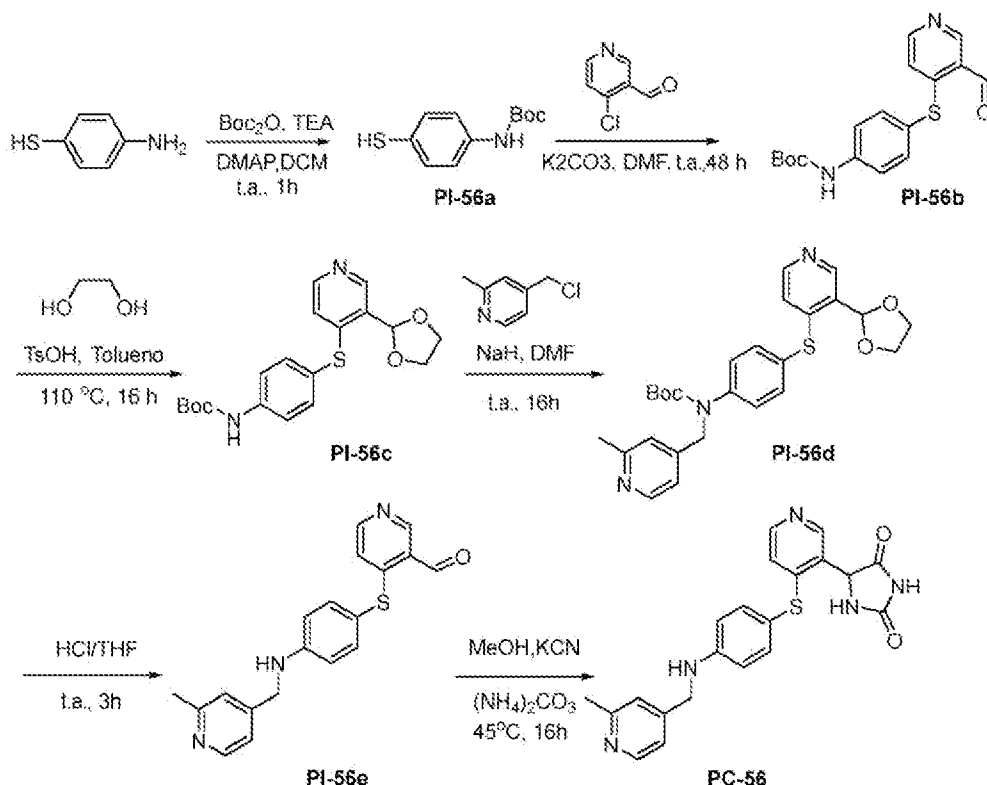
A una solución de PI-45f (700 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) en MeOH (1 mL) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (767,8 mg, 8,0 mmol, 4,0 eq) y KCN (260 mg, 4,0 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por Prep-TLC para dar PC-45 (512 mg, 61%) como un sólido blanco.

45 Preparación de los compuestos PC-47 y PC-53:



Los compuestos PC-47 y PC-53 se sintetizaron por el mismo procedimiento que la síntesis de PC-39 y PC-40 excepto que el material de partida PI-b.1 se reemplazó por PI-b.2.

Preparación del compuesto PC-56:



5

A una solución de 4-aminiofenol (16 g, 127,8 mmol, 1,0 eq) y Boc_2O (55,2 g, 255,6 mmol, 2,0 eq) en DCM (200 mL) se le añadieron TEA (25,8 g, 255,6 mmol, 2,0 eq) y DMAP (1,56 g, 12,78 mmol, 0,05 eq) a -0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-56a (8,1 g, 28%).

10

A una solución de PI-56a (5 g, 22,19 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 mL) se añadió 4-cloronicotinaldeído (3,14 g, 22,19 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (9,12 g, 66,57 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-56b (1,4 g, 19%).

15

A una mezcla de PI-56b (0,6 g, 1,82 mmol, 1,0 eq) en tolueno (50 mL) se le añadieron sucesivamente etano-1,2-diol (2,25 g, 36,3 mmol, 20 eq) y TsOH (0,02 g, 0,09 mmol, 0,05 eq). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar PI-56c (0,25 g, 36%).

20

A una solución de PI-56c (0,2 g, 0,53 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 mL) se le añadió el compuesto 4-(clorometil)-2-metilpiridina (0,09 g, 0,64 mmol, 1,2 eq) y NaH (14 mg, 0,58 mmol, 1,1 eq, 60%) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-56d (0,13 g, 51%).

25

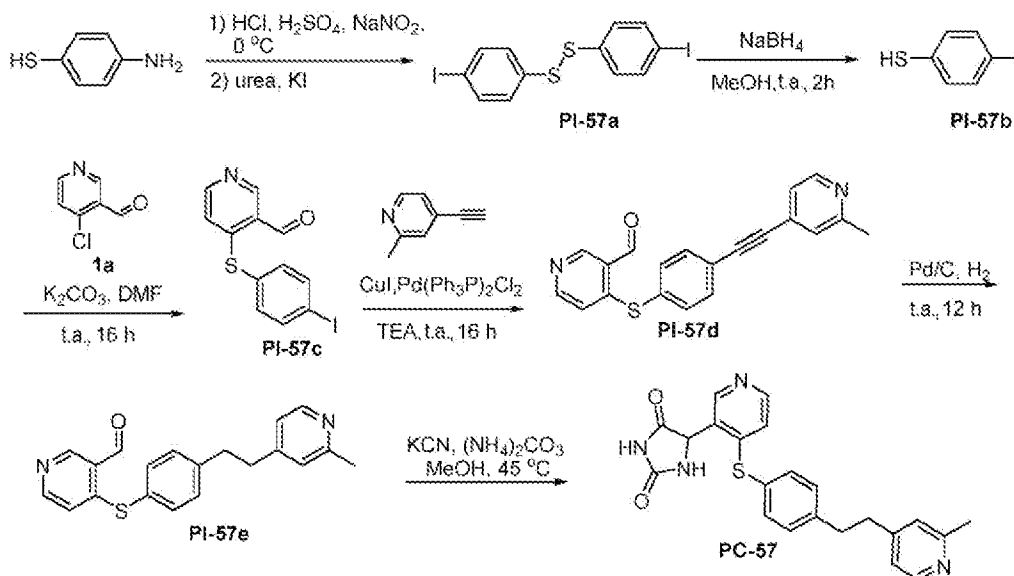
30

Una mezcla de PI-56d (250 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 3 mL/3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}=8$ 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. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-56e (110 mg, 63%).

35

- 5 A una solución de PI-56e (110 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) en MeOH (3 mL) se añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (126 mg, 1,31 mmol, 4,0 eq) y KCN (43 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por prep-TLC para dar PC-56 (50 mg, 37%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto PC-57:



10

- 15 A una solución de 4-aminotiofenol (10 g, 79,87 mmol, 1,0 eq) en H_2O (80 mL) se añadieron sucesivamente HCl (80 mL), H_2SO_4 (30 mL) y NaNO_2 (6,6 g, 95,84 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después se añadió urea (0,46 g, 7,99 mmol, 0,1 eq). Después de 15 min, se añadió gota a gota la solución de KI (26,5 g, 159,74 mmol, 2,0 eq) en H_2O (1,5 l) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h. Después la mezcla 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-57a (7,3 g, 39%).

- 20 Una mezcla de PI-57a (1,8 g, 3,83 mmol, 1,0 eq) en MeOH (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-57b (0,9 g, 50%).

- 25 A una solución de PI-57b (230 mg, 1 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 mL) se añadió 4-cloronicotinaldehído (140 mg, 1 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-57c (0,3 g, 88%).

30

- 35 A una solución de PI-57c (1 g, 2,9 mmol, 1,0 eq) y 4-etinil-2-metilpiridina (0,41 g, 3,5 mmol, 1,2 eq) en TEA (1,19 g, 0,29 mmol, 0,1 eq) se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0,21 g, 0,29 mmol, 0,1 eq) y CuI (0,06 g, 0,29 mmol, 0,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-57d (0,8 g, 83%).

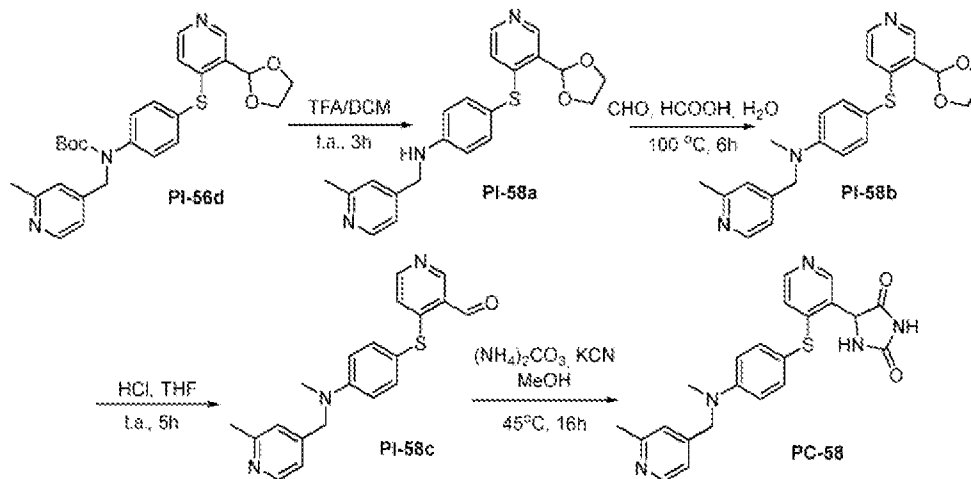
- 40 A una solución de PI-57d (0,2 g, 0,61 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1,4 kg/cm² (20 psi)) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar PI-57e (170 mg, 84%) sin purificación adicional.

- 45 A una solución de PI-57e (180 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (206 mg, 2,15 mmol, 4,0 eq) y KCN (70 mg, 1,08 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por prep-TLC para dar PC-57 (60 mg, 27%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto PC-58:

5



Una mezcla de PI-56d (400 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) en TFA/DCM (1 mL/3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}=8$ 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 para dar PI-58a (350 mg, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Se preparó una mezcla de PI-58a (360 mg, 0,95 mmol, 1,0 eq) en ácido fórmico (80%, 3 mL) y solución de formaldehído (40%, 1 mL). La mezcla se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}=8$ 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. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-58b (210 mg, 56%).

15

20

Una mezcla de PI-58b (210 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) en HCl/THF (2,0 M, 3 mL/3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}=8$ 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 para dar PI-58c (160 mg, 86%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

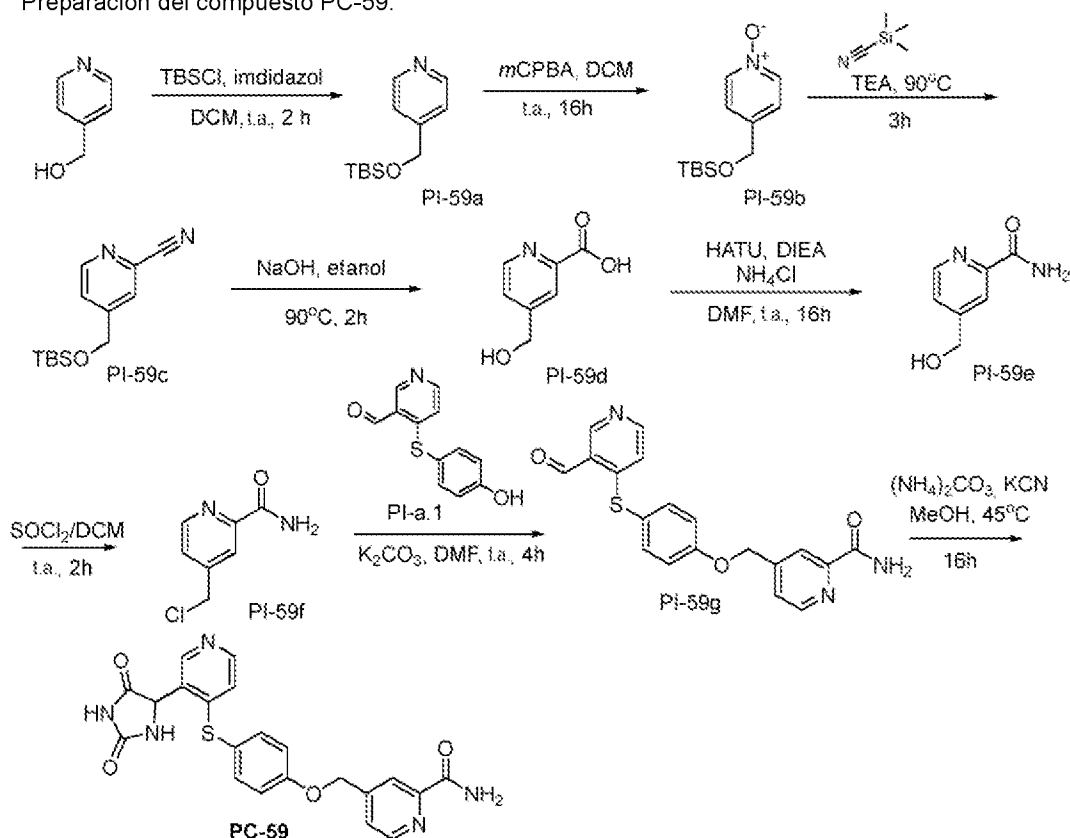
25

A una solución de PI-58c (180 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq) en MeOH (3 mL) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (198 mg, 2,06 mmol, 4,0 eq) y KCN (67 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a $45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a $\text{pH}=1\sim 2$ y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}=7\sim 8$ 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-58 (118 mg, 54%) como un sólido amarillo.

30

35

Preparación del compuesto PC-59:



5 A una solución del compuesto 4-piridinametanol (5 g, 45,82 mmol, 1,0 eq) e imidazol (7,97 g, 137,45 mmol, 3,0 eq) en DCM (100 mL) se añadió TBSCl (13,8 g, 91,64 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (100 mL). La mezcla se extrajo 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-59a (7,2 g, 70%).

10 A una solución del compuesto PI-59a (10 g, 44,76 mmol, 1,0 eq) en DCM (150 mL) se añadió m-CPBA (11,58 g, 67,14 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Luego la mezcla se inactivó con solución 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto PI-59b (8,1 g, 75%).

15 A una mezcla del compuesto PI-59b (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). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-59c (5,1 g, 47%).

20 A una solución de PI-59c (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). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-59d (3,2 g, 99%).

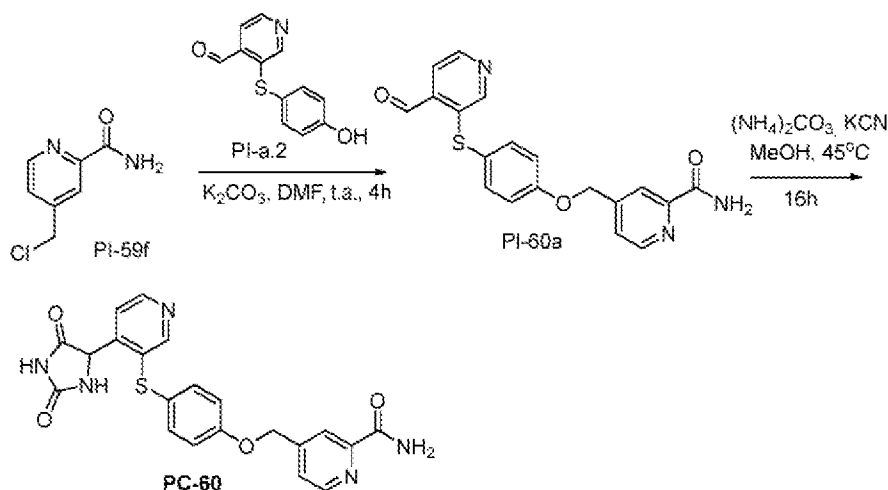
30 A una solución de PI-59d (2,2 g, 14,36 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL) se añadieron sucesivamente NH₄Cl (1,54 g, 28,73 mmol, 2,0 eq), HATU (5,46 g, 14,36 mmol, 1,0 eq) y DIEA (5,57 g, 43,08 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-59e (0,6 g, 27%).

35 A una mezcla de PI-59e (0,53 g, 3,48 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL) se le añadió SOCl₂ (0,83 g, 6,96 mmol, 2,0 eq) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃,

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar PI-59f (0,47 g, 79%).

- 5 A una solución de PI-59f (470 mg, 2,75 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) se añadieron PI-a.1 (636 mg, 2,75 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (759 mg, 5,5 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mLX3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-59g (210 mg, 21%).
- 10 A una solución de PI-59g (400 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en MeOH (7 mL) se añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (419 mg, 4,38 mmol, 4,0 eq) y KCN (141 mg, 2,19 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-59 (52 mg, 11%) como un sólido blanco.
- 15

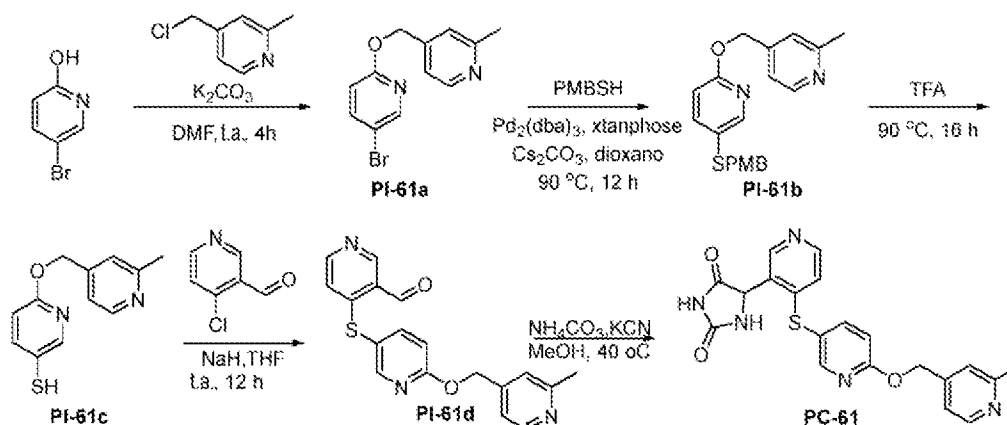
Preparación del compuesto PC-60:



- 20 A una solución de PI-59f (470 mg, 2,75 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) se añadieron PI-a.2 (636 mg, 2,75 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (759 mg, 5,5 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mLX3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-60a (230 mg, 23%).
- 25
- 30 A una solución de PI-60a (230 mg, 0,63 mmol, 1,0 eq) en MeOH (6 mL) se le añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (241 mg, 2,51 mmol, 4,0 eq) y KCN (81 mg, 1,26 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45°C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-60 (53 mg, 19%) como un sólido amarillo.

35

Preparación del compuesto PC-61:



5 A una solución de 5-bromo-2-hidroxipiridina (5 g, 28,74 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL) se añadió 4-(clorometil)-2-metilpiridina (4,07 g, 28,74 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (7,93 g, 57,47 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-61a (4,1 g, 51%).

10 A una mezcla de PI-61a (1 g, 3,58 mmol, 1,0 eq), 4-metoxi- α -toluenotiol (607 mg, 3,94 mmol, 1,1 eq), xantphos (207 mg, 0,36 mmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (1,75 g, 5,37 mmol, 1,5 eq) en dioxano (30 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (230 mg, 0,25 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 12 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua (50 mL) y acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-61b (0,8 g, 63%).

15 PI-61b (1 g, 2,83 mmol, 1,0 eq) se disolvió en TFA (20 mL) y se agitó a $90^\circ C$ durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar PI-61c (0,5 g, 76%).

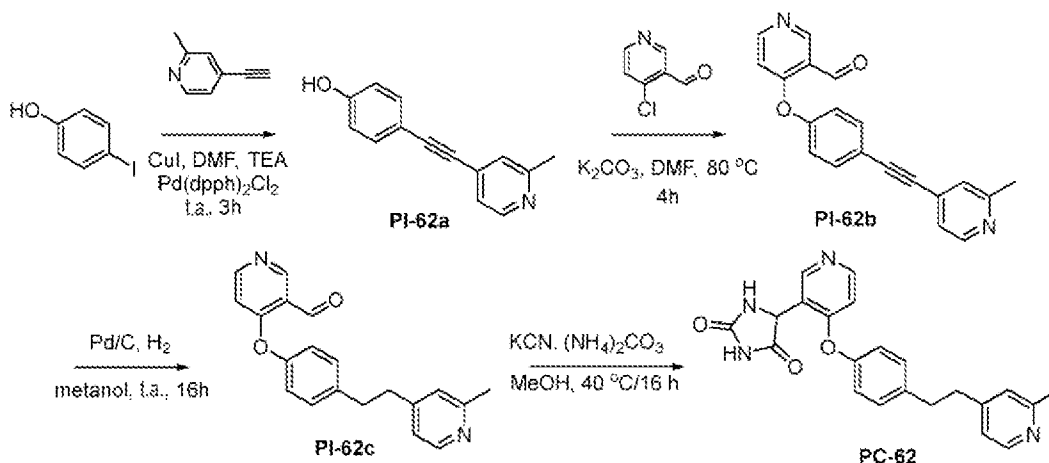
20 A una solución de PI-61c (600 mg, 2,58 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) se añadió NaH (103 mg, 2,58 mmol, 1 eq, 60%) a $0^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 1 h. Después se añadió 4-cloronicotinaldehído (365 mg, 2,58 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó 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 Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-61d (250 mg, 29%).

25 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-61d (250 mg, 29%).

30 A una solución de PI-61d (200 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió $(NH_4)_2CO_3$ (227 mg, 2,37 mmol, 4,0 eq) y KCN (77 mg, 1,19 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a $45^\circ C$ durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-61 (104 mg, 43%) como un sólido blanco.

35

Preparación del compuesto PC-62:



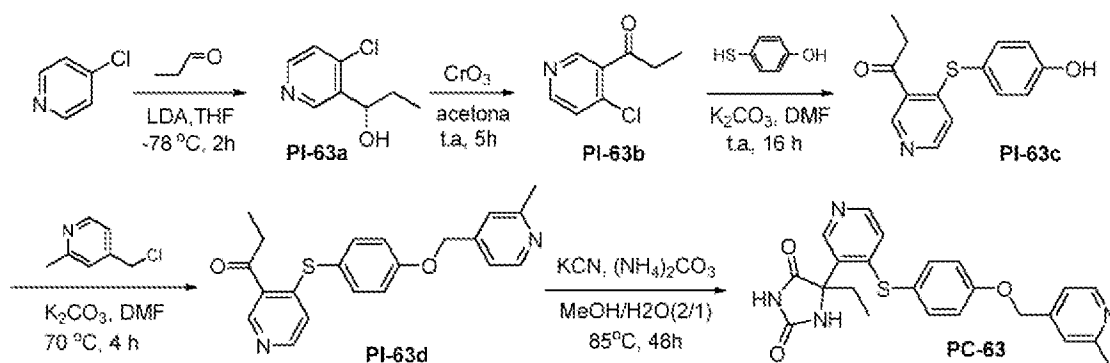
5 A una solución de 4-yodofenol (2,2 g, 10 mmol, 1,0 eq) y 4-etinil-2-metilpiridina (1,29 g, 11 mmol, 1,1 eq) en DMF (30 mL) se añadieron TEA (3,2 g, 30 mmol, 3 eq), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1,4 g, 2 mmol, 0,2 eq) y CuI (0,38 g, 2 mmol, 0,2 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-62a (1,05 g, 45%).

10 A una solución de PI-62a (0,8 g, 3,82 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 mL) se añadieron 4-cloronicotinaldehído (0,54 g, 3,82 mmol, 1,0 eq) y K₂CO₃ (1,05 g, 7,64 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-62b (0,45 g, 37%).

20 A una solución de PI-62b (1,0 eq) en metanol (10 mL) se añade Pd/C (20 mg). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (1,4 kg/cm² (20 psi)) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar PI-62c sin purificación adicional.

25 A una solución de PI-62c (1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añaden (NH₄)₂CO₃ (4,0 eq) y KCN (2,0 eq). La mezcla se agita a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añade HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se añade solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=7~8 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para dar PC-62.

Preparación del compuesto PC-63:



30 A una mezcla de 4-cloropiridina (100 g, 0,667 mol, 1,0 eq) en THF seco (1 l) se añadió rápidamente LDA (2 M en THF, 733,26 mL, 1,467 mol, 2,2 eq) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota propionaldehído (74,1 g, 0,999 mol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar PI-63a (45 g, 48%).

35

A una mezcla de PI-63a (26,3 g, 0,154 mol, 1,0 eq) en acetona (300 mL) se añadió CrO_3 (30,8 g, 0,308 mol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-63b (16,0 g, 62%)

5

A una mezcla de PI-63b (1 g, 4,67 mmol, 1,0 eq) y 4-mercaptofenol (590 mg, 4,67 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (1,29 g, 9,34 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx3). 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-63c (1,2 g, 99%).

10

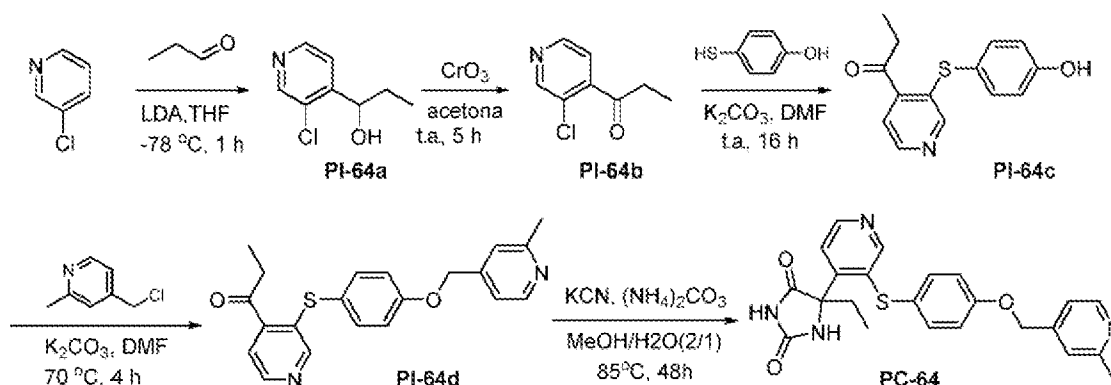
A una mezcla de PI-63c (500 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq) y 4-(clorometil)-2-metilpiridina (409 mg, 2,89 mmol, 1,5 eq) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (798 mg, 5,78 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mlx3). 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-63d (610 mg, 87%).

15

A una solución de PI-63d (610 mg, 1,68 mmol, 1,0 eq) en MeOH/ H_2O (12 mL, 5/1) se añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (644 mg, 6,71 mmol, 4,0 eq) y KCN (218 mg, 3,36 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-63 (80 mg, 11%) como un sólido blanco.

25

Preparación del compuesto PC-64:



30

A una mezcla de 3-cloropiridina (100 g, 0,667 mol, 1,0 eq) en THF seco (1 l) se añadió rápidamente LDA (2 M en THF, 733,26 mL, 1,467 mol, 2,2 eq) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Después se añadió gota a gota propionaldehído (74,1 g, 0,999 mol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar PI-64a (45 g, 48%).

35

A una mezcla de PI-64a (26,3 g, 0,154 mol, 1,0 eq) en acetona (300 mL) se añadió CrO_3 (30,8 g, 0,308 mol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-64b (16,0 g, 62%)

40

A una mezcla de PI-64b (1 g, 4,67 mmol, 1,0 eq) y 4-mercaptofenol (590 mg, 4,67 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (1,29 g, 9,34 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx3). 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-64c (1,2 g, 99%).

45

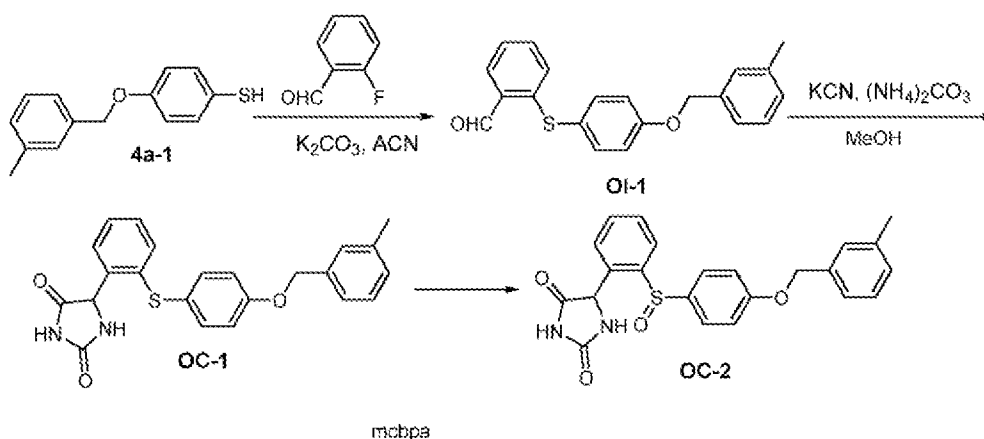
50

A una mezcla de PI-64c (500 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq) y 4-(clorometil)-2-metilpiridina (409 mg, 2,89 mmol, 1,5 eq) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (798 mg, 5,78 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se inactivó con H_2O (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30

mlx3). 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar PI-64d (610 mg, 87%).

- 5 A una solución de PI-64d (700 mg, 1,92 mmol, 1,0 eq) en MeOH/H₂O (12 mL, 5/1) se añadieron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (637 mg, 7,68 mmol, 4,0 eq) y KCN (248 mg, 3,83 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por cromatografía en gel de sílice para dar PC-64 (242 mg, 29%) como un sólido blanco.
- 10

Preparación de los compuestos OC-1 y OC-2:



15

A una mezcla del compuesto 4a-1 (0,5 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) en ACN (15 mL) se añadió 2-fluorobenzaldehído (0,271 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (0,906 g, 6,52 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto OI-1 (490 mg, 68%).

20

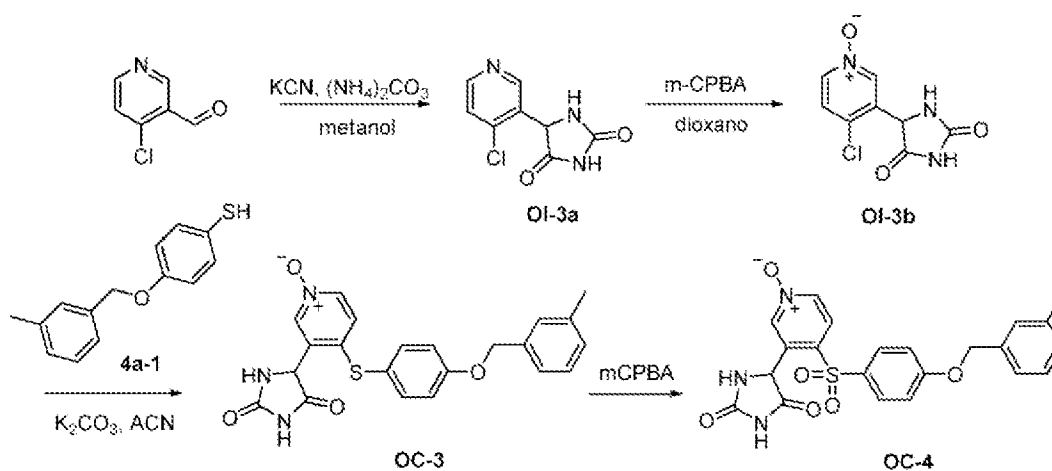
A una mezcla del compuesto OI-1 (200 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se añadieron KCN (78 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (230 mg, 2,4 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto OC-1 (200 mg, 82%).

25

A una mezcla del compuesto OC-1 (15 mg, 0,037 mmol, 1,0 eq) en dioxano (1 mL) se añadió m-CPBA (6,4 mg, 0,037 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con EA y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto OC-2 (9,6 mg, 62%).

30

Preparación de los compuestos OC-3 y OC-4:



35

A una mezcla de 4-cloronicotinaldehído (1 g, 7,1 mmol, 1,0 eq) en MeOH (6 mL) se añadió KCN (0,92 mg, 14,2

mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (2,71 g, 28,2 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC para dar el compuesto OI-3a (1,0 g, 66%) como un sólido blanco.

5

A una mezcla de OI-3a (1,0 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 mL) se añadió m-CPBA (0,82 g, 4,73 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-3b (200 mg, 19%).

10

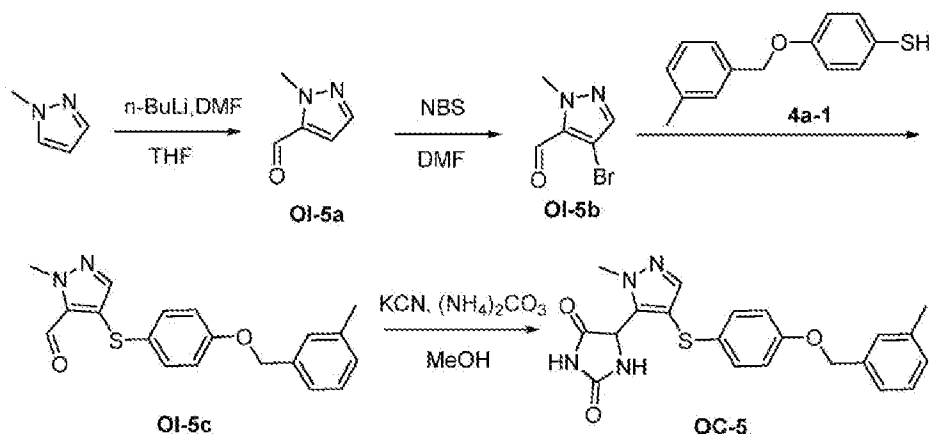
A una mezcla de OI-3b (100 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) y el compuesto 4a-1 (99 mg, 0,43 mmol, 1 eq) en ACN (2 mL) se añadió sucesivamente K_2CO_3 (182 mg, 1,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar OC-3 (23,6 mg, 13%).

15

A una mezcla del compuesto OC-3 (20 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq) en dioxano (1 mL) se añadió m-CPBA (8,5 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OC-4 (8 mg, 40%).

20

Preparación del compuesto OC-5:



25

A una mezcla de 1-metil-1H-pirazol (16,4 g, 0,2 mol, 1,0 eq) en THF seco (150 mL) se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 96 mL, 0,24 mol, 1,2 eq) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Después se añadió gota a gota DMF (30,8 mL, 0,4 mol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EA (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto OI-5a (12,7 g, 58%).

30

A una mezcla del compuesto OI-5a (2 g, 18,2 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) se añadió NBS (4,86 g, 27,3 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto OI-5b (2,3 g, 67%).

35

A una mezcla de OI-5b (700 mg, 3,72 mmol, 1,0 eq), 4a-1 (1,27 g, 4,09 mmol, 1,1 eq), DPPF (42 mg, 0,503 mmol, 0,1 eq) y DIEA (942 mg, 7,55 mmol, 1,5 eq) en tolueno (10 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (150 mg, 0,260 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-5c (120 mg, 10%).

40

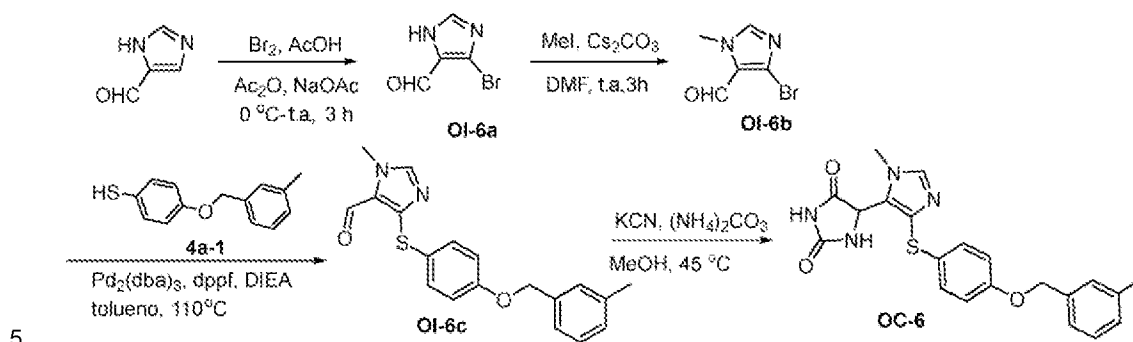
A una mezcla del compuesto OI-5c (140 mg, 0,414 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadió KCN (54 mg, 0,828 mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (159 mg, 1,66 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el

45

50

compuesto OC-5 (67 mg, 40%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto OC-6:



A una mezcla de 4-imidazolcarboxaldehído (1 g, 10,4 mmol, 1,0 eq) y NaOAc (14,15 g, 104 mmol, 10 eq) en AcOH (100 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ (3,8 g, 23,77 mmol, 2,3 eq) en Ac₂O (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción

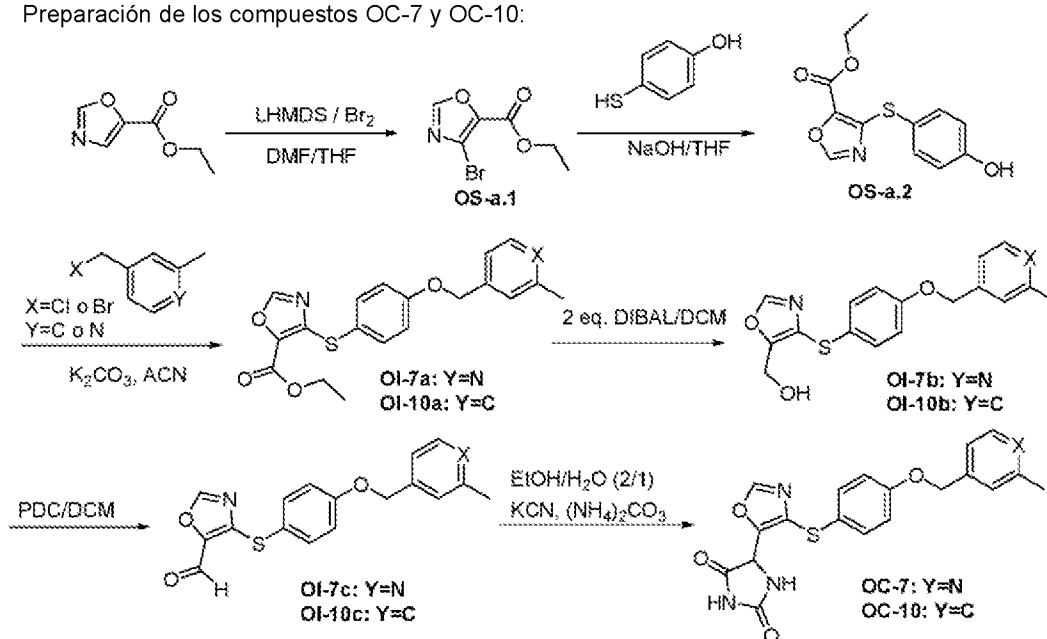
mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada NaHCO₃ y se extrajo con EA (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar OI-6a (0,8 g, 44%).

A una mezcla de OI-6a (1 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) y Cs₂CO₃ (1,86 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL) se añadió sucesivamente MeI (0,82 g, 5,71 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar OI-6b (0,7 g, 65%).

A una mezcla de OI-6b (0,7 g, 3,7 mmol, 1,0 eq), 4a-1 (1,27 g, 5,56 mmol, 1,5 eq), CyPF-tBu (CAS: 158923-11-6) (21 mg, 0,04 mmol, 0,01 eq) y Cs₂CO₃ (942 mg, 7,55 mmol, 2,5 eq) en DME (10 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol, 0,01 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-6c (0,28 g, 22%).

A una solución de OI-6c (280 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadieron (NH₄)₂CO₃ (320 mg, 3,31 mmol, 4,0 eq) y KCN (108 mg, 1,65 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6~7 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 por cromatografía en gel de sílice para dar OC-6 (200 mg, 59%) como un sólido blanco.

Preparación de los compuestos OC-7 y OC-10:



5 A una solución de oxazol-5-carboxilato de etilo (0,28 g, 2,00 mmol) en THF/DMF (2/2 mL) se añadieron Br₂ (0,13 mL, 2,6 mmol, 1,3 eq) y LHMDS (2,6 mL, 2,6 mmol, 1,3 eq) para obtener una mezcla de reacción, que se agitó a -60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EA y agua y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:4) para dar OS-a.1 como aceite amarillo (0,1 g, 30%).

10 A una solución de OS-a.1 (0,3 g, 1,36 mmol) en THF (10 mL) se añadieron NaOH (81 mg, 2,05 mmol, 1,5 eq) y 4-mercaptofenol (0,17 g, 1,36 mmol, 1 eq) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EA y agua y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con EA/Hex (EA/Hex = 1:2) para dar OS-a.2 como un sólido amarillo (0,25 g, 71%).

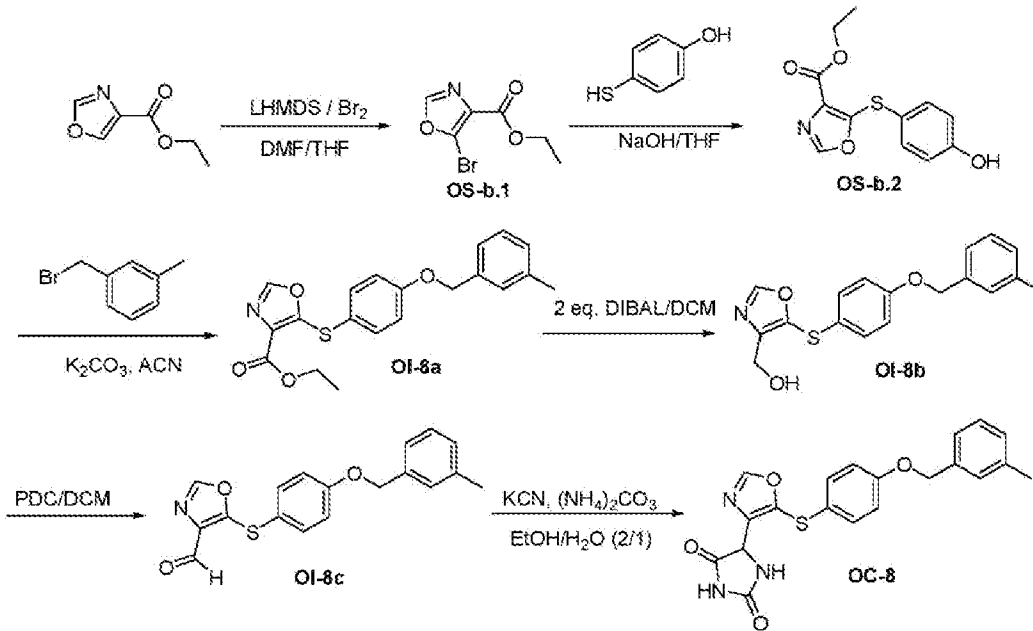
15 A una solución del compuesto OS-a.2 (4,2 g, 15,85 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 mL) se añadieron 4-(clorometil)-2-metilpiridina (2,2 g, 15,85 mmol, 1,0 eq) y K₂CO₃ (6,6 g, 47,55 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua 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 por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto OI-7a (2,5 g, 44%).

25 A una solución de OI-7a (1,4 g, 3,93 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (10 mL) se añadió DIBAL-H (1 M en hexano, 7,87 mL, 7,87 mmol, 2,0 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄·10H₂O (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-7b (620 mg, 48%).

30 A una solución de OI-7b (620 mg, 1,89 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL) se añadieron PDC (1,4 g, 3,78 mmol, 2,0 eq) y K₂CO₃ (782 mg, 5,67 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-7c (205 mg, 33%).

40 A una solución de OI-7c (205 mg, 0,629 mmol, 1,0 eq) en MeOH (3 mL) se añadieron (NH₄)₂CO₃ (241 mg, 2,52 mmol, 4,0 eq) y KCN (82 mg, 1,26 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1 a 2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a pH=6 a 7 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 por prep-TLC para dar OC-7 (41 mg, 16%) como un sólido blanco. El compuesto OC-10 se sintetizó de la misma manera excepto que la (clorometil)-2-metilpiridina se reemplazó por 1-(bromometil)-3-metilbenceno.

Preparación del compuesto OC-8:

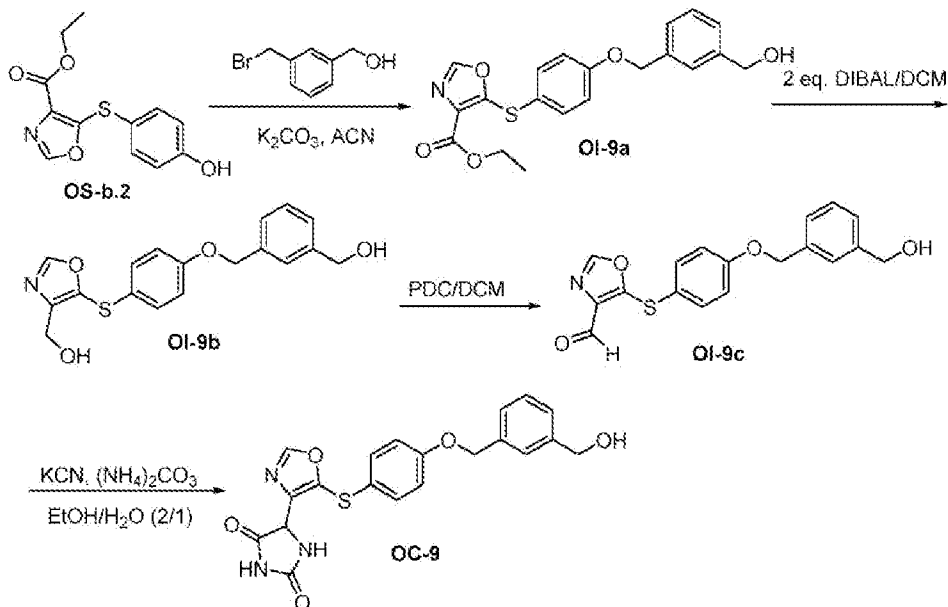


5

El compuesto OC-8 se sintetizó por el mismo procedimiento que la síntesis del compuesto OC-10 excepto que el material de partida oxazol-5-carboxilato de etilo se reemplazó por el oxazol-4-carboxilato de etilo.

Preparación del compuesto OC-9:

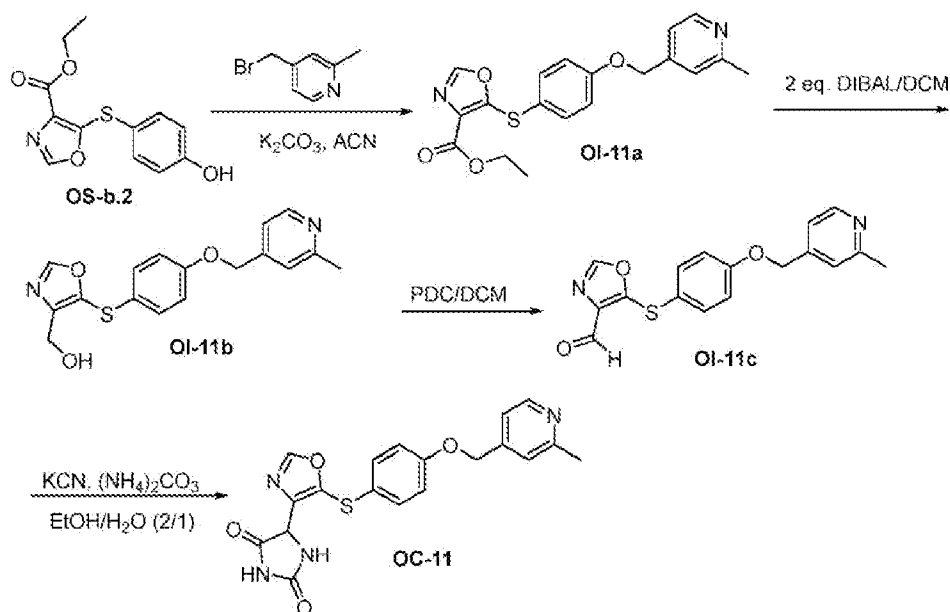
10



El compuesto OC-9 se sintetizó por el mismo procedimiento que la síntesis de OC-8, excepto que el material de partida 1-(bromometil)-3-metilbenceno se reemplazó por (3-(bromometil)fenil)metanol.

15

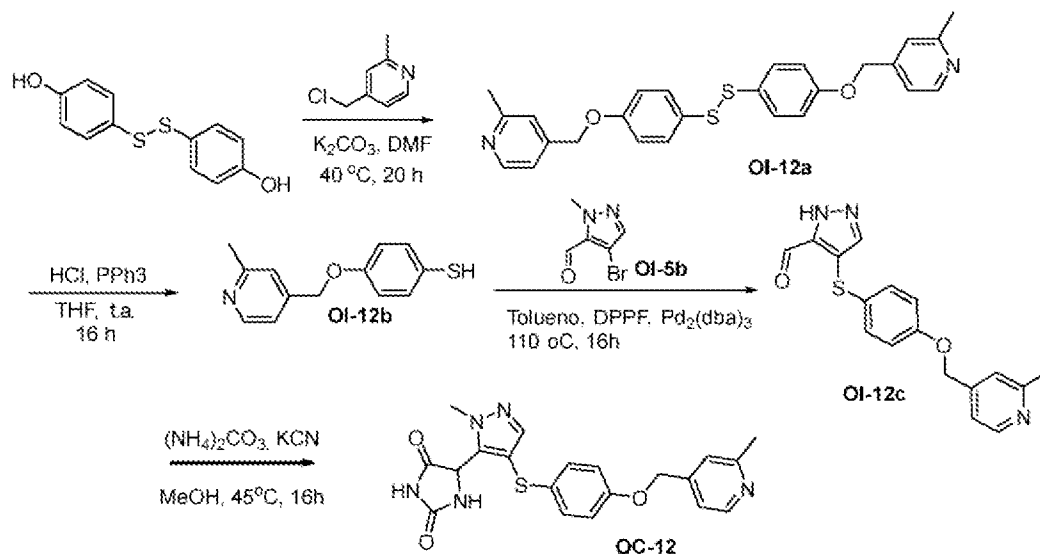
Preparación del compuesto OC-11



El compuesto OC-11 se sintetizó por el mismo procedimiento que la síntesis de OC-8, excepto que el material de partida 1-(bromometil)-3-metilbenceno se reemplazó por 4-(clorometil)-2-metilpiridina.

5

Preparación del compuesto OC-12:



10 A una solución de disulfuro de bis(4-hidroxifenilo) (5,0 g, 19,97 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL) se añadieron 4-(clorometil)-2-metilpiridina (6,22 g, 43,94 mmol, 2,2 eq) y K_2CO_3 (8,2 g, 59,91 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 45°C durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-12a (3,9 g, 42%).

15

A una solución de OI-12a (3,9 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en THF (50 mL) se añadieron PPh_3 (2,22 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) y HCl concentrado (8,8 mL, 84,6 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto OI-12b (2,1 g, 53%).

20

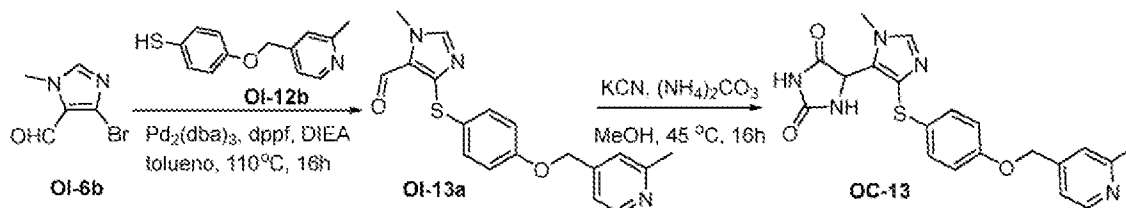
A una mezcla de OI-12b (296 mg, 1,28 mmol, 1,1 eq), OI-5b (220 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq), DPPF (10 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq) y DIEA (225 mg, 1,74 mmol, 1,5 eq) en tolueno (10 mL) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0,08 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión

25

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-12c (180 mg, 45%)

A una mezcla de OI-12c (120 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq) en MeOH (4 mL) se añadieron KCN (46 mg, 0,7 mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (134 mg, 1,4 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por prep-TLC para dar el compuesto OC-12 (50 mg, 35%) como un sólido blanco.

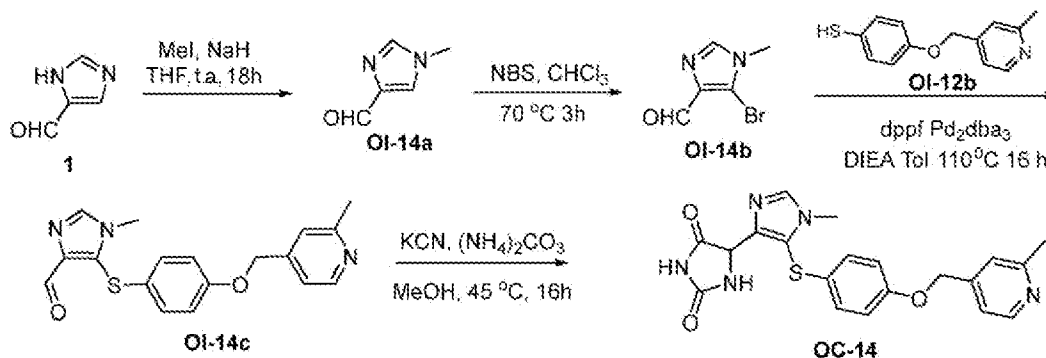
10 Preparación del compuesto OC-13:



A una mezcla de OI-6b (310 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq), OI-12b (414 mg, 1,79 mmol, 1,1 eq), DPPF (88 mg, 0,16 mmol, 0,1 eq) y DIEA (313 mg, 2,43 mmol, 1,5 eq) en tolueno (16 mL) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104 mg, 0,11 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua (50 mL) y acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-13a (400 mg, 72%)

A una mezcla de OI-13a (370 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 mL) se añadieron KCN (142 mg, 2,18 mmol, 2,0 eq) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (418 mg, 4,36 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para ajustar a 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 por prep-TLC para dar OC-13 (73 mg, 16%) como un sólido blanco.

Preparación del compuesto OC-14:



A una mezcla de 4-imidazolcarboxaldehído (6 g, 62,44 mmol, 1,0 eq) en THF (60 mL) se añadió NaH (3 g, 74,9 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió MeI (10,5 g, 74,9 mmol, 1,2 eq). Después la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-14a (4 g, 58%).

A una solución de OI-14a (4 g, 36,36 mmol, 1,0 eq) en cloroformo (40 mL) se añadió NBS (7,12 g, 40 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 mL) y DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar OI-14b (333 mg, 4,8 %).

A una mezcla de OI-14b (333 mg, 1,76 mmol, 1,0 eq), el compuesto OI-12b (448 mg, 1,94 mmol, 1,1 eq), DPPF (100 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq) y DIEA (340 mg, 2,64 mmol, 1,5 eq) en tolueno (20 mL) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113 mg, 0,12 mmol, 0,07 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró y se extrajo con agua (50 mL) y acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre

ES 2 984 594 T3

Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar OI-14c (261 mg, 43%)

5 A una mezcla de OI-14c (261 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 mL) se añadieron KCN (100 mg, 1,53 mmol, 2,0 eq) y (NH₄)₂CO₃ (295 mg, 3,08 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. A la reacción se le añadió HCl 3 M para ajustar a pH=1~2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar a 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 por prep-TLC para dar el compuesto OC-14 (183 mg, 58%) como un sólido blanco.

10

Ensayos biológicos

Ejemplo 1: Ensayos inhibidores de MMP

15 El efecto inhibitor de los compuestos sobre la velocidad de escisión del sustrato fluorogénico de MMP (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 dominio catalítico de MMP-12 humana recombinante 4 nM, sustrato fluorogénico de MMP 4 μM y varias
20 concentraciones (0,15 nM a 10.000 nM) de diluciones del compuesto de ensayo en tampón HEPES (pH 7,5) que contiene CaCl₂ 10 mM, Brij® 35 al 0,01 % (lauril éter polioxietileno (23)) y BSA 0,1 mg/mL.

25 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. La placa después se introdujo en un lector de placas para medir la intensidad de la fluorescencia a las longitudes de onda de excitación/emisión de 340 nm/440 nm cada 10 min durante al menos 1 hora a 37 °C. La IC₅₀ de cada compuesto en la inhibición de MMP-12 se determinó usando una lectura obtenida en el punto temporal de 30 minutos. Los resultados para cada compuesto ensayado se muestran en la Tabla 1.

30

Ejemplo 2: Ensayo de selectividad

35 El ensayo de selectividad para MMP se realizó usando otras MMP humanas recombinantes, incluyendo MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13 y MMP-14. La IC₅₀ de los compuestos para las otras MMP humanas recombinantes se determinó como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Perfil de selectividad para MMP-12 de compuestos según realizaciones de la solicitud

ID	Actividad del compuesto									
	MMP-12	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-8	MMP-9	MMP-10	MMP-13	MMP-14
PC-8	A	E	D	D	E	E	E	E	D	E
PC-10	A	E	D	D	E	D	D	E	D	E
PC-12	A	E	D	C	E	D	D	D	E	E
PC-13	A	E	D	C	E	D	D	D	D	E
PC-16	A	E	C	D	E	D	D	D	D	D
PC-22	A	E	D	C	E	D	D	D	C	D
PC-28	A	E	D	D	E	C	D	D	C	D
PC-48	A	E	D	D	E	D	D	D	C	E
PC-50	A	E	C	C	E	C	D	D	C	D
PC-51	A	E	D	D	D	C	D	D	C	D
OC-7	A	E	C	D	E	C	D	D	C	E
OC-12	A	E	C	D	E	C	D	D	C	D
OC-13	A	E	C	D	E	C	D	D	C	C
TC-4	A	E	D	C	E	C	D	D	D	D
TC-5	A	E	D	D	E	D	D	D	E	E
TC-8	A	E	C	C	D	B	C	C	B	C

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

40

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

45

Ejemplo 3: Estudio de eficacia de inhibidores de MMP-12 en el modelo de fibrosis renal de rata SD mediante oclusión ureteral unilateral (UUO)

Este estudio era para evaluar la eficacia terapéutica del inhibidor de MMP-12, PC-16 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 PC-16 2 mg/kg/día (grupo-2, n=9), grupo PC-16 6 mg/kg/día (grupo-3, n=10), grupo PC-16 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 ensayo, PC-16 se administró dos veces al día por vía oral después de modelización durante 14 días. Se preparó suero sanguíneo periférico antes de la modelización y el día 15 (un día después de la última dosificación). Todos los animales se sacrificaron y procesaron para estudios de patología del riñón izquierdo.

El tratamiento con PC-16 en una dosis de 20 mg/kg/día limitó ligeramente la elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en comparación con el grupo de vehículo, sin embargo, no todos los datos muestran 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, atresia 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 PC-16 mostró un claro efecto dependiente de la dosis, y una dosis de 20 mg/kg/día era más efectiva que una dosis de 2 mg/kg/día ($p < 0,01$). La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial en la corteza indicaba una reducción significativa con el tratamiento de PC-16 y mostró una eficacia dependiente de la dosis de PC-16. La evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial en la corteza indicó una reducción significativa de la puntuación de fibrosis con el tratamiento de PC-16 en todos los grupos de dosis. Hubo un claro efecto dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento con PC-16.

El análisis de tinción inmunohistoquímica (IHC) en la zona de la corteza del riñón izquierdo para los animales tratados con PC-16 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno-I con una dosis de 20 mg/kg/día ($P < 0,05$) con una tendencia de reducción dependiente de la dosis con el tratamiento con PC-16. También mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno-IV con una dosis de PC-16 de 6 mg/kg/día ($P < 0,05$), PC-16 de 20 mg/kg/día con una tendencia de reducción dependiente de la dosis con el tratamiento con PC-16.

En conclusión, la UUO indujo un daño significativo en la corteza renal, inflamación y fibrosis intersticial en el espacio de los 15 días posteriores a la modelización. El tratamiento con PC-16 representaba 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 PC-16 redujo la deposición de colágeno relacionado (colágeno I y IV) en la zona de la corteza del riñón dañado.

Métodos experimentales detallados:

Animales: Género: Macho, ratas SD, 180-220 g, total 71. Certificado: 11400700272659, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., China. Mantenimiento de animales: Los animales se mantuvieron en un entorno 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 directrices 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 35 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 de 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 mantenimiento con comida y agua habituales.

Agrupamiento de los experimentos: Los animales del modelo de UUO se dividieron en 7 grupos de forma aleatorizada como vehículo (grupo-1, n=8), PC-16 2 mg/kg/día (grupo-5, n=9), PC-16 6 mg/kg/día (grupo-6, n=10), PC-16 20 mg/kg/día (grupo-7, n=9) (Tabla 4.1). Pauta de administración: Todos los artículos de ensayo se diseñaron como una administración oral por medio de una perfusión gástrica. Los artículos de ensayo se diseñaron para ser suministrados dos veces al día comenzando el mismo día de la modelización durante 14 días (Tabla 4.1). Criterios de valoración: 1) Extracción de sangre: Se extrajo sangre periférica de todos los animales en cada grupo y se preparó para suero antes de la modelización y el día 15 (un día después de la última dosis), se almacenó a -80 °C. Todos los animales se sacrificaron de acuerdo con el SOP de KCI. Después de confirmar la muerte de los animales sin respiración ni latido del corazón, 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 kits de ensayo relacionados. 3) Examen de patología renal:

3a) Tinción con HyE del riñón y análisis: siguiendo el SOP patológico de KCl, 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 superficie más grande y se deshidrató en etanol graduado, se aclaró en xileno y se insertó 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 (HyE). 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 según el porcentaje de implicación 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 a 3 de acuerdo con el porcentaje de implicación 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 y dilatación tubular y necrosis como daño tubular total. La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial se calificó de 0 a 4 según el grado de infiltración de células inflamatorias: puntuación 0 = sin células inflamatorias; puntuación 1=infiltración de células inflamatorias leve; puntuación 2=infiltración de células inflamatorias moderada; puntuación 3=infiltración de células inflamatorias grave; puntuación 4=infiltración de células inflamatorias extensa. 3b) Tinción tricrómica de Masson del riñón y análisis: Se montaron secciones delgadas (3 µm) en portaobjetos de vidrio, se desparafinaron, se rehidrataron en agua destilada y se tiñeron con tricrómico de Masson. Todos los portaobjetos teñidos se escanearon con el escáner NanoZoomer Digital Pathology (S210, Hamamaci, Japón). La evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial de la corteza, con cinco campos diferentes a un aumento de x10 seleccionados aleatoriamente de la corteza renal, se estima usando el siguiente sistema de puntuación de 0-4 de acuerdo con el porcentaje de implicación de 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 IHC de riñón y análisis: 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, n.º Cat. ab34710), colágeno-IV (Abcam, n.º Cat. ab6586). La tinción IHC se procesó según el protocolo estándar de IHC en KCl. Después, 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 positiva/área de análisis (%). 4) Análisis estadístico: Se usó Graphpad, prism 5.0 para todos los análisis estadísticos con un valor de p <0,05 considerado significativo. Todos los datos se dieron como media±SEM. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante pruebas ANOVA con prueba de Bonferroni o prueba T de Student.

Tabla 4.1: Grupos de experimentos con animales

Grupo	N	OP	Comp.	Conc. mg/mL	Dosis mL/kg	Dosis mg/kg
Grupo-1	9	UUO	Vehículo	N/A	10	N/A
Grupo-2	9	UUO	PC-16	0,1 mg/mL	10	2 mg/kg/día, dos veces al día
Grupo-3	9	UUO	PC-16	0,3 mg/mL	10	6 mg/kg/día, dos veces al día
Grupo-4	9	UUO	PC-16	1 mg/mL	10	20 mg/kg/día, dos veces al día

Resultados:

- a) Cambios fisiológicos de los animales durante los periodos experimentales: varios animales murieron durante el período experimental, lo cual se consideró como que el modelo falló, tal como que se rompió el uréter durante la operación, lo que indujo peritonitis. El número de animales muertos en cada grupo se muestra en la Tabla 4.1.
- b) Cambios en el BUN y la creatinina en suero: el BUN en suero en todos los animales aumentó después de la UUO el día 15 en comparación con antes de la modelización (p <0,001). El tratamiento con PC-16 con una dosis de 20 mg/kg/día mostró el mismo resultado (FIG. 1A); no todos los datos mostraron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del modelo. Los niveles de creatinina en el suero mostraron un cambio similar al del BUN (FIG. 1B).
- c) Cambios en el daño del riñón izquierdo - Daños tubulares: Después de 15 días de la UUO, el riñón izquierdo mostró dilatación de la cavidad pélvica en todos los animales. La corteza renal presentaba 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 (FIG. 1C). El tratamiento con PC-16 presentaba un claro efecto dependiente de la dosis, y una dosis de 20 mg/kg/día tenía más efecto que una dosis de 2 mg/kg/día (p<0,01) (FIG. 1D (I)).
- d) Cambios en el daño del riñón izquierdo - Inflamación intersticial: La evaluación semicuantitativa de la inflamación intersticial en la corteza indicaba una reducción significativa con el tratamiento de PC-16, y presentaba una eficacia dependiente de la dosis de PC-16 (FIG. 1D (II)).

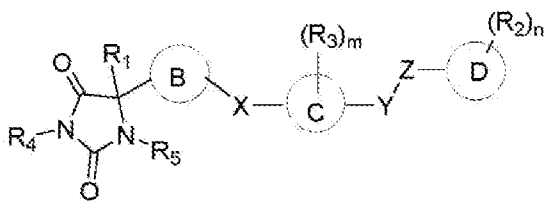
- 5 e) Cambios en el daño del riñón izquierdo - Fibrosis intersticial de la corteza: Después de 15 días de la UUO, el riñón izquierdo mostró cavidad pélvica, zona de la médula y zona de la corteza con una fibrosis intersticial significativa en todos los animales. Se analizó la fibrosis intersticial en la zona de la corteza y presentó un grado diferente con el tratamiento de los Comp. de ensayo (FIG. 1E). La evaluación semicuantitativa de la fibrosis intersticial en la corteza indicaba una reducción significativa de la puntuación de fibrosis con el tratamiento de PC-16 con una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0,001$). Había un claro efecto dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento con PC-16 (FIG. 1F).
- 10 f) Análisis patológico de múltiples biomarcadores en el riñón izquierdo: Colágeno-I: El análisis de tinción IHC en la zona de la corteza del riñón izquierdo para los animales tratados con PC-16 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno-I con una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0,05$); una tendencia de reducción dependiente de la dosis en grupos de tratamiento con PC-16 (FIG. 1G (I) y FIG. 1H (I)). Colágeno IV: la tinción IHC en el área de la corteza del riñón izquierdo de los animales tratados con PC-16 mostró una reducción significativa en la deposición de colágeno IV con una dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0,05$); una tendencia de reducción dependiente de la dosis con tratamiento con PC-16 (FIG. 1G (II) y FIG. 1H (II)).
- 15

Referencias

- 20 1. US 7179831
2. WO 02/096426
3. US 2004/0067996
- 25 4. WO 2004/108086
5. WO 02/074752
6. WO 2004/020415

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

(I),

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

10

el anillo B es piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo u oxazolilo, en donde cada uno del piridinilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo está opcionalmente sustituido con -CH₃;

el anillo C es fenilo;

15

el anillo D es fenilo o piridinilo;

X es O o S;

20

cada uno de 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;

R₁ es hidrógeno o alquilo;

25

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

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

30

R₄ es hidrógeno o alquilo;

R₅ es hidrógeno;

35

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, hidroxilo, halógeno y alcoxi;

m es 1, 2, 3 o 4;

40

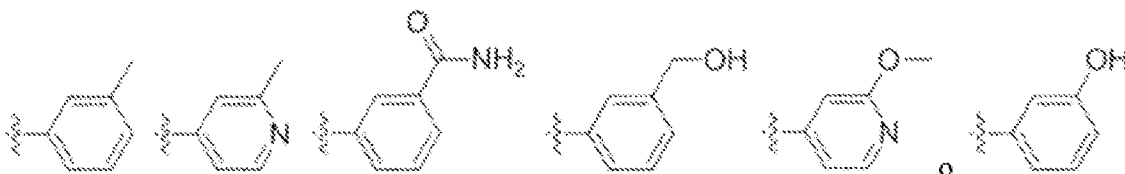
n es 1, 2, 3, 4 o 5;

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

45

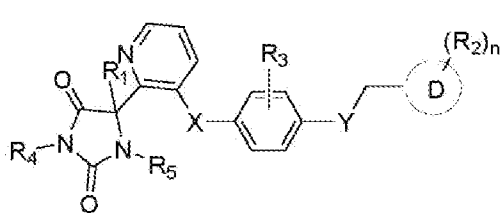
q es 0, 1 o 2

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo D es:

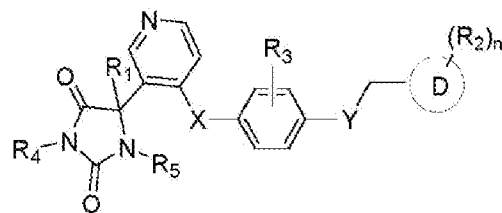


50

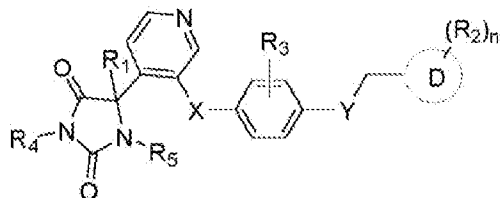
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (II-a), un compuesto de fórmula (II-b), un compuesto de fórmula (II-c) y un compuesto de fórmula (II-d):



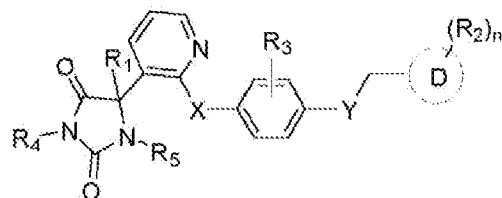
(II-a)



(II-b)



(II-c)



(II-d)

5 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

10

R₄ es hidrógeno o -CH₃;

R₅ es hidrógeno o -CH₃;

15

R₃ es, -F, -Cl o CH₃;

X es S, SO o SO₂;

Y es O, NH, CH₂ o NHCH₃;

20

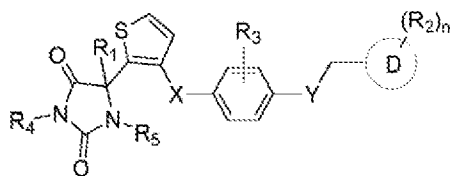
el anillo D es piridinilo o fenilo;

R₂ es -CH₃, -CH₂OH, -OH, CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -CH₂CH(CH₃)₂; y

25

n es 0 o 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IV):



(IV),

30

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

35

cada uno de R₁, R₄ y R₅ es hidrógeno;

X es S;

40

Y es O;

R₃ es hidrógeno;

el anillo D es fenilo o piridinilo;

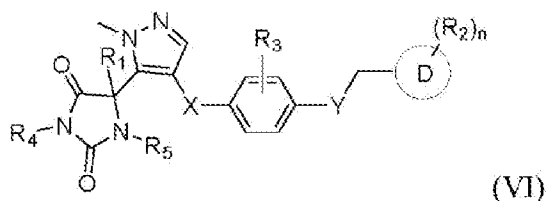
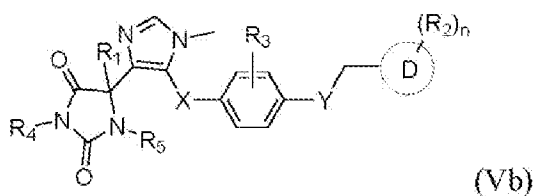
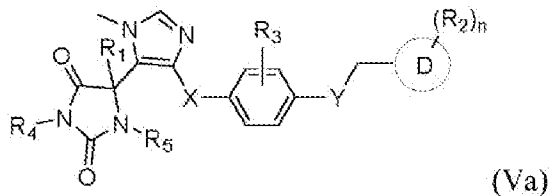
45

R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

n es 0 o 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (Va), un compuesto de fórmula (Vb) y un compuesto de fórmula (VI):

5



10 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

15 cada uno de R₁, R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno;

15

X es S;

Y es O;

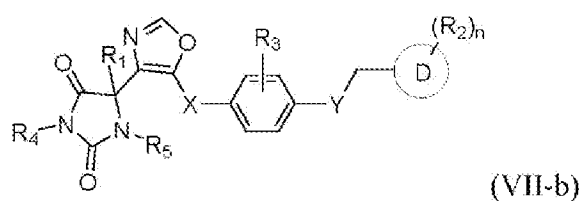
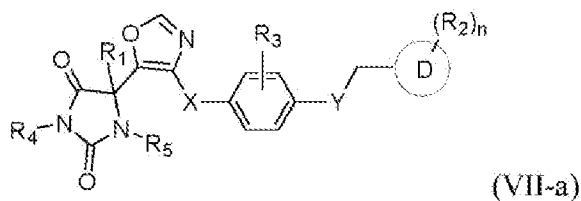
20 el anillo D es fenilo o piridinilo;

R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

n es 0 o 1.

25

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (VII-a) y un compuesto de fórmula (VII-b):



30

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,

en donde:

35 cada uno de R₁, R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno;

X es S;

Y es O;

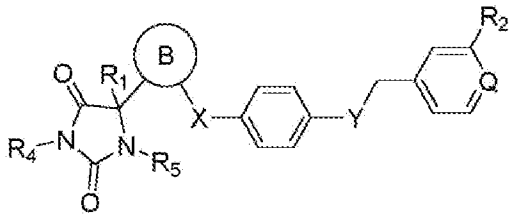
40

el anillo D es fenilo o piridinilo;

R₂ es -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH; y

45 n es 0 o 1.

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



(I-a),

o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo,
 5 en donde:

el anillo B es piridinilo;

10 Q es CH o N;

R₁ es hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

15 R₄ es hidrógeno o -CH₃;

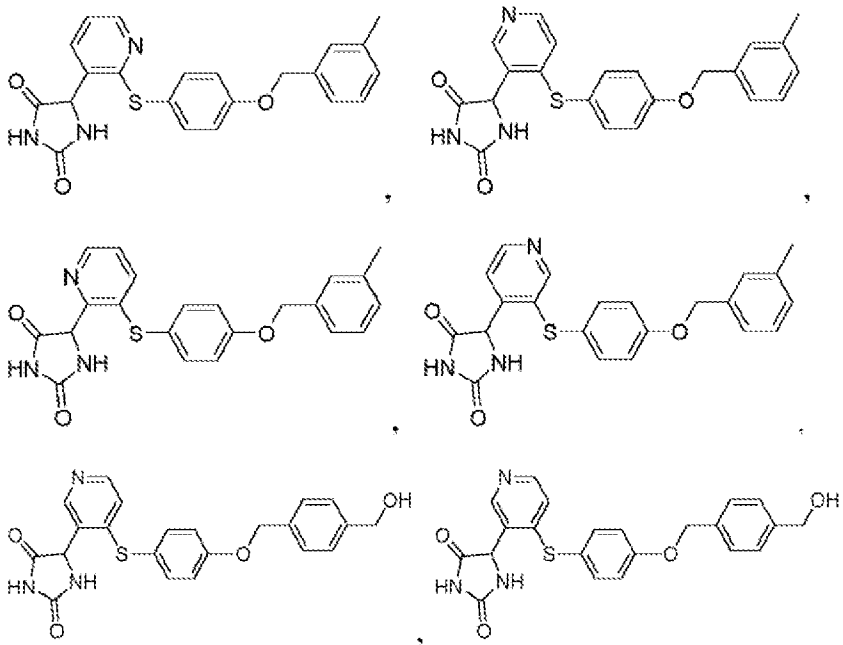
R₅ es hidrógeno o -CH₃;

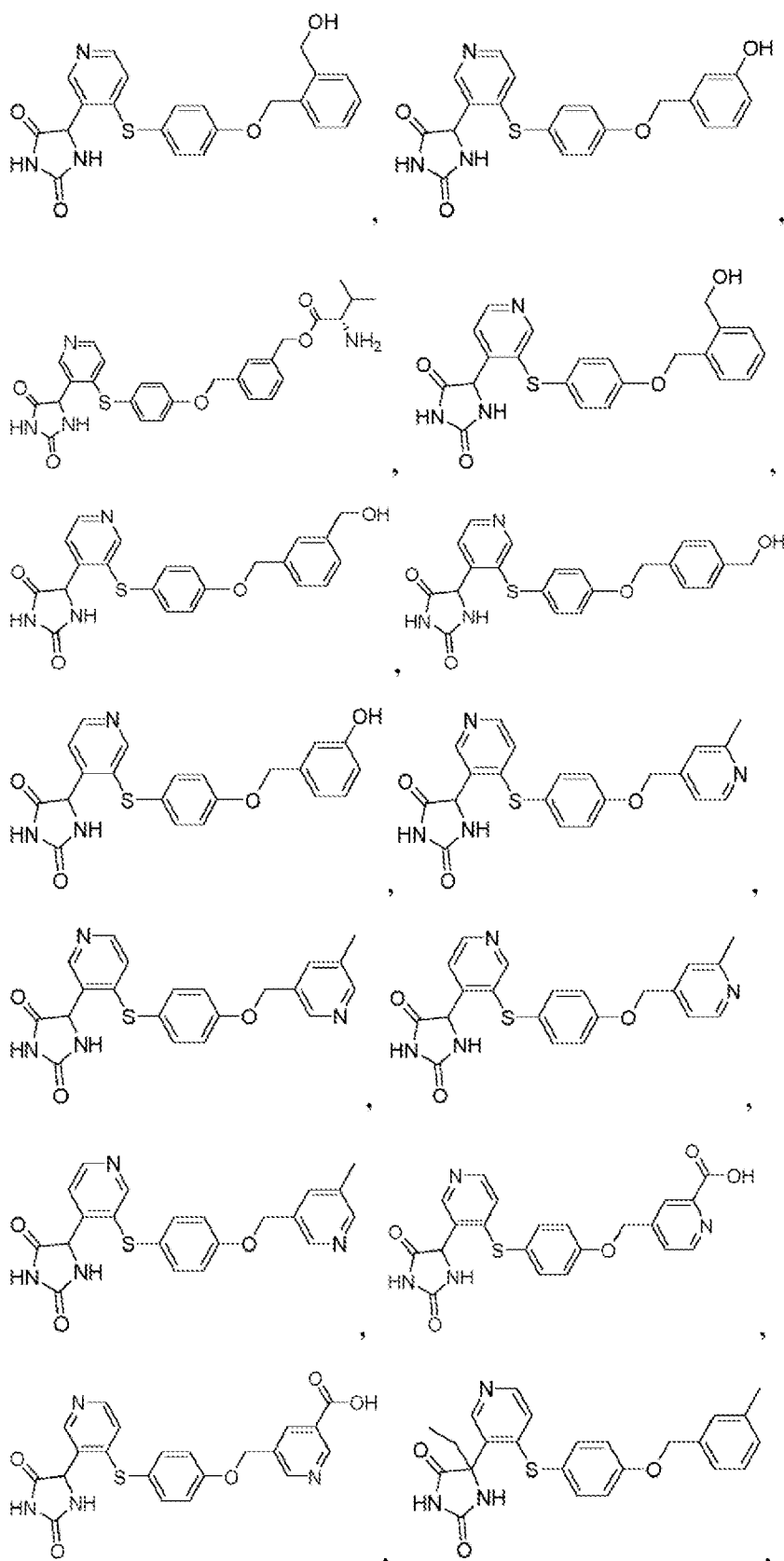
R₂ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂OH, -OCH₃ u -OH;

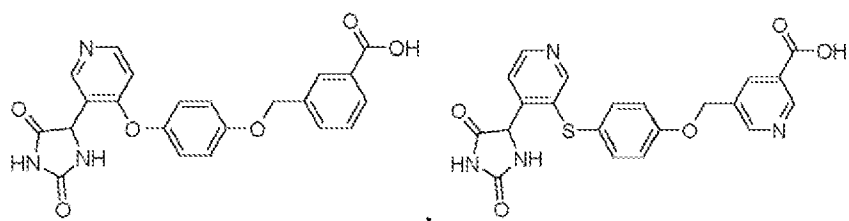
20 X es S; e

Y es O.

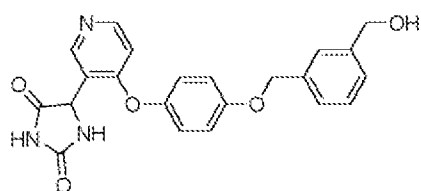
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



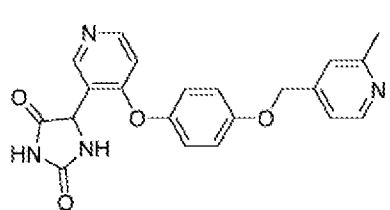
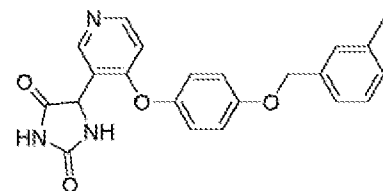




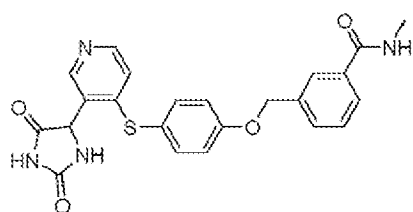
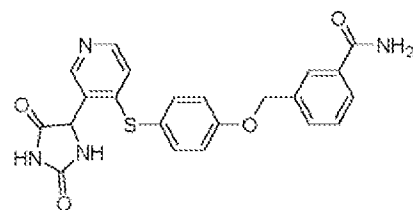
,



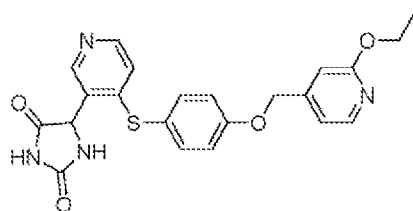
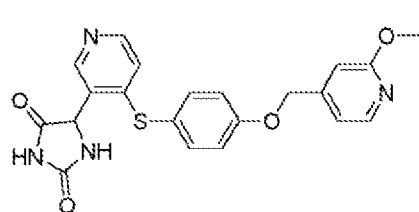
,



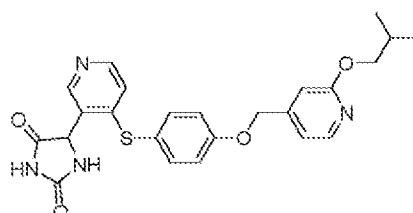
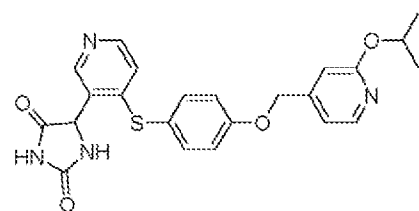
,



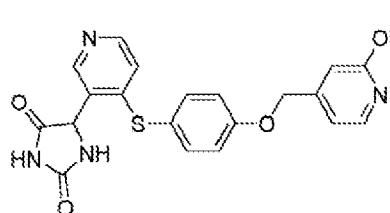
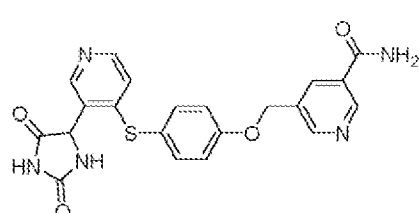
,



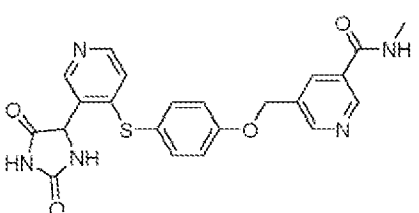
,

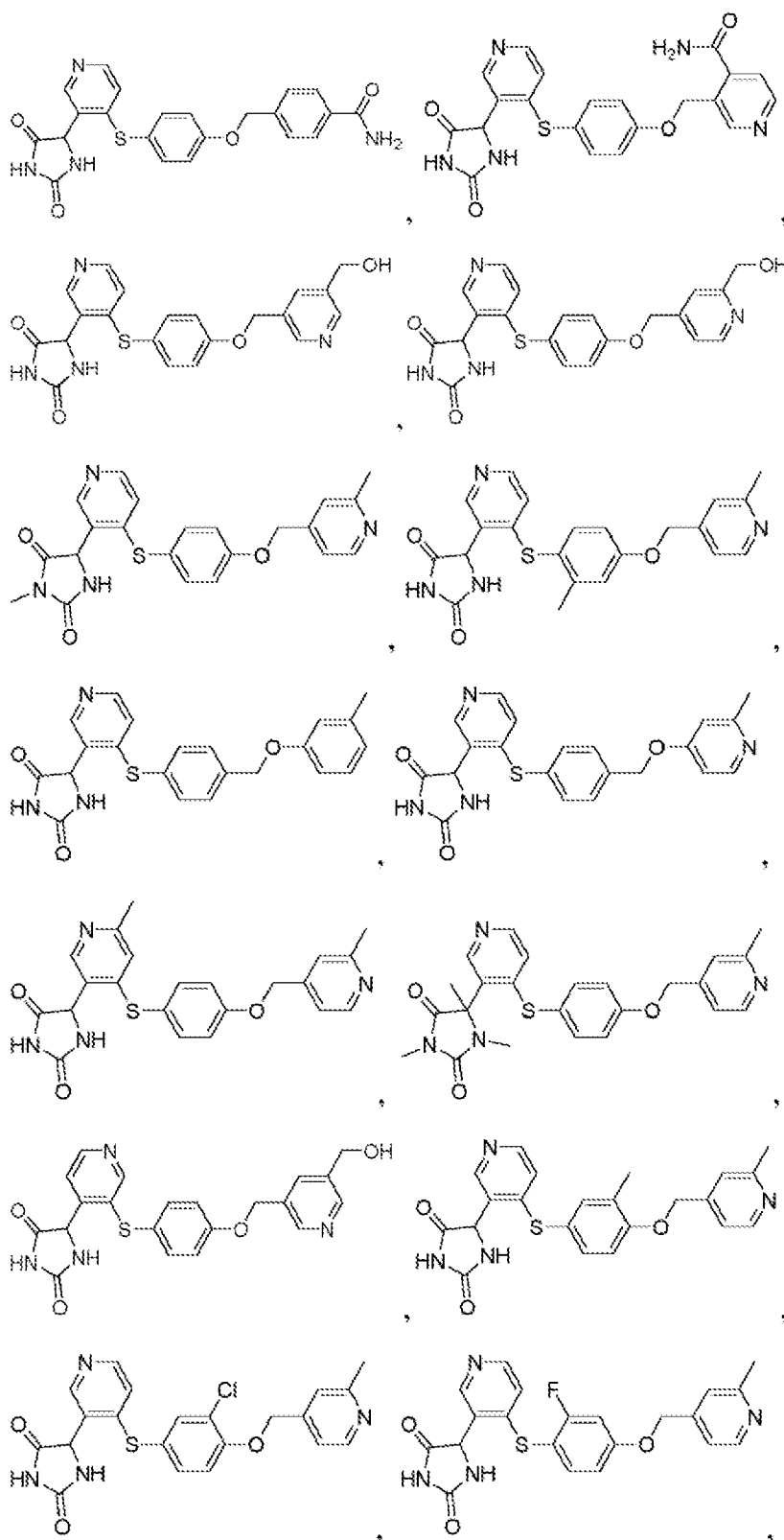


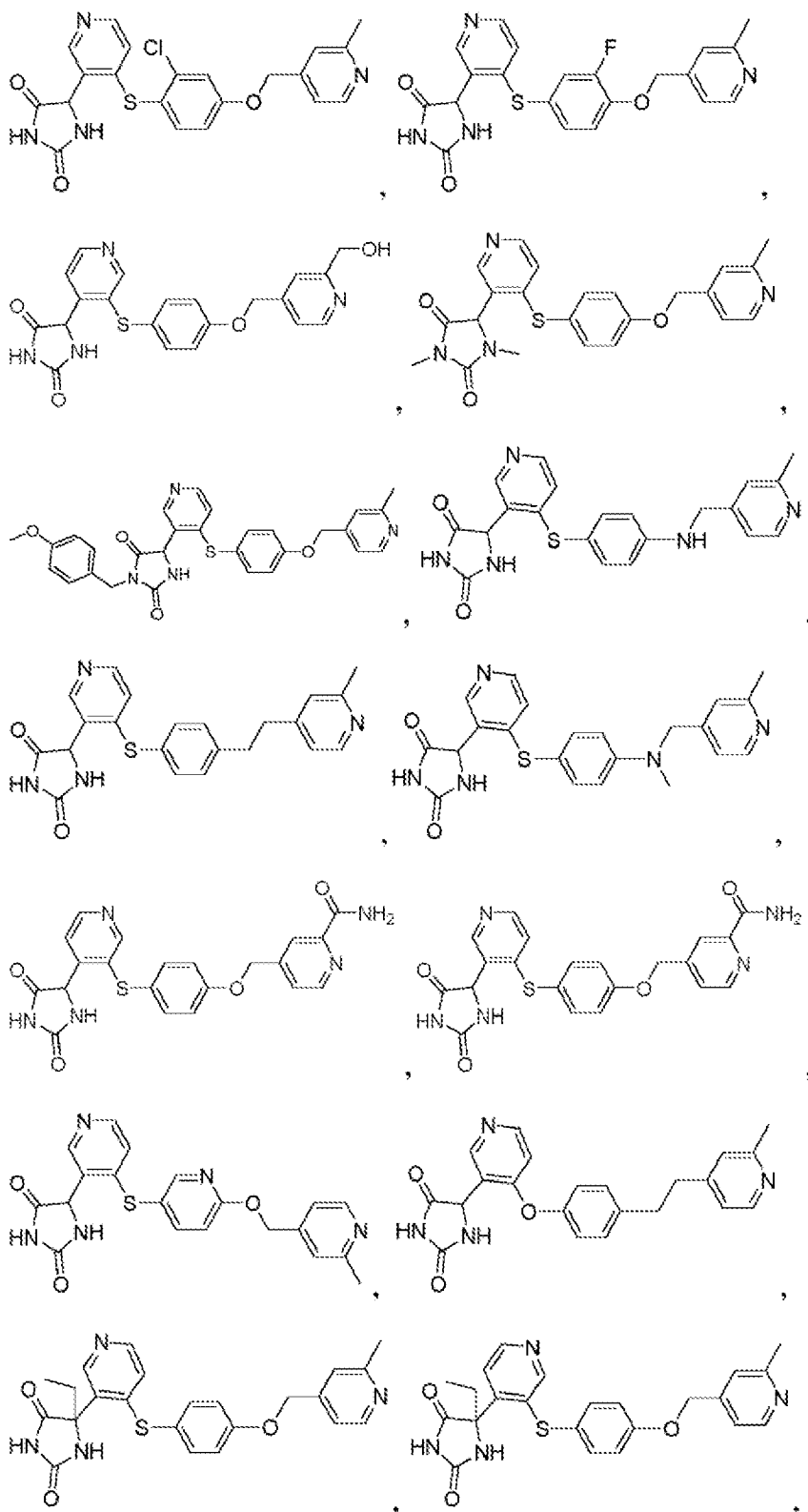
,

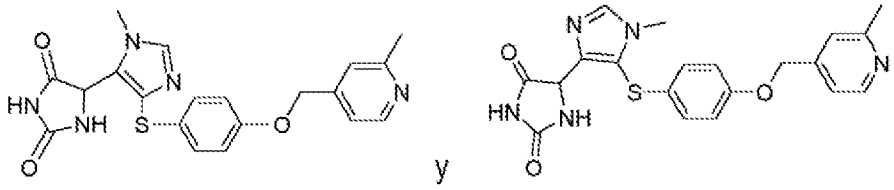


,









o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, para usar en un método para inhibir la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesite.
- 10 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la elastasa de macrófagos (MMP-12) en un sujeto que lo necesite, 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 (IBD), lesión renal aguda (AKI), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome de Alport y nefritis.
- 15

FIG. 1A

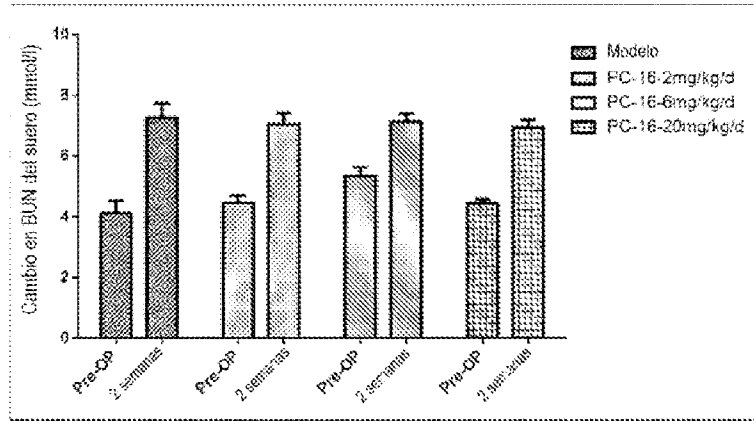


FIG. 1B

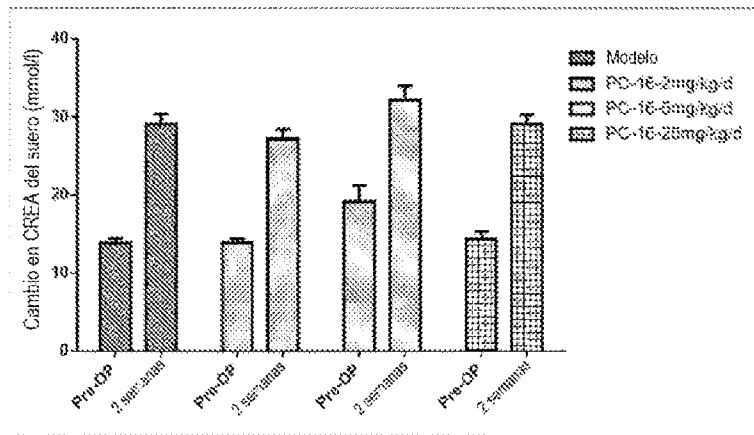


FIG. 1C

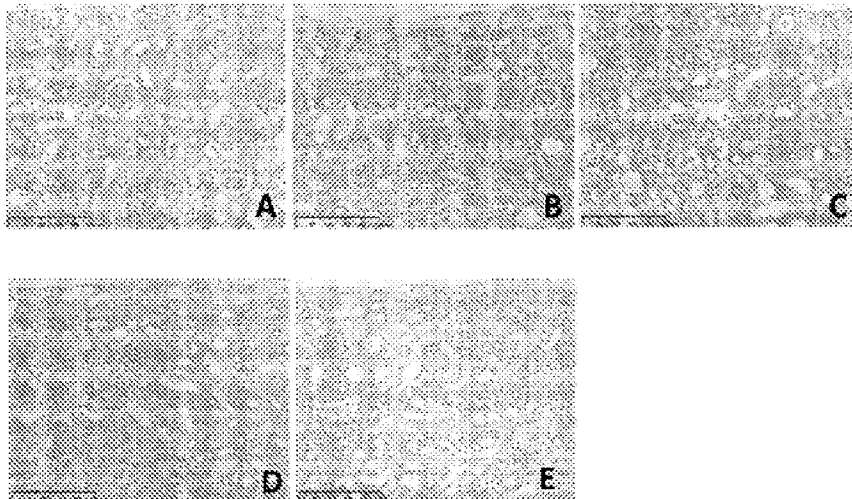
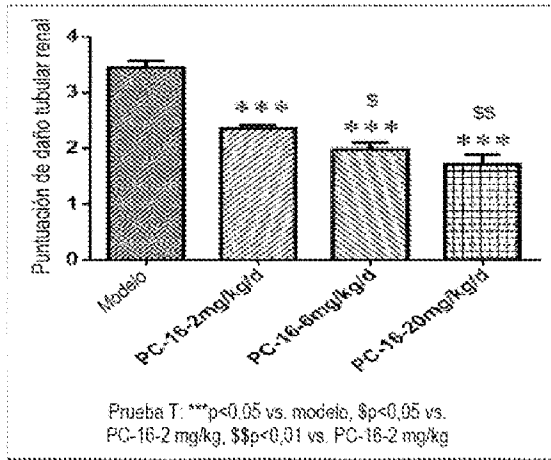


FIG. 1D

(I)



(II)

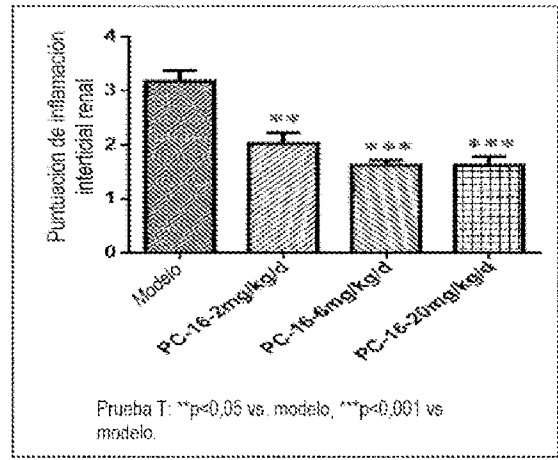


FIG. 1F

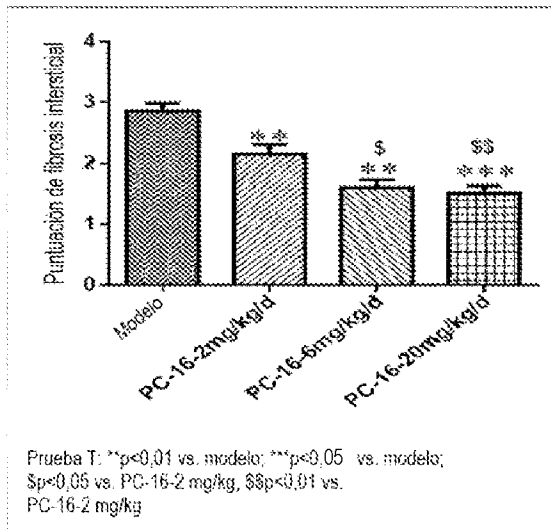


FIG. 1E

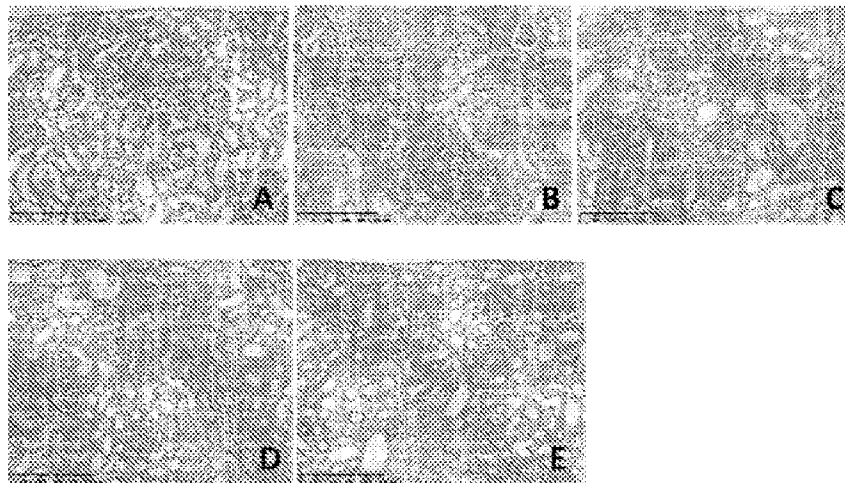
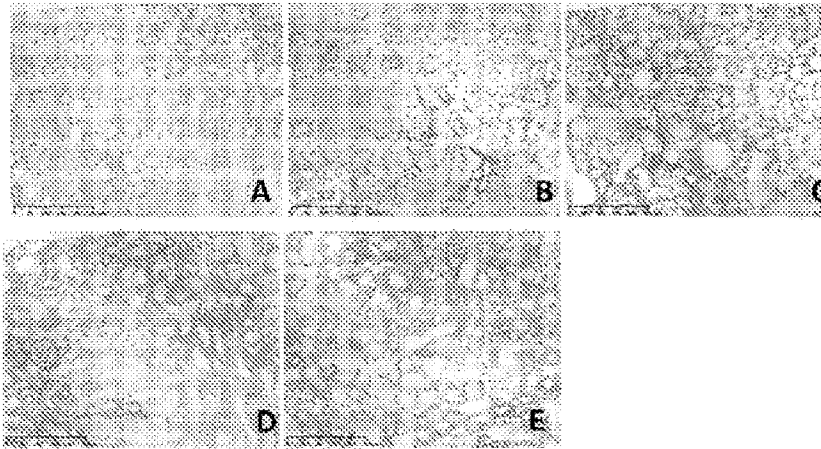


FIG. 1G

(I) Colágeno I



(II) Colágeno IV

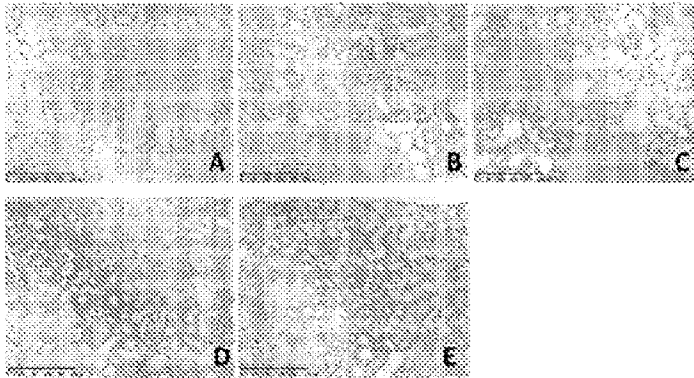
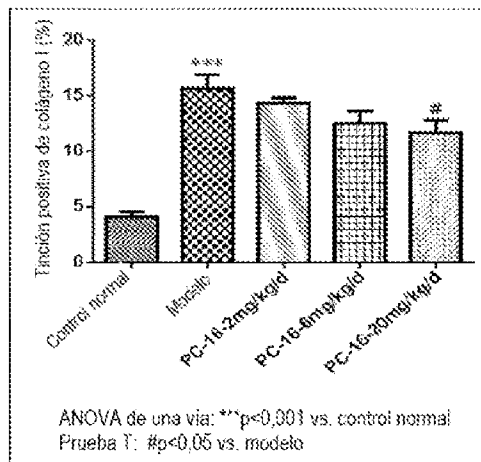


FIG. 1H

(I) Colágeno I



(II) Colágeno IV

