

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LA ACTIVIDAD DE DESHIDROGENASAS DE CADENA CORTA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 62/770,571, presentada el 21 de noviembre de 2018, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

FINANCIACIÓN GUBERNAMENTAL

[0002] La presente invención se realizó con el apoyo gubernamental con las subvenciones n.º R01CA127306, R01CA127306-03S1, 1P01CA95471-10 y 5P50CA150964, concedidas por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre la invención.

ANTECEDENTES

[0003] Las deshidrogenasas de cadena corta (SCD) son una familia de deshidrogenasas que comparten únicamente de un 15 % a un 30 % de identidad de secuencia, con similitud principalmente en el dominio de unión a coenzimas y el dominio de unión al sustrato. Además de su papel en la detoxificación del etanol, las SCD están implicadas en la síntesis y la degradación de los ácidos grasos, los esteroides y algunas prostaglandinas y por tanto, están implicadas en diversos trastornos, tales como la lipidosis, la miopatía, la deficiencia de SCD y ciertos trastornos genéticos.

[0004] La SCD, 15-hidroxi-prostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH), (hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(nicotinamida adeninadinucleótido); 15-PGDH; Comisión Enzimática número 1.1.1.141; codificada por el gen HPGD), representa la enzima clave en la inactivación de varias prostaglandinas activas, leucotrienos y ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos (HETE) (por ejemplo, mediante catalización de la oxidación de PGE₂ en 15-ceto-prostaglandina E₂, 15k-PGE). La enzima humana está codificada por el gen HPGD y consiste en un homodímero con subunidades de un tamaño de 29 kDa. La enzima pertenece a la superfamilia evolutivamente conservada de enzimas reductasas/deshidrogenasas de cadena corta (SDR), y según la nomenclatura recientemente aprobada para enzimas humanas, se denomina SDR36C1. Hasta ahora, se han identificado dos formas de actividad de la enzima 15-PGDH, la 15-PGDH de tipo I dependiente de NAD⁺ que está codificada por el gen HPGD, y la 15-PGDH dependiente de NADP de tipo II, también conocida como carbonil reductasa 1 (CBR1, SDR21C1). Sin embargo, la preferencia

-2-

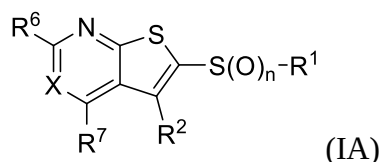
de CBR1 por NADP y los altos valores de Km de CBR1 para la mayoría de prostaglandinas sugieren que la mayor parte de la actividad *in vivo* puede atribuirse a la 15-PGDH de tipo I codificada por el gen HPGD, que a continuación en el presente documento y en todo el texto siguiente, se indica simplemente como 15-PGDH.

[0005] Estudios recientes sugieren que los inhibidores de 15-PGDH y activadores de 15-PGDH podrían ser terapéuticamente valiosos. Se ha demostrado que hay un aumento en la incidencia de tumores de colon en modelos de ratón con deficiencia de 15-PGDH. Un estudio más reciente ha relacionado un aumento de la expresión de 15-PGDH con la protección de la muerte celular mediada por trombina. Se sabe bien que la 15-PGDH es responsable de la inactivación de la prostaglandina E2 (PGE₂), que es un producto posterior del metabolismo de COX-2. Se ha mostrado que PGE₂ es beneficiosa en una variedad de procesos biológicos, tales como la densidad del cabello, la cicatrización de heridas dérmicas y la osteogénesis.

SUMARIO

[0006] Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a compuestos y métodos para modular las actividades de las deshidrogenasas de cadena corta (SCD) (por ejemplo, 15-PGDH), modular los niveles de prostaglandina tisular y/o tratar enfermedades, trastornos o afecciones donde se desea modular la actividad de SCD (por ejemplo, 15-PGDH) y/o los niveles de prostaglandinas.

[0007] En algunas realizaciones, el modulador de SCD puede ser un inhibidor de SCD que puede administrarse al tejido o sangre de un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de una enzima deshidrogenasa de cadena corta. El inhibidor de SCD puede ser un inhibidor de 15-PGDH que puede administrarse al tejido o sangre de un sujeto en una cantidad eficaz para aumentar los niveles de prostaglandinas en el tejido o la sangre. El inhibidor de 15-PGDH puede incluir un compuesto que tiene una estructura de fórmula (IA):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

-3-

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)alquilo$;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)-alquilo$, $-C(O)O-alquilo$, o $-C(O)NR^5-alquilo$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O-alquilen-OH$, $-O-alquilen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alquilen-OH)$, $-N(R^5)(alquilen-O-alquilo)$, alquilo, $-alquilen-OH$, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alquilen-OH)$, $-C(O)-alquilo$, $-C(O)O-alquilo$, o $-S(O)_m-alquilo$, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido con R^{10} ;

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-alquilen-OH$, $-S(O)_m-alquilo$, $-C(O)-alquilo$, $-C(O)-cicloalquilo$, alquilo, $-alquilen-O-alquilo$, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o $-alquilen-arilo$ opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, $-alquilen-OH$ opcionalmente sustituido con

$-OH$, $-alquilen-NH_2$, $-alquilen-N(R^9)_2$, $-alquilen-O-alquilen-OH$, $-alquilen-O-alquilen-NH_2$, $-C(O)-alquilo$, $-C(O)O-alquilo$, $-alquilen-COOH$ o $-S(O)_m-alquilo$;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

R^9 es H o alquilo, o dos R^9 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, $S(O)_t$ o N;

R^{10} es $-OH$, halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2.

[0008] En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, $-(alquilen\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$, $-(alquilen\ C_1-C_6)-(alcoxi\ C_1-C_6)$, heterociclilo de 3 a 6 miembros o $-(alquilen\ C_1-C_6)-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$.

[0009] En otras realizaciones, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_p$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopentilo o $-(CH_2)_p$ -ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3.

[0010] En otras realizaciones más, R^2 es $-NH_2$.

[0011] En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0012] En otras realizaciones, R^6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0013] En otras realizaciones más, R^6 es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0014] En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-C(O)NR^5(alquilo\ C_1-C_6)$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0015] En otras realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0016] En otras realizaciones más, R^7 es haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0017] En algunas realizaciones, R^3 es $-O-(alquilen\ C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-S(O)_m(alquilo\ C_1-C_6)$.

[0018] En otras realizaciones, R^3 es $-(alquil\ C_1-C_3)OH$, $-NH_2$, $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(alquil\ C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$,

-5-

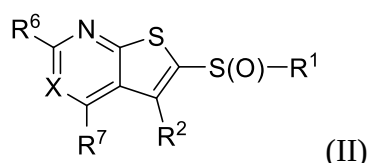
-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃) o -OCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂.

[0019] En otras realizaciones más, R³ es -NHCH₂CH₂OH o -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[0020] En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-(alquilen C₁-C₆)-OH, -S(O)_m(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquil C₁-C₆), -C(O)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros.

[0021] En algunas realizaciones, n es 1.

[0022] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), heterociclilo de 3 a 6 miembros o -(alquilen C₁-C₆)-(heterociclilo de 3 a 6 miembros);

R² es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R⁷ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, o -C(O)NR⁵-alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ es oxo, -OH, -O-alquilen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alquilen-OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alquilen-OH), -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

R⁴ es oxo, halógeno, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-alquilen-OH, -S(O)_m-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o -alquilen-arilo opcionalmente sustituido con R⁸;

cada R⁵ es independientemente H, alquilo, -alquilen-OH opcionalmente sustituido con

-6-

-OH, -alquilen-NH₂, -alquilen-N(R⁹)₂, -alquilen-O-alquilen-OH, -alquilen-O-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -alquilen-COOH o -S(O)_m-alquilo;

o como alternativa, dos R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno, alquilo o alcoxi;

R⁹ es H o alquilo, o dos R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S(O)_t o N;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2.

[0023] En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo de 3 a 5 miembros o -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 5 miembros).

[0024] En otras realizaciones, R¹ es ciclobutilo.

[0025] En otras realizaciones más, R¹ es un cicloalquilo bicíclico de 4 a 6 miembros.

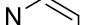
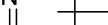
[0026] En algunas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆) o -C(O)NR⁵(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

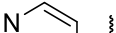
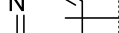
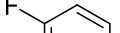
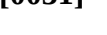
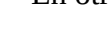
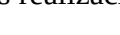
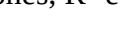
[0027] En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En otras realizaciones, R⁷ es haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

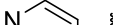
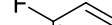
[0028] En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo de 3 miembros, fenilo, heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En otras realizaciones, R⁷ es haloalquilo C₁-C₃,

cicloalquilo de 3 miembros, fenilo, heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[0029] En otras realizaciones, R⁷ es -CF₃, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En otras realizaciones, R⁷ es -CF₃, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[0030] En algunas realizaciones, R⁷ es -CF₃, isopropilo, , , , , , , , , , , ,  o .

[0031] En otras realizaciones, R⁷ es -CF₃, isopropilo, , , , , , , .

[0032] En otras realizaciones más, R⁷ es -CF₃, , , , , , , .

[0033] En algunas realizaciones, R^3 es -O-(alquilen C_1 - C_6)- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alquilen C_1 - C_6 -OH), -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (alquilen C_1 - C_6 -OH), -C(O)(alquilo C_1 - C_6), -C(O)O(alquilo C_1 - C_6) o -S(O)_m(alquilo C_1 - C_6).

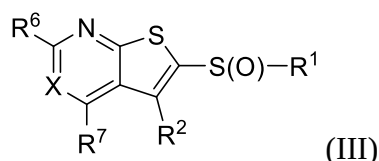
[0034] En otras realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-$

-8-

C₃)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(alquilo C₁-C₃)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -NHCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -N(alquilo C₁-C₃)CH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)CH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(alquilo C₁-C₃)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃) o -OCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂.

[0035] En otras realizaciones más, R³ es -NHCH₂CH₂OH o -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[0036] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (III):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R² es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R⁷ es haloalquilo, arilo o heteroarilo C₁-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ es oxo, -OH, -O-alquilen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alquilen-OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alquilen-OH), -C(O)-alquilo,

-C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

cada R⁵ es independientemente H, alquilo, -alquilen-OH opcionalmente sustituido con

-OH, -alquilen-NH₂, -alquilen-N(R⁹)₂, -alquilen-O-alquilen-OH, -alquilen-O-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilo, -alquilen-COOH, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

o como alternativa, dos R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R⁸;

-9-

R^4 es halógeno, alquilo o alcoxi;

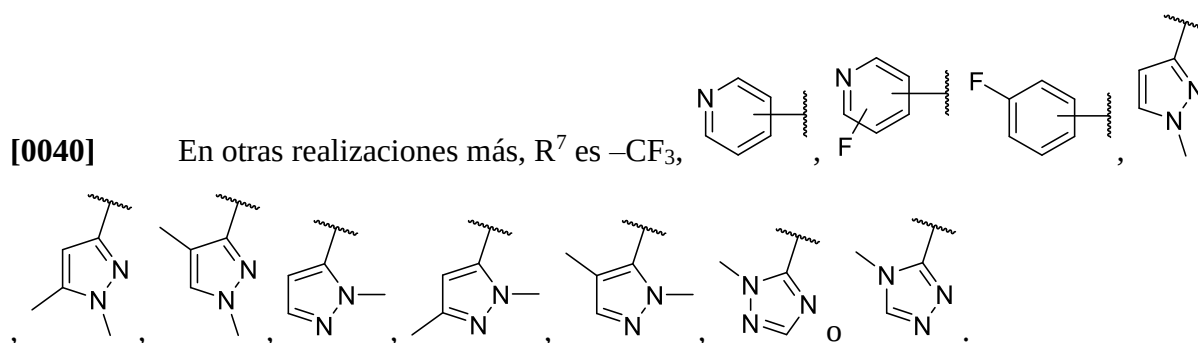
X es N o CH; y

m es 0, 1 o 2.

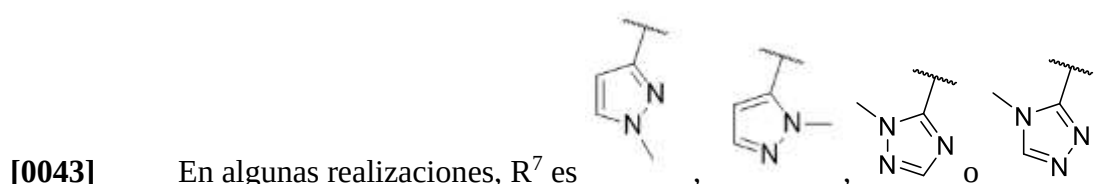
[0037] En algunas realizaciones, R^1 es ciclobutilo. En algunas realizaciones, R^1 es - (alquilen C_1 - C_4)-(alcoxi C_1 - C_3).

[0038] En algunas realizaciones, R^7 es $-CF_3$, piridilo, pirazol, fenilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0039] En otras realizaciones, R^7 es $-CF_3$, piridilo, fluorofenilo o triazol opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno o metilo.

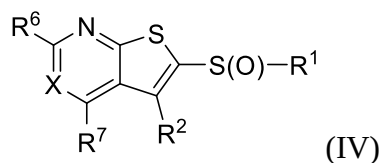


[0041] En otras realizaciones más, R^7 es $-CF_3$.



[0044] En otras realizaciones, R^6 es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0045] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (IV):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-alcoxi, heterociclilo o -alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen- OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen- OH), $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

R^4 es halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$ o alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, -alquilen- OH opcionalmente sustituido con

$-OH$, -alquilen- NH_2 , -alquilen- $N(R^9)_2$, -alquilen- O -alquilen- OH , -alquilen- O -alquilen- NH_2 , $-C(O)$ -alquilo, -alquilen- $COOH$, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2.

[0046] En algunas realizaciones, R^7 es ciclopropilo.

[0047] En otras realizaciones, R^1 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, -(alquilen C_1 - C_6)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), -(alquilen C_1 - C_6)-(alcoxi C_1 - C_6), heterociclilo de 3 a 6 miembros o -(alquilen C_1 - C_6)-(heterociclilo de 3 a 6 miembros).

[0048] En algunas realizaciones, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_p$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopentilo o $-(CH_2)_p$ -ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3.

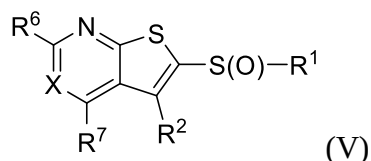
[0049] En algunas realizaciones, R^1 es ciclobutilo. En algunas realizaciones, R^1 es - (alquilen C_1-C_4)-(alcoxi C_1-C_3).

[0050] En algunas realizaciones, R^3 es -O-(alquilen C_1-C_6)- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alquilen C_1-C_6 -OH), -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (alquilen C_1-C_6 -OH), -C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)O(alquilo C_1-C_6) o -S(O)_m(alquilo C_1-C_6).

[0051] En algunas realizaciones, R^3 es -NH₂, -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(alquil C_1-C_3)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(alquil C_1-C_3)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(alquil C_1-C_3)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(alquilo C_1-C_3), -NHCH₂CH₂N(alquilo C_1-C_3)₂, -N(alquil C_1-C_3)CH₂CH₂NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquil C_1-C_3)CH₂CH₂N(alquilo C_1-C_3)₂, -NHSO₂CH₃, -N(alquil C_1-C_3)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(alquilo C_1-C_3) o -OCH₂CH₂N(alquilo C_1-C_3)₂.

[0052] En otras realizaciones, R^3 es -NHCH₂CH₂OH o -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[0053] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (V):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-alcoxi, heterociclilo o -alquilen-heterociclilo;

R^2 es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo o -C(O) $N(R^5)$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es -O-(alquilen C_1-C_6)- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alquilen C_1-C_6 -OH), -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (alquilen C_1-C_6 -OH), -C(O)(alquilo C_1-C_6), -C(O)O(alquilo C_1-C_6) o -S(O)_m(alquilo C_1-C_6);

R^4 es oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilen- OH , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o -alquilen-arilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$ opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{alquilen-NH}_2$, $-\text{alquilen-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alquilen-O-alquilen-OH}$, $-\text{alquilen-O-alquilen-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, alquilen-COOH o $-\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O , S o N , y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH ;

m es 0, 1 o 2.

[0054] En algunas realizaciones, R^1 es ciclobutilo. En algunas realizaciones, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-(alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

[0055] En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ o $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-OH})$.

[0056] En otras realizaciones, R^5 es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

[0057] En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

[0058] En otras realizaciones, R^3 es $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0059] En otras realizaciones más, R^3 es $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0060] En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0061] En otras realizaciones, R^6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0062] En algunas realizaciones, R^6 es furano, tiofeno, pirrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0063] En otras realizaciones, R^6 es tiazol, imidazol, oxazol, piridina o pirimidina.

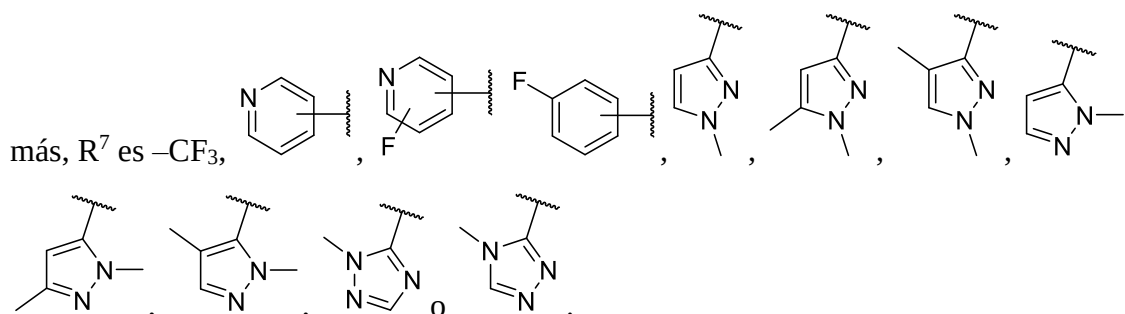
[0064] En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0065] En otras realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^3 , seleccionado entre morfolina, piridin-ona o piperidina.

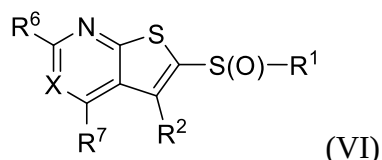
[0066] En algunas realizaciones, R^7 es haloalquilo C_1 - C_3 , cicloalquilo de 3 miembros, fenilo,

heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0067] En otras realizaciones, R^7 es $-CF_3$, ciclopropilo, fenilo, pirazol, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones



[0068] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VI):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo bicíclico condensado o heteroarilo bicíclico condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)NR^5$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alquilen-OH)$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alquilen- OH , $-S(O)_m$ -alquilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o $-alquilen$ -arilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H , alquilo, $-alquilen-OH$ opcionalmente sustituido con $-OH$, $-alquilen-O$ -alquilen- OH , $-alquilen-O$ -alquilen- NH_2 , $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O , S o N , y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH ; y

m es 0, 1 o 2.

[0069] En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo bicíclico condensado de 8 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[0070] En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-C(O)NR^5(alquilo\ C_1-C_6)$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[0071] En otras realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones, R^7

[0077] En otras realizaciones, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_p$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopentilo o $-(CH_2)_p$ -ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, R^1 es ciclobutilo. En algunas realizaciones, $-(alquilen\ C_1-C_4)-(alcoxi\ C_1-C_3)$.

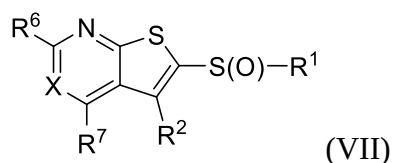
[0078] En algunas realizaciones, R^3 es $-O-(alquilen\ C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-S(O)_m(alquilo\ C_1-C_6)$.

[0079] En otras realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(alquil\ C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$ o $-OCH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$.

[0080] En algunas realizaciones, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[0081] En otras realizaciones, R^4 es halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(alquilen\ C_1-C_6)-OH$, $-S(O)_m(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)(alquil\ C_1-C_6)$, $-C(O)-(cicloalquilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$, $alquilo\ C_1-C_6$, $haloalquilo\ C_1-C_6$, $cicloalquilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros$ o $heterociclilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros$.

[0082] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VII):



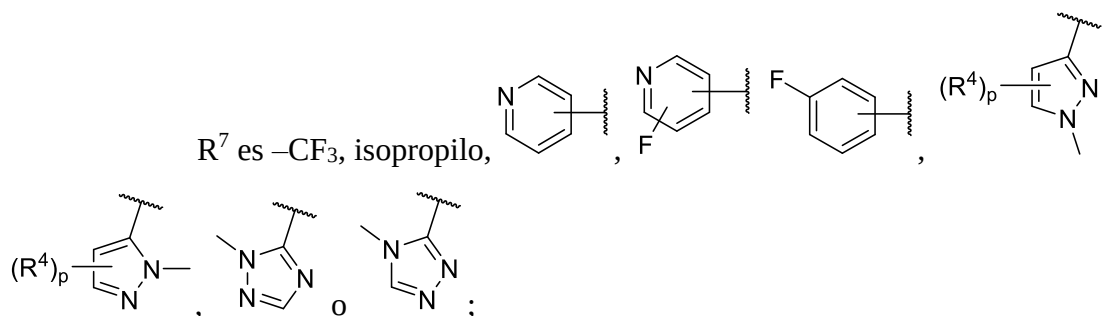
o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es ciclobutilo o $-(alquilen\ C_1-C_4)-(alcoxi\ C_1-C_3)$;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)alquilo$;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

-17-



R^3 es oxo, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilen- OH , $-\text{O}$ -alquilen- $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alquilen-}\text{OH})$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alquilen-O-alquilo})$, alquilo, $-\text{alquilen-OH}$, haloalquilo,
 cicloalquilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{alquilen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -
 alquilo o $-\text{S}(\text{O})_m$ -alquilo, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo están cada uno
 opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

R^4 es alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, $-\text{alquilen-OH}$ opcionalmente
 sustituido con

$-\text{OH}$, $-\text{alquilen-NH}_2$, $-\text{alquilen-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alquilen-O-alquilen-OH}$, $-\text{alquilen-O-alquilen-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{alquilen-COOH}$ o $-\text{S}(\text{O})_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden
 formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo
 adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente
 sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

R^9 es H o alquilo, o dos R^9 junto con el átomo de N al que están unidos pueden
 formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo
 adicional seleccionado entre O, $\text{S}(\text{O})_t$ o N;

R^{10} es $-\text{OH}$, halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH;

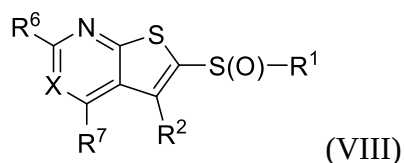
m es 0, 1 o 2;

p es 0 o 1; y

t es 0, 1 o 2.

[0083] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VIII):

-18-

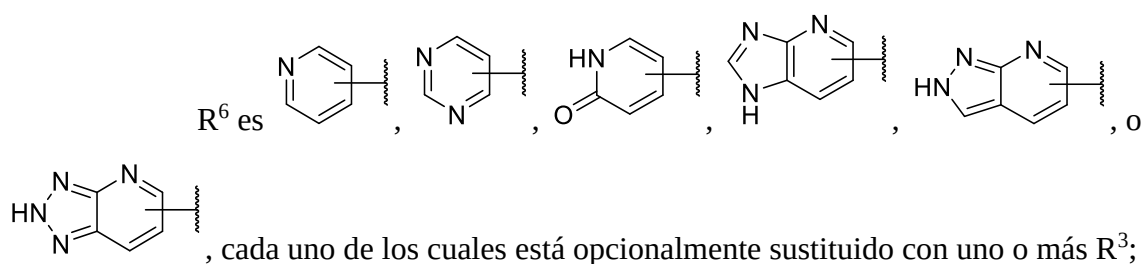


o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

R^1 es ciclobutilo o -(alquilen C_1 - C_4)-(alcoxi C_1 - C_3);

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;



R^7 es $-CF_3$, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

, o

, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_3), $-NH$ (alquilen C_1 - C_4)-OH o alquilo C_1 - C_3 ;

R^4 es alquilo C_1 - C_3 ; y

X es N o CH.

[0084] En algunas realizaciones, el compuesto o inhibidor de 15-PGDH puede inhibir la actividad enzimática de 15-PGDH recombinante con una CI_{50} de menos de 1 μM , con una CI_{50} de menos de 250 nM, con una CI_{50} de menos de 50 nM, con una CI_{50} de menos de 10 nM, con una CI_{50} de menos de 5 nM a un recombinante, con una CI_{50} de aproximadamente 2.5 nM a aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 2.5 nM a una concentración de 15-PGDH de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 10 nM.

[0085] El inhibidor de 15-PGDH puede proporcionarse en una composición tópica que puede aplicarse a la piel de un sujeto para promover y/o estimular la pigmentación de la piel y/o el crecimiento del cabello y/o inhibir la caída del cabello y/o tratar el daño o la inflamación de la piel.

[0086] El inhibidor de 15-PGDH también puede administrarse a un sujeto para promover la cicatrización de heridas, la reparación de tejidos y/o la regeneración de tejidos y/o el injerto o regeneración de un injerto de tejido.

[0087] En una realización, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para tratar al menos uno de úlceras orales, enfermedad gingival, colitis, colitis ulcerosa, úlceras gastrointestinales, enteropatía inflamatoria, insuficiencia vascular, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad cardiovascular y nefropatía.

[0088] En otra realización, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto en combinación con un agonista de prostanoïdes con el fin de potenciar el efecto terapéutico del agonista en afecciones sensibles a las prostaglandinas.

[0089] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto y/o tejido del sujeto para aumentar las células madre tisulares. Por ejemplo, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a la médula ósea de un sujeto para aumentar las células madre en el sujeto.

[0090] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un donante de injerto de tejido, un donante de injerto de médula ósea y/o un donante de células madre hematopoyéticas y/o un injerto de tejido y/o un injerto de médula ósea y/o un injerto de células madre hematopoyéticas, para aumentar la aptitud de un injerto de tejido de un donante, un injerto de médula ósea de un donante y/o un injerto de células madre hematopoyéticas de un donante. En una realización, el inhibidor de 15-PGDH se administra *ex vivo* a un injerto de tejido y/o a un injerto de médula ósea y/o a un injerto de células madre hematopoyéticas. Por ejemplo, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto y/o a la médula ósea de un sujeto para aumentar la aptitud de la médula como injerto de donante y/o a una preparación de células madre hematopoyéticas de un sujeto para aumentar la aptitud de la preparación de células madre como injerto de donante y/o a una preparación de células madre hematopoyéticas de sangre periférica de un sujeto para aumentar la aptitud de la preparación de células madre como injerto de donante y/o a una preparación de células madre sanguíneas del cordón umbilical para aumentar la aptitud de la preparación de células madre como injerto de donante y/o a una preparación de células madre de sangre del cordón umbilical para disminuir el número de unidades de sangre de cordón umbilical necesarias para el trasplante.

[0091] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mitigar el rechazo del injerto de tejido, para mejorar la incorporación del injerto de tejido y/o médula ósea, para mejorar la incorporación del injerto de médula ósea, después de tratar al sujeto o a la médula del sujeto con radioterapia, quimioterapia o terapia inmunosupresora, para mejorar la incorporación de un injerto de células madre progenitoras, un injerto de células madre hematopoyéticas o un injerto de células madre de sangre de cordón umbilical, para mejorar la incorporación de un injerto de células madre hematopoyéticas o un injerto de célula madre del cordón umbilical, después de tratar al sujeto o a la médula ósea del sujeto con radioterapia, quimioterapia o terapia inmunosupresora, y/o con el fin de disminuir el número de unidades de sangre de cordón umbilical requeridas para el trasplante en el sujeto.

[0092] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un receptor de un trasplante de injerto de tejido, trasplante de médula ósea y/o trasplante de células madre hematopoyéticas o de un trasplante de células madre de cordón umbilical, con el fin de disminuir la administración de otros tratamientos o factores de crecimiento.

[0093] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto o a un injerto de tejido de un sujeto para mitigar el rechazo del injerto, mejorar la incorporación del injerto y/o mejorar la incorporación del injerto después de tratar al sujeto o a la médula ósea del sujeto con radioterapia, quimioterapia o terapia inmunosupresora.

[0094] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto o a la médula ósea de un sujeto para conferir resistencia a los efectos tóxicos o letales de la exposición a la radiación, para conferir resistencia al efecto tóxico de Cytosan, el efecto tóxico de la fludarabina, el efecto tóxico de la quimioterapia o el efecto tóxico de la terapia inmunosupresora, para disminuir la toxicidad pulmonar de la radiación y/o disminuir la infección.

[0095] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar el número de neutrófilos después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con neutropenia después de la administración de quimioterapia o radioterapia, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, neutropenia debida a otras enfermedades de la médula ósea, neutropenia inducida por fármacos, neutropenia

autoinmunitaria, neutropenia idiopática o neutropenia después de infecciones víricas, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con neutropenia, para aumentar el número de plaquetas después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con trombocitopenia después de la administración de quimioterapia o radioterapia, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, trombocitopenia debida a otras enfermedades de médula ósea, trombocitopenia inducida por fármacos, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia idiopática, o trombocitopenia después de infecciones víricas, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con trombocitopenia, para aumentar el número de glóbulos rojos o el hematocrito o la concentración de hemoglobina, después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas, o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o la concentración de hemoglobina en un sujeto con anemia después de la administración de quimioterapia o radiación, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o recuentos de concentración de hemoglobina en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, anemia debida a otro trastorno de la médula ósea, anemia inducida por fármacos, anemias inmunomediadas, anemia de enfermedad crónica, anemia después de infecciones víricas o anemia de causa desconocida, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o el nivel de hemoglobina en un sujeto con anemia, para aumentar las células madre de la médula ósea, después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar células madre de la médula ósea en un sujeto después de la administración de quimioterapia o radioterapia y/o aumentar las células madre de la médula ósea en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, otro trastorno de la médula ósea, citopenias inducidas por fármacos, citopenias inmunes, citopenias después de infecciones víricas o citopenias.

[0096] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede usarse para modular las células madre hematopoyéticas y la hematopoyesis. Por ejemplo, un inhibidor de 15-PGDH puede administrarse solo o en combinación con una citocina a un sujeto que lo necesita para aumentar y/o movilizar células madre hematopoyéticas y/o neutrófilos en la sangre, la médula ósea y/o el tejido del sujeto.

[0097] En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el propósito de aumentar los neutrófilos.

[0098] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede combinarse con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar los neutrófilos.

[0099] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00100] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00101] En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con un segundo agente, incluido, por ejemplo, Plerixafor, con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00102] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00103] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00104] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con un segundo agente, incluido Plerixafor, con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00105] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número de células madre hematopoyéticas en la sangre o la médula ósea.

[00106] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número de células madre hematopoyéticas en la sangre o la médula ósea.

[00107] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto y/o tejido del sujeto para aumentar las células madre tisulares. Por ejemplo, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a la médula ósea de un sujeto para aumentar las células madre en el sujeto.

[00108] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un receptor de un trasplante de injerto de tejido, trasplante de médula ósea y/o trasplante de células madre hematopoyéticas o de un trasplante de células madre de cordón umbilical, con el fin de disminuir la administración de otros tratamientos o factores de crecimiento.

[00109] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar el número de neutrófilos después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con neutropenia después de la administración de quimioterapia o radioterapia, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, neutropenia debida a otras enfermedades de la médula ósea, neutropenia inducida por fármacos, neutropenia autoinmunitaria, neutropenia idiopática o neutropenia después de infecciones víricas, para aumentar el número de neutrófilos en un sujeto con neutropenia, para aumentar el número de plaquetas después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con trombocitopenia después de la administración de quimioterapia o radioterapia, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, trombocitopenia debida a otras enfermedades de médula ósea, trombocitopenia inducida por fármacos, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia idiopática, o trombocitopenia después de infecciones víricas, para aumentar el número de plaquetas en un sujeto con trombocitopenia, para aumentar el número de glóbulos rojos o el hematocrito o la concentración de hemoglobina, después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas, o sangre del cordón umbilical, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o la concentración de hemoglobina en un sujeto con anemia después de la administración de quimioterapia o radiación, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o recuentos de concentración de hemoglobina en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, anemia debida a otro trastorno de la médula ósea, anemia

inducida por fármacos, anemias inmunomediadas, anemia de enfermedad crónica, anemia después de infecciones víricas o anemia de causa desconocida, para aumentar el número de glóbulos rojos, el hematocrito o el nivel de hemoglobina en un sujeto con anemia, para aumentar las células madre de la médula ósea, después de un trasplante de células hematopoyéticas con médula ósea, células madre hematopoyéticas o sangre del cordón umbilical, para aumentar células madre de la médula ósea en un sujeto después de la administración de quimioterapia o radioterapia y/o aumentar las células madre de la médula ósea en un sujeto con anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, otro trastorno de la médula ósea, citopenias inducidas por fármacos, citopenias inmunes, citopenias después de infecciones víricas o citopenias.

[00110] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar la capacidad de respuesta a las citocinas en presencia de citopenias, con citopenias que incluyen cualquiera de: neutropenia, trombocitopenia, linfocitopenia y anemia; y con citocinas que tienen una mayor capacidad de respuesta potenciada por el inhibidor de 15-PGDH incluidas cualquiera de: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, TPO-RA (agonista del receptor de trombopoyetina) y SCF.

[00111] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar la densidad ósea, tratar la osteoporosis, promover la curación de fracturas o promover la curación después de una cirugía ósea o reemplazo de articulaciones y/o para promover la curación del hueso a implantes óseos, del hueso a implantes artificiales, a implantes dentales y a injertos óseos.

[00112] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto o al intestino de un sujeto para aumentar las células madre o la proliferación celular en el intestino y/o conferir resistencia a los efectos tóxicos o letales de la exposición a la radiación o los efectos tóxicos, letales o de mucositis resultantes del tratamiento con quimioterapia.

[00113] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto o al intestino de un sujeto como tratamiento para la colitis, la colitis ulcerosa o la enteropatía inflamatoria.

[00114] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar la regeneración del hígado después de una cirugía de hígado, después de una donación de hígado vivo, después de un trasplante de hígado o después de una lesión hepática

por toxinas y/o para promover la recuperación o la resistencia a las toxinas del hígado, incluido el paracetamol y compuestos relacionados.

[00115] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para tratar la disfunción eréctil.

[00116] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse para inhibir al menos uno del crecimiento, la proliferación o la metástasis de cánceres que expresan 15-PGDH.

[00117] Otras realizaciones más descritas en el presente documento se refieren a un método para tratar a un sujeto que necesita terapia celular. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación que comprende células madre hematopoyéticas humanas administradas con un inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento y/o una composición terapéutica que comprende células madre hematopoyéticas humanas y un inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento.

[00118] En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido células madre hematopoyéticas humanas y/o ha recibido la preparación y/o la composición terapéutica.

[00119] En otras realizaciones, el sujeto tiene leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielomonocítica juvenil, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), aplasia pura de glóbulos rojos, amegacariocitosis/trombocitopenia congénita, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), síndrome de Wiskott-Aldrich, beta-talasemia mayor, anemia de células falciformes, síndrome de Hurler, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, mielodisplasia, anemia refractaria, leucemia mielomonocítica crónica, metaplasia mieloide agnógena, linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar, tumores sólidos, enfermedad granulomatosa crónica, mucopolisacaridosis o anemia de Diamond Blackfan.

[00120] Otras realizaciones se refieren a un método de tratamiento de un sujeto que tiene al menos un síntoma asociado con un tejido isquémico o un tejido dañado por isquemia. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación que comprende células madre hematopoyéticas humanas a las que se administra un inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento y/o una composición terapéutica que

comprende células madre hematopoyéticas humanas y un inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento.

[00121] En algunas realizaciones, la isquemia puede estar asociada con al menos uno de síndrome coronario agudo, lesión pulmonar aguda (LPA), infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), arteriopatía oclusiva, arterioesclerosis, defecto del cartílago articular, inflamación sistémica aséptica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, fractura ósea, edema cerebral, hipoperfusión cerebral, enfermedad de Buerger, quemaduras, cáncer, enfermedad cardiovascular, daño del cartílago, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, neuropatía inducida por quimioterapia, infección crónica, isquemia mesentérica crónica, claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, daño del tejido conjuntivo, contusión, arteriopatía coronaria (AC), isquemia crítica de las extremidades (ICE), enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda, herida profunda, cicatrización retrasada de úlceras, cicatrización retrasada de heridas, diabetes (tipo I y tipo II), neuropatía diabética, isquemia inducida por diabetes, coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia embólica cerebral, enfermedad de injerto contra hospedador, telangiectasia hemorrágica hereditaria, vasculopatía isquémica, lesión hiperóxica, hipoxia, inflamación, enteropatía inflamatoria, enfermedad inflamatoria, tendones lesionados, claudicación intermitente, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, vasculopatía isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, laceración, arteriopatía coronaria principal izquierda, isquemia de las extremidades, isquemia de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia de órganos, artrosis, osteoporosis, osteosarcoma, enfermedad de Parkinson, arteriopatía periférica (AP), arteriopatía periférica, isquemia periférica, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, precáncer, edema pulmonar, embolia pulmonar, trastorno de remodelación, isquemia renal, isquemia retiniana, retinopatía, septicemia, úlceras cutáneas, trasplante de vísceras macizas, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, quiste óseo subcondral, trombosis, isquemia cerebral trombótica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA), lesión cerebral traumática, colitis ulcerosa, enfermedad vascular del riñón, afecciones inflamatorias vasculares, síndrome de von Hippel-Lindau, y heridas en tejidos u órganos.

[00122] Otras realizaciones se refieren a métodos para tratar y/o prevenir la fibrosis y diversas enfermedades, trastornos o afecciones fibróticas mediante la administración de inhibidores de 15-PGDH. En algunas realizaciones, un inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento puede administrarse a un sujeto que lo necesita para disminuir los síntomas fibróticos, tales como la deposición de colágeno, la expresión de citocinas inflamatorias y la infiltración de células inflamatorias y tratar y/o prevenir diversas enfermedades, trastornos y estados fibróticos caracterizados, en su totalidad o en parte, por la producción excesiva de material fibroso, incluida la producción excesiva de material fibrótico dentro de la matriz extracelular o el reemplazo de elementos del tejido normal por una acumulación anormal, no funcional y/o excesiva de componentes asociados a la matriz.

[00123] Las enfermedades, trastornos y estados fibróticos caracterizados, en su totalidad o en parte, por una producción excesiva de material fibrótico pueden incluir esclerosis sistémica, fibroesclerosis multifocal, fibrosis sistémica nefrogénica, esclerodermia (incluidas la morfea, morfea generalizada o esclerodermia lineal), enfermedad de injerto contra hospedador, fibrosis renal (incluida la esclerosis glomerular, la fibrosis tubulointersticial renal, enfermedad renal progresiva o nefropatía diabética), fibrosis cardíaca (por ejemplo, fibrosis miocárdica), fibrosis pulmonar (por ejemplo, glomeruloesclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, silicosis, asbestosis, enfermedad pulmonar, enfermedad pulmonar fibrótica intersticial y fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia/radiación), fibrosis oral, fibrosis endomiocárdica, fibrosis deltoidea, pancreatitis, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, fascitis nodular, fascitis eosinofílica, síndrome de fibrosis general caracterizado por reemplazo del tejido muscular normal por tejido fibroso en diversos grados, fibrosis retroperitoneal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; mielofibrosis (fibrosis de la médula ósea), ergotismo inducido por fármacos, glioblastoma en el síndrome de Li-Fraumeni, glioblastoma esporádico, leucemia mieloide, leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo, cáncer ginecológico, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hansen, colitis collagenosa, fibrosis aguda, fibrosis de órganos específicos y similares.

[00124] En algunas realizaciones, un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección fibrótico incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con efecto terapéutico de un inhibidor de 15-PGDH.

[00125] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar, que puede tratarse, puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis de los mineros del carbón, neumoconiosis por carbón, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por inhalación de gases, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores nocivos, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos o hipertensión pulmonar y combinaciones de los mismos.

[00126] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis renal. La fibrosis renal puede resultar de la diálisis posterior a una insuficiencia renal, la colocación de catéter, una nefropatía, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, enfermedad renal o insuficiencia renal terminal, o combinaciones de las mismas.

[00127] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis hepática. La fibrosis hepática puede resultar de una enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática inducida por virus, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, cirrosis biliar primaria, hepatopatía alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica (ENA), cirrosis asociada con ENA, obesidad, diabetes, desnutrición proteica, arteriopatía coronaria, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción a fármacos y exposición a toxinas o combinaciones de las mismas.

[00128] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis cardíaca, por ejemplo, fibrosis cardíaca y fibrosis endomiocárdica.

[00129] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la esclerosis sistémica.

[00130] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones fibróticas causados por la formación de adherencias posquirúrgicas.

[00131] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para reducir o prevenir la formación de cicatrices en un sujeto.

[00132] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para reducir o prevenir la formación de cicatrices en la piel o la esclerodermia.

[00133] En diversas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz de modo que al menos un síntoma o característica de una enfermedad, trastorno o afección fibrótico, u otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionados, se reduzca en intensidad, gravedad o frecuencia, o tenga un inicio tardío.

[00134] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse en un método para disminuir o reducir la secreción de colágeno o la deposición de colágeno en un tejido u órgano, tal como el pulmón, el hígado, los intestinos, el colon, la piel o el corazón, de un sujeto. El método puede incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de 15-PGDH al sujeto que lo necesita. El sujeto puede tener o estar en riesgo de una secreción excesiva de colágeno o deposición de colágeno en el tejido u órgano, tal como el riñón, el pulmón, el hígado, los intestinos, el colon, la piel o el corazón. En general, la secreción excesiva de colágeno o la deposición de colágeno en un órgano es el resultado de una lesión o una agresión. Dicha lesión y agresión puede ser específica de un órgano. Los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse durante un período de tiempo suficiente para disminuir o reducir el nivel de deposición de colágeno en el tejido u órgano, total o parcialmente. Un período de tiempo suficiente puede ser durante una semana, o entre 1 semana y 1 mes, o entre 1 y 2 meses, o 2 meses o más. Para una afección crónica, los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse ventajosamente durante un período de por vida.

[00135] Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren al uso de los inhibidores de 15-PGDH en combinación con corticoesteroides o inhibidores de TNF para tratar la inflamación, reducir la actividad aberrante del sistema inmunitario y/o promover la cicatrización de heridas en un sujeto que lo necesita. Se ha observado que los corticoesteroides administrados a un sujeto pueden inducir la expresión de 15-PGDH en el tejido del sujeto. Se ha observado que la administración de un inhibidor de 15-PGDH en combinación con un corticoesteroide potencia los efectos antiinflamatorios y/o inmunosupresores del corticoesteroide, a la vez que atenúa los efectos adversos y/o citotóxicos inducidos por los corticoesteroides. El tratamiento de trastornos inflamatorios, trastornos inmunitarios y/o heridas mediante la administración de inhibidores de 15-PGDH en combinación con corticoesteroides puede aumentar la eficacia terapéutica y puede permitir

que los corticoesteroides se administren, en algunos casos, en dosis más bajas para lograr efectos similares, y, en otros casos, a dosis más altas y durante periodos de tiempo prolongados con efectos adversos o citotóxicos atenuados y/o reducidos.

[00136] En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno inflamatorio y/o inmunológico tratado con la combinación del inhibidor de 15-PGDH y un corticoesteroide o un inhibidor de TNF puede incluir trastornos intestinales, gastrointestinales o del intestino. Tal como se describe a continuación, se ha observado que los inhibidores de la actividad deshidrogenasa de cadena corta, tales como los inhibidores de 15-PGDH, pueden administrarse a un sujeto que lo necesita, solos o en combinación con corticoesteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa para tratar trastornos intestinales, gastrointestinales o del intestino, tales como úlceras orales, enfermedad gingival, gastritis, colitis, colitis ulcerosa, úlceras gástricas, enteropatía inflamatoria y enfermedad de Crohn.

[00137] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede usarse como un sensibilizador a los glucocorticoides para tratar la insensibilidad a los glucocorticoides, restaurar la sensibilidad a los corticoesteroides, mejorar la sensibilidad a los glucocorticoides y/o revertir la insensibilidad a los glucocorticoides en un sujeto que experimenta dependencia de corticoesteroides o resistencia a los corticoides o falta de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides. Por ejemplo, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto en combinación con el corticoesteroide para tratar insensibilidad a los glucocorticoides, restaurar la sensibilidad a los corticoesteroides, mejorar la sensibilidad a los glucocorticoides, y/o revertir la insensibilidad a los glucocorticoides en un sujeto que experimenta dependencia de corticoesteroides o resistencia a los corticoides o falta de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides.

[00138] El inhibidor de 15-PGDH también puede administrarse en combinación con un corticoesteroide o un inhibidor de TNF a un sujeto para promover la cicatrización de heridas, la reparación de tejidos y/o la regeneración de tejidos y/o la incorporación o regeneración de un injerto de tejido.

[00139] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz para aumentar los niveles de prostaglandinas en el sujeto y atenuar los efectos adversos y/o citotóxicos inducidos por el corticoesteroide.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00140] Aunque se cree que los siguientes términos se entienden bien por un experto en la materia, las siguientes definiciones se exponen para facilitar la explicación de la materia objeto divulgada en el presente documento.

[00141] Tal como se usa en el presente documento, el verbo "comprender", como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones, se usa en su sentido no limitativo para indicar que los elementos que siguen a la palabra están incluidos, pero no se excluyen elementos no mencionados específicamente. La presente invención puede convenientemente "comprender", "consistir en" o "consistir esencialmente en" las etapas, elementos y/o reactivos descritos en las reivindicaciones.

[00142] Cabe señalar además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la recitación de elementos de reivindicación o el uso de una limitación "negativa".

[00143] La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para su uso previsto dentro del alcance del buen juicio médico.

[00144] La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto activo que funciona como base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido carbónico, etc. Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácidos pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico adecuado mediante cualquiera de varios métodos conocidos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto activo que funciona como un ácido, con una base inorgánica u orgánica para formar una sal, por ejemplo sales de etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris-(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina,

efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos y similares. Los ejemplos no limitantes de sales inorgánicas o metálicas incluyen sales de litio, sodio, calcio, potasio, magnesio y similares.

[00145] Adicionalmente, las sales de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir o bien en forma hidratada o bien no hidratada (la forma anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[00146] El término "solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienden a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo dicha combinación formar uno o más hidratos.

[00147] Los compuestos y sales descritos en el presente documento pueden existir en varias formas tautómeras, incluidas las formas enol e imina y las formas ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, la presente solicitud incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos. Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En disoluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La razón exacta de tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

[00148] De los diversos tipos de tautomería posibles, se suelen observar dos. En la tautomería ceto-enólica se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno.

[00149] Las tautomerizaciones pueden estar catalizadas por: Base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación a una posición diferente adyacente al catión.

[00150] Los términos a continuación, tal como se usan en el presente documento, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Ciano" se refiere al radical -CN .

"Halo" o "halógeno" se refiere al radical bromo, cloro, flúor o yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH .

"Imino" se refiere al sustituyente =NH .

"Nitro" se refieren al radical -NO_2 .

"Oxo" se refiere al sustituyente =O .

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S .

[00151] "Alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo completamente saturado, lineal o ramificado que tiene de uno a doce átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Se incluyen los alquilos que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 1 a 12. Un alquilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, un alquilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, un alquilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un alquilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$. Un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ incluye alquilos C_5 , alquilos C_4 , alquilos C_3 , alquilos C_2 y alquilo C_1 (es decir, metilo). Un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquilos $\text{C}_1\text{-C}_5$ pero también incluye alquilos C_6 . Un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquilos $\text{C}_1\text{-C}_5$ y los alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$, pero también incluye alquilos C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} . De manera similar, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquilos C_{11} y C_{12} . Los ejemplos no limitantes de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, sec-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, t-amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. A menos

que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00152] "Alquileno" o "cadena de quileno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado completamente saturado y que tiene de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de quileno C₁-C₁₂ incluyen metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de quileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de quileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de quileno puede estar opcionalmente sustituida.

[00153] "Alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cada grupo alquenilo se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Se incluyen grupos alquenilo que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquenilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₁₂, un alquenilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₁₀, un grupo alquenilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₆ y un alquenilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₅. Un

alquenilo C₂-C₅ incluye alquenos C₅, alquenos C₄, alquenos C₃ y alquenos C₂. Un alquenilo C₂-C₆ incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquenos C₂-C₅ pero también incluye alquenos C₆. Un alquenilo C₂-C₁₀ incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquenos C₂-C₅ y los alquenos C₂-C₆, pero también incluye alquenos C₇, C₈, C₉ y C₁₀. De manera similar, un alquenilo C₂-C₁₂ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquenos C₁₁ y C₁₂. Los ejemplos no limitantes de alquenilo C₂-C₁₂ incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo,

3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo, 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-undecenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo y 11-dodecenilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00154] "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más dobles enlaces de carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alquenileno C₂-C₁₂ incluyen eteno, propeno, buteno, y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituida.

[00155] "Alquinilo" o "grupo alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más triples enlaces de carbono-carbono. Cada grupo alquinilo se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Se incluyen grupos alquinilo que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquinilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₁₂, un alquinilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₁₀, un grupo alquinilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₆ y un alquinilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₅. Un alquinilo C₂-C₅ incluye alquinos C₅, alquinos C₄, alquinos C₃ y alquinos C₂. Un alquinilo C₂-C₆ incluye todos los restos descritos anteriormente para los alquinos C₂-C₅ pero también incluye alquinos C₆. Un alquinilo C₂-C₁₀ incluye todos los restos descritos anteriormente

para los alquínulos C₂-C₅ y los alquínulos C₂-C₆, pero también incluye alquínulos C₇, C₈, C₉ y C₁₀. De manera similar, un alquínulo C₂-C₁₂ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquínulos C₁₁ y C₁₂. Los ejemplos no limitantes de alquénulo C₂-C₁₂ incluyen etínulo, propínulo, butínulo, pentínulo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00156] "Alquínulo" o "cadena de alquínulo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces de carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alquínulo C₂-C₁₂ incluyen etínulo, propargíleno y similares. La cadena de alquínulo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquínulo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquínulo puede estar opcionalmente sustituida.

[00157] "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo, alquénulo o alquínulo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

[00158] "Alquilamino" se refiere a un radical de fórmula -NHR_a o -NR_aR_a donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo, alquénulo, alquínulo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

[00159] "Alquilcarbonilo" se refiere al resto -C(=O)R_a, en donde R_a es un radical alquilo, alquénulo o alquínulo tal como se definió anteriormente. Un ejemplo no limitante de un alquilcarbonilo es el resto metilcarbonilo ("acetal"). Los grupos alquilcarbonilo también se denominan "acilo C_w-C_z" donde w y z representan el intervalo del número de carbonos en R_a, tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, "acilo C₁-C₁₀" se refiere al grupo alquilcarbonilo tal como se definió anteriormente, donde R_a es un radical alquilo C₁-C₁₀, alquénulo C₂-C₁₀ o alquínulo C₂-C₁₀ tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00160] "Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. A efectos de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero sin limitación, radicales arilo derivados de fenilo (benceno), aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenio, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" pretende incluir radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

[00161] "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es un grupo alquileo tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definieron anteriormente. Los radicales aralquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00162] "Aralquenilo" o "arilalquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es un grupo alquenileno tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definieron anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquenilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00163] "Aralquinilo" o "arilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es un grupo alquinileno tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definieron anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquinilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00164] "Carbociclilo", "anillo carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a una estructura de anillo, donde los átomos que forman el anillo son cada uno carbono. Los anillos carbocíclicos pueden comprender de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo. Los anillos carbocíclicos incluyen arilos y cicloalquilo. Cicloalquenilo y cicloalquinilo tal como se definen en el presente documento. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00165] "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo completamente saturado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados o en espiral, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00166] "Cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados o en espiral, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, preferentemente de tres a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales cicloalquenilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloctenilo y similares. Los radicales cicloalquenilo policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00167] "Cicloalquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados o en espiral, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, preferentemente de tres a diez átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales cicloalquinilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, cicloheptinilo, ciclooctinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquinilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00168] "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_d$ donde R_b es un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo tal como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo tal como se definió anteriormente. A

menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00169] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definieron anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00170] "Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definieron anteriormente, por ejemplo, 1-fluoropropenilo, 1,1-difluorobutenilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00171] "Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definieron anteriormente, por ejemplo, 1-fluoropropinilo, 1-fluorobutinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquinilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00172] "Heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un radical de anillo aromático, parcialmente aromático o no aromático de 3 a 20 miembros estable que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclilos o anillos heterocíclicos incluyen heteroarilos como se definen más adelante. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, puenteados y en espiral; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, oexstanilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo,

piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piridin-ona y similares. El punto de unión del heterociclilo, el anillo heterocíclico o el heterociclo al resto de la molécula mediante un enlace sencillo es a través de un átomo miembro del anillo, que puede ser carbono o nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00173] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_e$ donde R_b es un grupo alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00174] "Heterociclilalqueno" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_e$ donde R_b es un grupo alqueno tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalqueno puede estar opcionalmente sustituido.

[00175] "Heterociclilalquino" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_e$ donde R_b es un grupo alquino tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquino puede estar opcionalmente sustituido.

[00176] "*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00177] "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 20 miembros, de uno a trece átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, como miembro del anillo. A efectos de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puentes, en donde al menos un anillo que contiene un miembro de anillo heteroátomo es aromático. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos

incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolopiridina, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00178] "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00179] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00180] "Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_f$ donde R_b es una cadena de alquenileno tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00181] "Heteroarilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_f$ donde R_b es una cadena de alquinileno tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido.

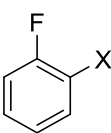
[00182] "Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00183] El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquenileno, alquinilo, alquinileno, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, etc.), en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos que no son de hidrógeno, tales como, pero sin limitación: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de orden superior (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo, tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos

anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

[00184] Tal como se usa en el presente documento, el símbolo "  " (a continuación en el presente documento puede denominarse "un punto de enlace de unión") indica un enlace que es un punto de unión entre dos entidades químicas, una de las cuales se representa como unida al enlace de punto de unión y el otro de los cuales no se describe como unido al punto

de enlace de unión. Por ejemplo, "  " indica que la entidad química "A" se une a otra entidad química a través del punto de enlace de unión. Además, el punto específico de unión a la entidad química no representada puede especificarse por inferencia. Por ejemplo, el

compuesto  , en donde X es "  ", da a entender que el punto de enlace de unión es el enlace mediante el cual X se representa como unido al anillo de fenilo en la posición orto con respecto al flúor.

[00185] Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" son términos reconocidos en la técnica e incluyen modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, tales como inyecciones, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intrapleural, intravascular, intrapericárdica, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[00186] El término "tratar" se reconoce en la técnica e incluye inhibir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, por ejemplo, impedir su progreso; y aliviar la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, provocando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o

afección. El tratamiento de la enfermedad o afección incluye mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o afección particular, incluso si la fisiopatología subyacente no se ve afectada.

[00187] El término "prevenir" se reconoce en la técnica e incluye detener la aparición de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga. La prevención de una afección relacionada con una enfermedad incluye evitar que la afección se produzca después de que se haya diagnosticado la enfermedad pero antes de que se haya diagnosticado la afección.

[00188] Un "paciente", "sujeto" u "hospedador" que va a tratarse mediante el presente método puede significar un ser humano o un animal no humano, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil o un anfibio. Por tanto, el sujeto de los métodos divulgados en el presente documento puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Por tanto, se pretende que abarque sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya de sexo masculino o femenino. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno.

[00189] Las expresiones "tratamiento profiláctico" o "terapéutico" se reconocen en la técnica e incluyen la administración al hospedador de una o más de las presentes composiciones. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otra afección no deseada del animal hospedador), entonces el tratamiento es profiláctico es decir, protege al hospedador contra el desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, tiene como objetivo disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de esta).

[00190] Las expresiones "agente terapéutico", "fármaco", "medicamento" y "sustancia bioactiva" se reconocen en la técnica e incluyen moléculas y otros agentes que son sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan de manera local o sistémica en un paciente o sujeto para tratar una enfermedad o afección. Los términos incluyen, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Dichos agentes pueden ser ácidos, básicos o sales; pueden ser moléculas neutras, moléculas polares o complejos moleculares capaces de formar puentes de hidrógeno; pueden ser profármacos en

forma de éteres, ésteres, amidas y similares que se activan biológicamente cuando se administran a un paciente o sujeto.

[00191] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una expresión reconocida en la técnica. En determinadas realizaciones, la expresión se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que produce algún efecto deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. En determinadas realizaciones, el término se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para eliminar, reducir o mantener un objetivo de un régimen terapéutico particular. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o la afección que se está tratando, las construcciones diana particulares que se administran, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o la afección. Un experto en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto particular sin necesidad de una experimentación indebida. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico para su uso *in vivo* probablemente dependerá de una serie de factores, que incluyen: la velocidad de liberación de un agente de una matriz polimérica, que dependerá en parte de las características químicas y físicas del polímero; la identidad del agente; el modo y método de administración; y cualquier otro material incorporado en la matriz polimérica además del agente.

[00192] El término "DE50" se reconoce en la técnica. En determinadas realizaciones, DE50 significa la dosis de un fármaco, que produce el 50 % de su respuesta o efecto máximo o como alternativa, la dosis, que produce una respuesta predeterminada en el 50 % de los sujetos o preparaciones de ensayo. El término "DL50" se reconoce en la técnica. En determinadas realizaciones, DL50 significa la dosis de un fármaco, que es letal en el 50 % de los sujetos de prueba. La expresión "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica, que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DL50/DE50.

[00193] Las expresiones "CI₅₀" o "concentración inhibidora semimáxima" hacen referencia a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para la inhibición al 50 % de un proceso biológico o un componente de un proceso, incluida una proteína, una subunidad, un orgánulo, una ribonucleoproteína, etc.

[00194] "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que ocurre la circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, la expresión "opcionalmente

sustituido" significa que un sustituyente distinto de hidrógeno puede estar o no presente en un átomo dado, y por tanto, la descripción incluye estructuras en las que está presente un sustituyente distinto de hidrógeno y estructuras en las que no está presente un sustituyente distinto de hidrógeno.

[00195] A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes enumerados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen o incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también constan esencialmente de, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante, siempre que las composiciones y métodos descritos en el presente documento permanezcan operativos. Además, pueden realizarse dos o más etapas o acciones simultáneamente.

[00196] Todos los porcentajes y proporciones usados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

[00197] El término "neoplasia" se refiere a cualquier masa anormal de células o tejido como resultado de una neoplasia. La neoplasia puede ser benigna, potencialmente maligna (precancerosa) o maligna (cancerosa). Un adenoma es un ejemplo de una neoplasia.

[00198] Las expresiones "adenoma", "adenoma de colon" y "pólipo" se usan en el presente documento para describir cualquier neoplasia precancerosa del colon.

[00199] El término "colon", como se usa en el presente documento, pretende abarcar el colon ascendente (incluido el ciego), el colon transversal, el colon descendente y el recto.

[00200] Los términos "cáncer colorrectal" y "cáncer de colon" se usan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a cualquier neoplasia cancerosa del colon (incluido el recto, tal como se definió anteriormente).

[00201] Las expresiones "expresión génica" o "expresión proteica" incluyen cualquier información relativa a la cantidad de transcripción génica o de proteína presente en una muestra, así como información sobre la velocidad a la que los genes o proteínas se producen o se acumulan o degradan (por ejemplo, datos de genes indicadores, datos de experimentos de autocorte nuclear, datos de experimentos de pulso y caza, etc.). Determinados tipos de datos pueden considerarse relacionados con la expresión de genes y proteínas. Por ejemplo, los niveles de proteína en una célula reflejan el nivel de proteína, así como el nivel de

transcripción, y se pretende que dichos datos estén incluidos en la expresión "información de expresión de genes o proteínas". Dicha información puede proporcionarse en forma de cantidades por célula, cantidades relativas a un gen o proteína de control, en medidas adimensionales, etc.; el término "información" no debe limitarse a ningún medio de representación en particular y pretende indicar cualquier representación que proporcione información relevante. La expresión "niveles de expresión" se refiere a una cantidad reflejada o derivable de los datos de expresión génica o de proteínas, independientemente de que los datos se refieran a la acumulación de transcrito de genes o a la acumulación de proteínas o a las tasas de síntesis de proteínas, etc.

[00202] Los términos "sano" y "normal" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un sujeto o célula o tejido particular que carece (al menos hasta el límite de detección) de una patología.

[00203] La expresión "ácido nucleico" se refiere a polinucleótidos, tales como ácido desoxirribonucleico (ADN), y, cuando sea adecuado, ácido ribonucleico (ARN). También debe entenderse que la expresión incluye análogos del ARN o ADN preparados a partir de análogos de nucleótidos y, según proceda en la realización que se describe, polinucleótidos monocatenarios (tales como sentido o antisentido) y bicatenarios. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a ácidos nucleicos inhibidores. Algunas categorías de compuestos de ácidos nucleicos inhibidores incluyen ácidos nucleicos antisentido, construcciones de iARN y construcciones de ácidos nucleicos catalíticos. Dichas categorías de ácidos nucleicos se conocen bien en la técnica.

[00204] Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a compuestos y métodos para modular la actividad de SCD (por ejemplo, la actividad de 15-PGDH), modular los niveles de prostaglandina tisular y/o tratar enfermedades, trastornos o afecciones en los que se desea modular la actividad de 15-PGDH y/o los niveles de prostaglandinas.

[00205] Los "inhibidores", "activadores", y "moduladores" de la expresión de 15-PGDH o de la actividad de 15-PGDH se usan para referirse a moléculas inhibidoras, activadoras o moduladoras, respectivamente, identificadas mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* de expresión de 15-PGDH o de actividad de 15-PGDH, por ejemplo, ligandos, agonistas, antagonistas y sus homólogos y miméticos. El término "modulador" incluye inhibidores y activadores. Los inhibidores son

agentes que, por ejemplo, inhiben la expresión de 15-PGDH o se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la actividad de 15-PGDH, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son agentes que, por ejemplo, inducen o activan la expresión de una 15-PGDH o se unen, estimulan, estabilizan, aumentan, abren, activan, facilitan o mejoran la activación, sensibilizan o regulan positivamente la actividad de la 15-PGDH, por ejemplo, agonistas. Los moduladores incluyen ligandos sintéticos y que se producen de manera natural, moléculas químicas pequeñas y similares.

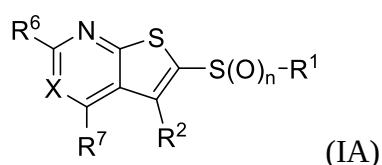
[00206] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden proporcionar un método farmacológico para elevar los niveles de prostaglandinas en tejidos. Las actividades conocidas de las prostaglandinas incluyen promover el crecimiento del cabello, promover la pigmentación de la piel y promover el oscurecimiento de la piel o la apariencia del bronceado de la piel. Las actividades conocidas de las prostaglandinas también incluyen aliviar la hipertensión de la arteria pulmonar. Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento también pueden usarse para aumentar el número de células madre tisulares con fines que incluirían aumentar la resistencia al daño tisular por radiación, aumentar la resistencia a las exposiciones ambientales a la radiación, aumentar el número de células madre para aumentar la aptitud de la médula ósea u otros tipos de trasplante (mediante la exposición *in vivo* a los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento para aumentar el número de células madre antes de la recolección de un tejido trasplantado, o mediante la exposición *ex vivo* de un tejido recogido antes del trasplante en un hospedador receptor, o mediante el tratamiento del receptor del injerto). Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento también se pueden utilizar para fines que incluirían promover la regeneración del hígado, incluida la regeneración del hígado después de la resección hepática y la regeneración del hígado después de agresiones tóxicas, que por ejemplo pueden ser agresiones tóxicas de una sobredosis de paracetamol. También se sabe que la señalización de las prostaglandinas promueve la cicatrización de heridas, protege al estómago frente a la ulceración y promueve la cicatrización de úlceras de estómago e intestino. Además, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden promover la actividad de los queratinocitos humanos en la "curación" de raspados en cultivos de queratinocitos. Por tanto, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para curar también úlceras de otros tejidos, que incluyen, pero sin

limitación, la piel y que incluyen pero sin limitación, úlceras diabéticas. Además, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento de la disfunción eréctil.

[00207] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden identificarse mediante ensayos en los que se aplican supuestos compuestos moduladores a células que expresan 15-PGDH y luego se determinan los efectos funcionales sobre la actividad de 15-PGDH. Las muestras o ensayos que comprenden 15-PGDH que se tratan con un activador, inhibidor o modulador potencial se comparan con muestras de control sin el inhibidor, activador o modulador para examinar el alcance del efecto. A las muestras de control (no tratadas con moduladores) se les asigna un valor de actividad relativa de 15-PGDH del 100 %. La inhibición de 15-PGDH se logra cuando el valor de actividad de 15-PGDH con respecto al control es de aproximadamente el 80 %, opcionalmente el 50 % o el 25 %, el 10 %, el 5 % o el 1 %.

[00208] Los agentes probados como moduladores de SCD (por ejemplo, 15-PGDH) pueden ser cualquier molécula o compuesto químico pequeño. Normalmente, los compuestos de prueba serán pequeñas moléculas químicas, productos naturales o péptidos. Los ensayos están diseñados para seleccionar grandes bibliotecas químicas automatizando las etapas del ensayo y proporcionando compuestos de cualquier fuente conveniente a los ensayos, que normalmente se ejecutan en paralelo (por ejemplo, en formatos de microtitulación en placas de microtitulación en ensayos robotizados). Los moduladores también incluyen agentes diseñados para aumentar el nivel de ARNm de 15-PGDH o el nivel de traducción de un ARNm.

[00209] En algunas realizaciones, el modulador de SCD puede ser un inhibidor de SCD que puede administrarse al tejido o sangre de un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de una enzima deshidrogenasa de cadena corta. El inhibidor de SCD puede ser un inhibidor de 15-PGDH que puede administrarse al tejido o sangre de un sujeto en una cantidad eficaz para aumentar los niveles de prostaglandinas en el tejido o la sangre. El inhibidor de 15-PGDH puede incluir un compuesto que tiene una estructura de fórmula (IA):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo,

$-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)NR^5$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- OH , $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen- OH), $-N(R^5)$ (alquilen- O -alquilo), alquilo, $-alquilen-OH$, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen- OH), $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alquilen- OH , $-S(O)_m$ -alquilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, alquilo, $-alquilen-O$ -alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o $-alquilen-arilo$ opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, $-alquilen-OH$ opcionalmente sustituido con

$-OH$, $-alquilen-NH_2$, $-alquilen-N(R^9)_2$, $-alquilen-O$ -alquilen- OH , $-alquilen-O$ -alquilen- NH_2 , $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo, $-alquilen-COOH$ o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

R^9 es H o alquilo, o dos R^9 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, $S(O)_t$ o N;

R^{10} es $-OH$, halógeno, alquilo o alcoxi;

-51-

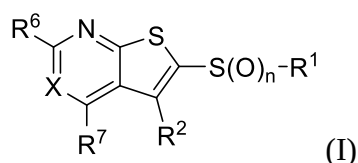
X es N o CH;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2.

[00210] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede incluir un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ; R^7 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)NR^5$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen- $-OH$), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen- $-OH$), $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alquilen- $-OH$, $-S(O)_m$ -alquilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilen-arilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, $-alquilen-OH$ opcionalmente sustituido con $-OH$, $-alquilen-NH_2$, $-alquilen-N(R^9)_2$, $-alquilen-O$ -alquilen- $-OH$, $-alquilen-O$ -alquilen- $-NH_2$, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo, $-alquilen-COOH$ o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno, alquilo o alcoxi;

R⁹ es H o alquilo, o dos R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S(O)_t o N;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2.

[00211] En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), -(alquilen C₁-C₆)-(alcoxi C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 6 miembros o -(alquilen C₁-C₆)-(heterociclilo de 3 a 6 miembros).

[00212] En otras realizaciones, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -(CH₂)_p-ciclopropilo, -(CH₂)_p-ciclobutilo, -(CH₂)_p-ciclopentilo o -(CH₂)_p-ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3.

[00213] En otras realizaciones más, R² es -NH₂.

[00214] En algunas realizaciones, R⁶ es heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³.

[00215] En otras realizaciones, R⁶ es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³.

[00216] En otras realizaciones más, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³.

[00217] En algunas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆) o -C(O)NR⁵(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[00218] En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[00219] En otras realizaciones más, R^7 es haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00220] En algunas realizaciones, R^3 es $-O-(\text{alquilen } C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(\text{alquilen } C_1-C_6-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(\text{alquilen } C_1-C_6-OH)$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $-S(O)_m(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

[00221] En otras realizaciones, R^3 es $-(\text{alquil } C_1-C_3)OH$, $-NH_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-OCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

[00222] En otras realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-OCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

[00223] En otras realizaciones más, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

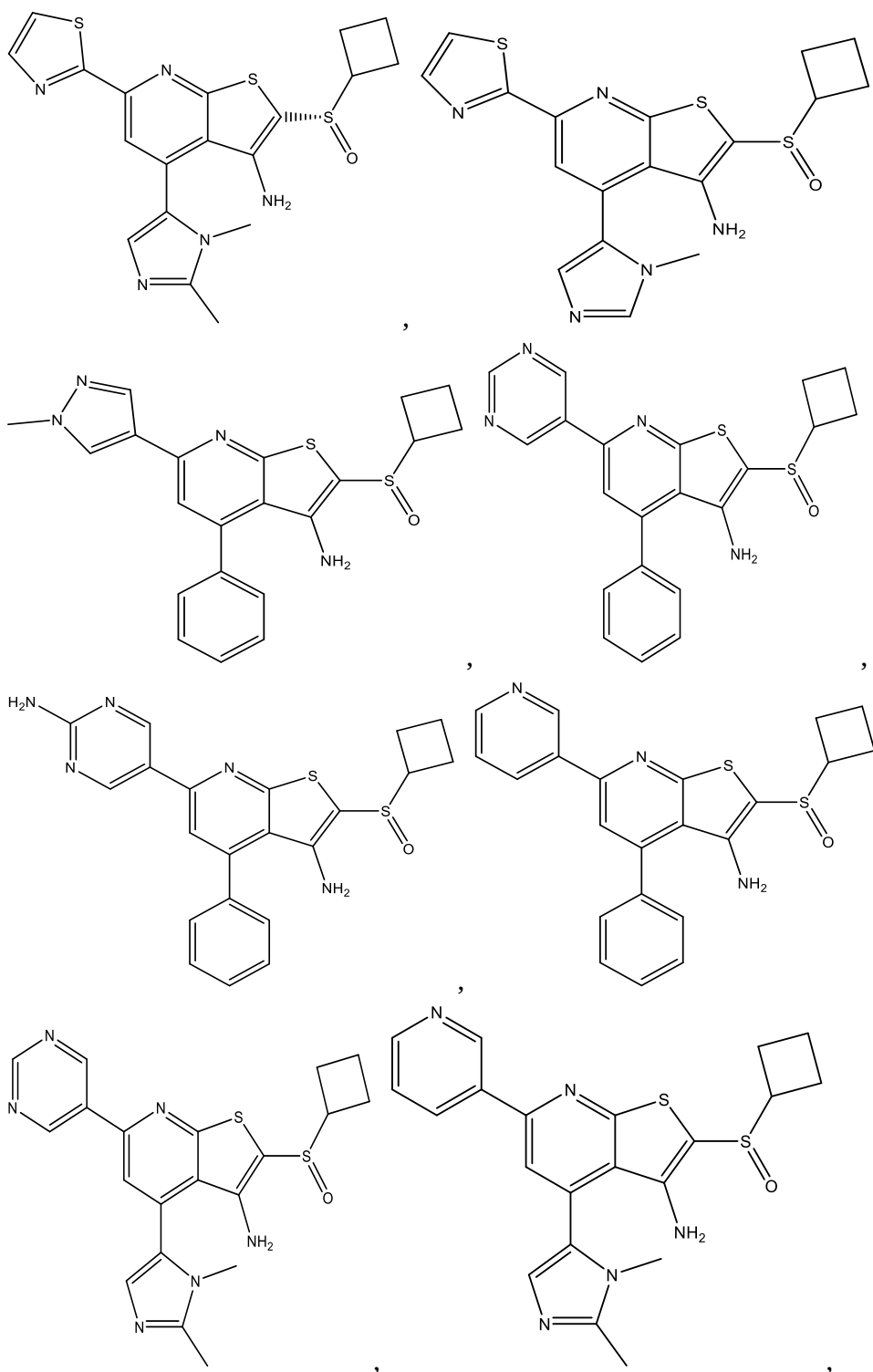
[00224] En algunas realizaciones, R^4 es halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(\text{alquilen } C_1-C_6)-OH$, $-S(O)_m(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-C(O)-(cicloalquilo \text{ de } 3 \text{ a } 6 \text{ miembros})$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros.

[00225] En algunas realizaciones, n es 1.

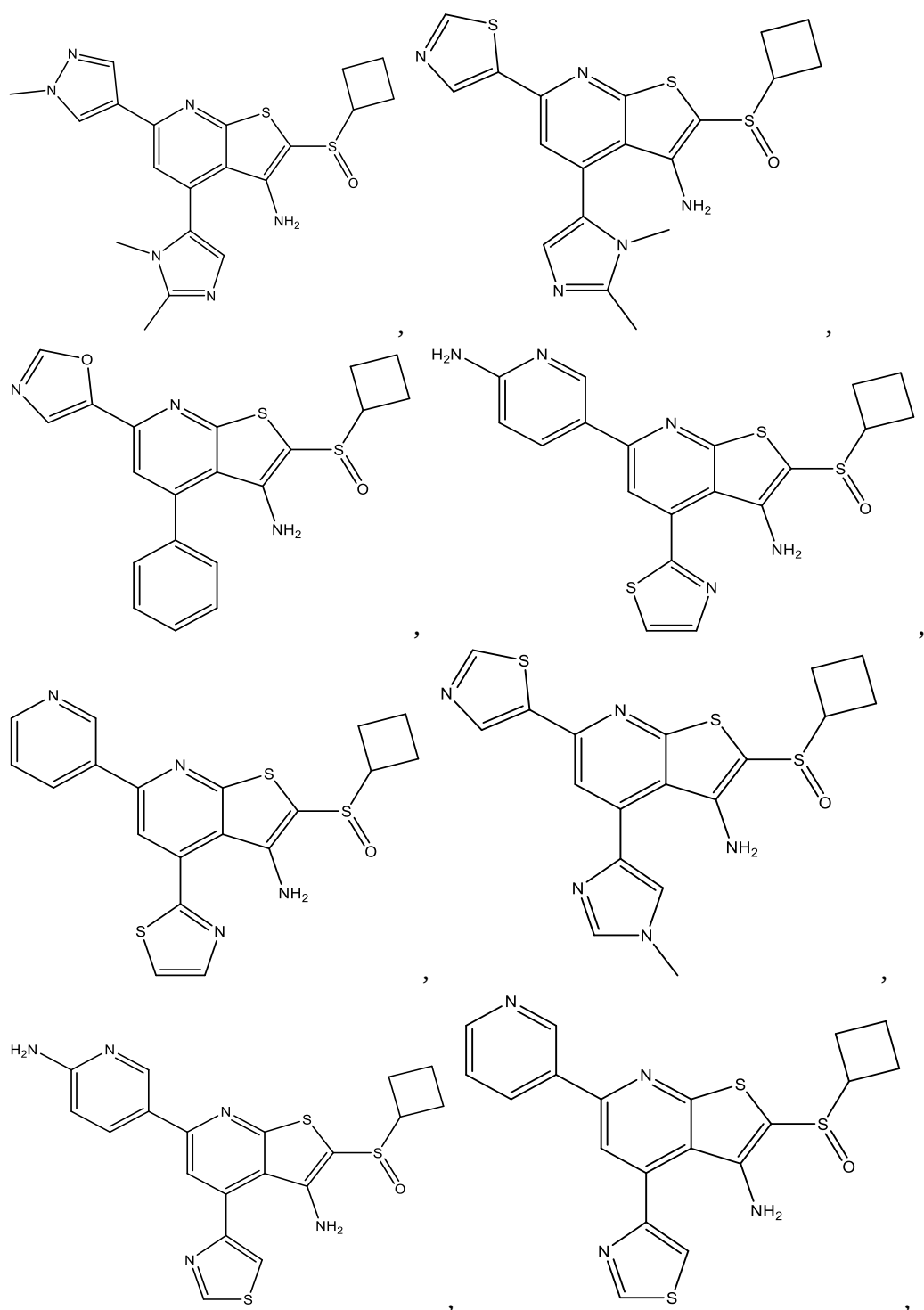
[00226] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede incluir un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



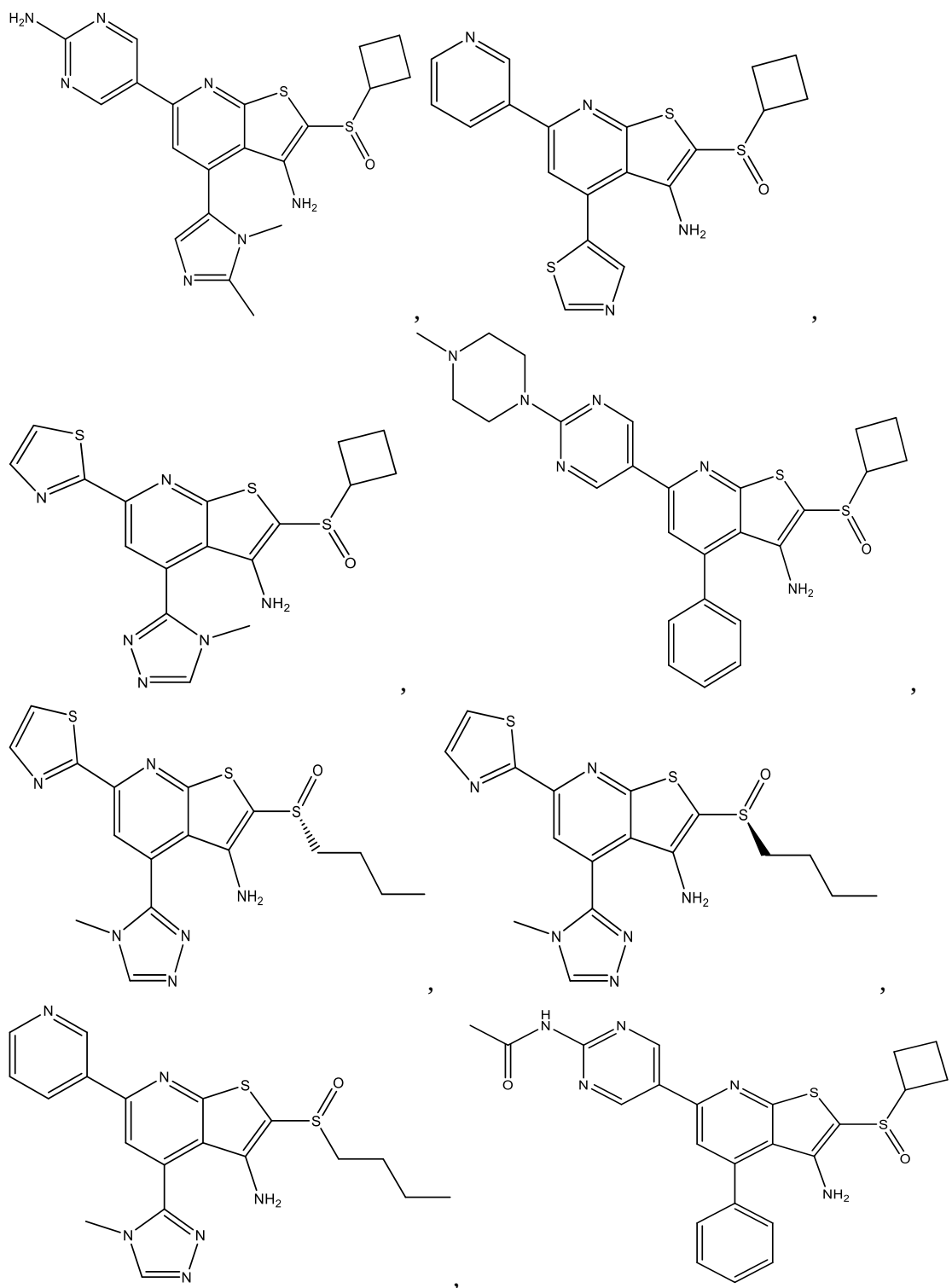
-55-



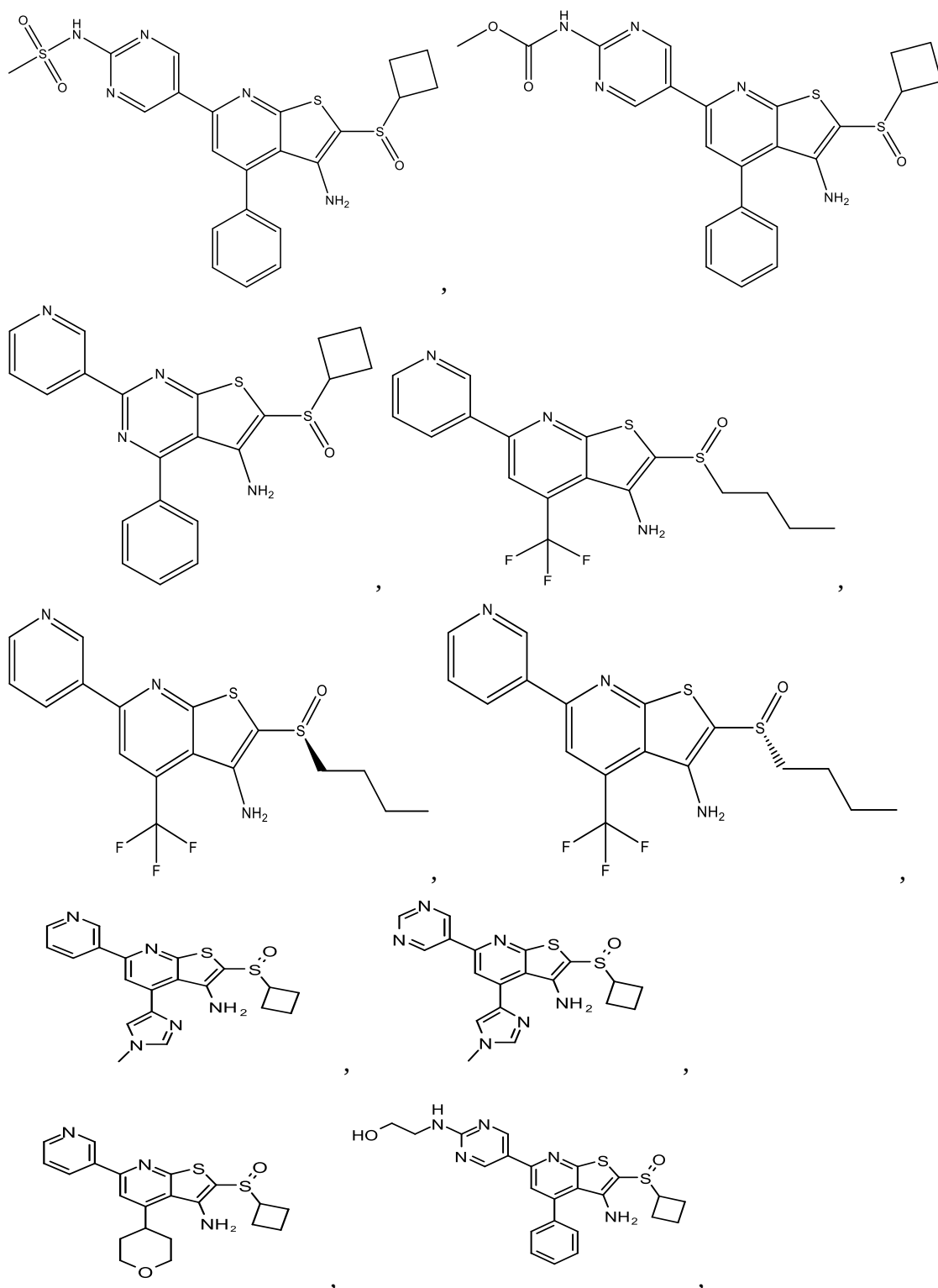
-56-



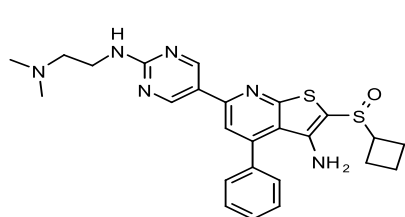
-57-



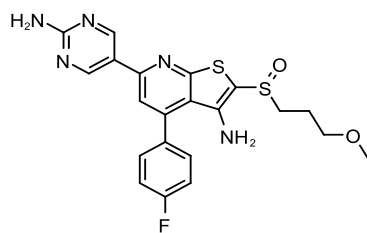
-58-



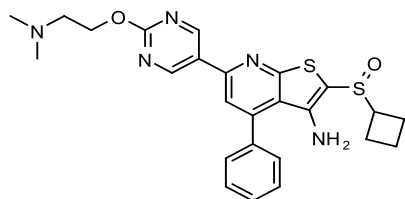
-59-



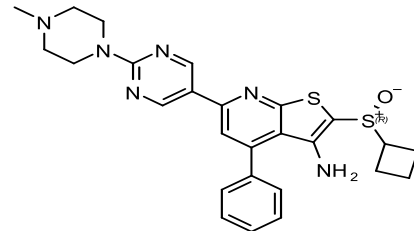
,



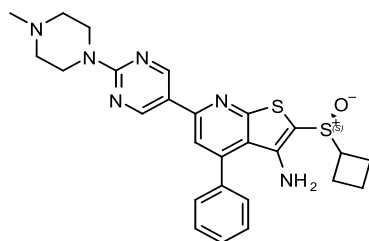
,



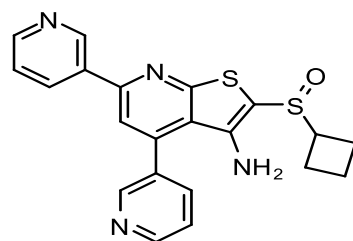
,



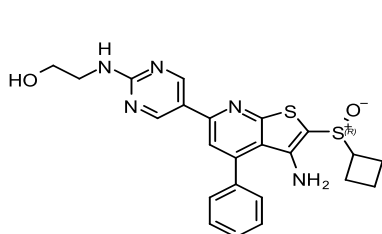
,



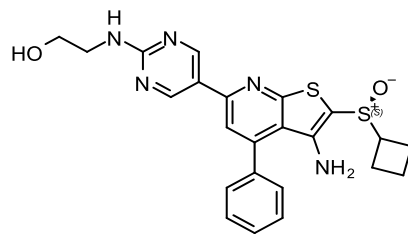
,



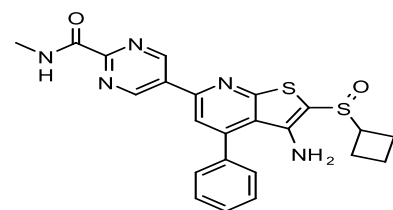
,



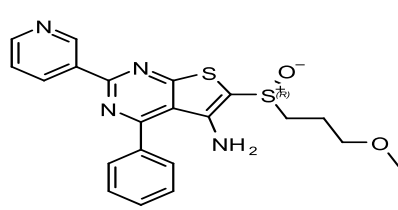
,



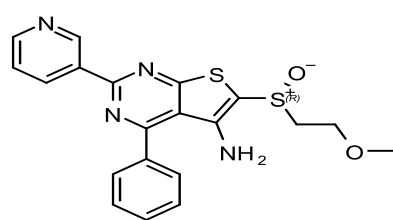
,



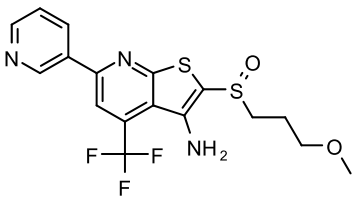
,



,

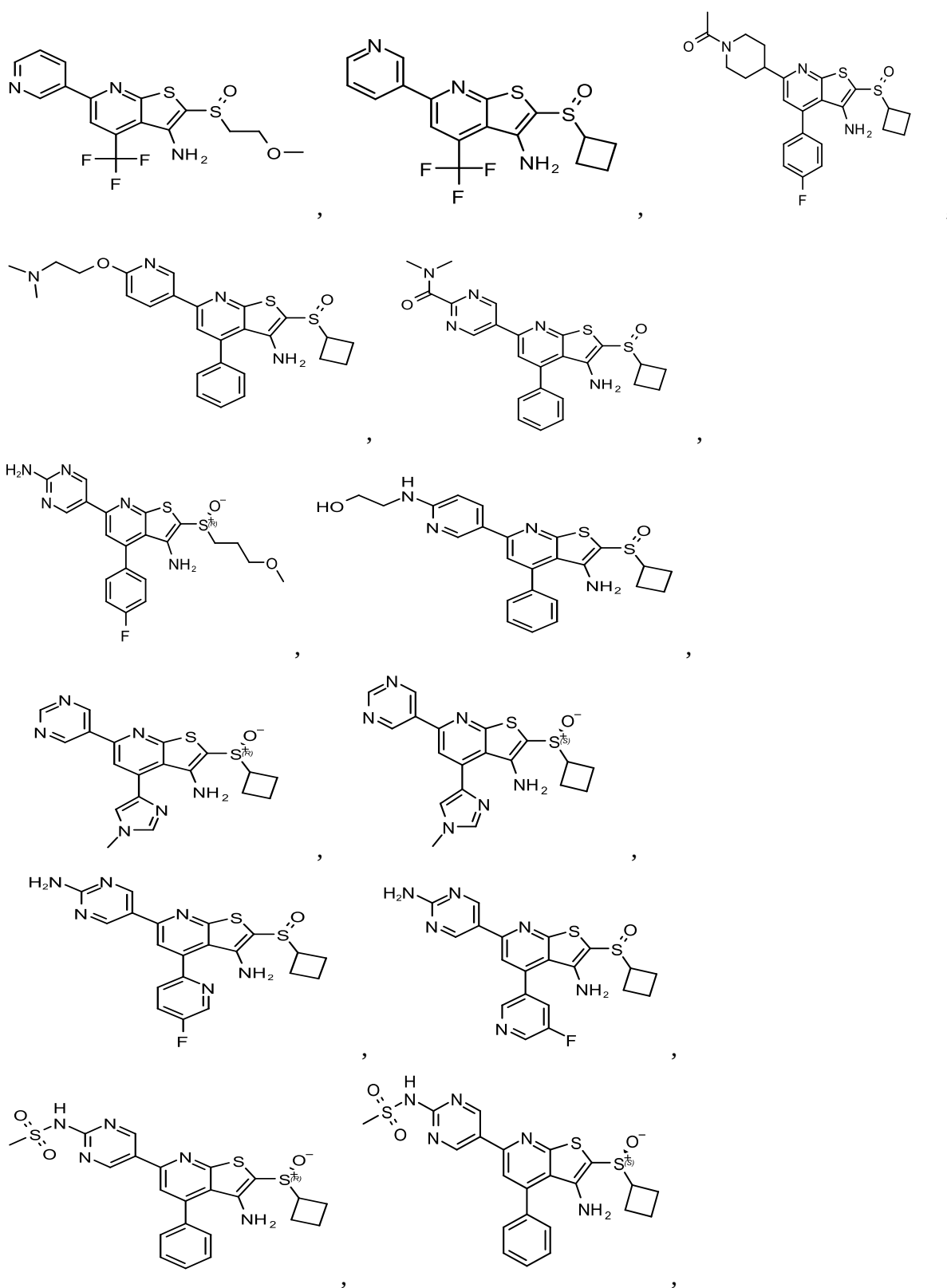


,

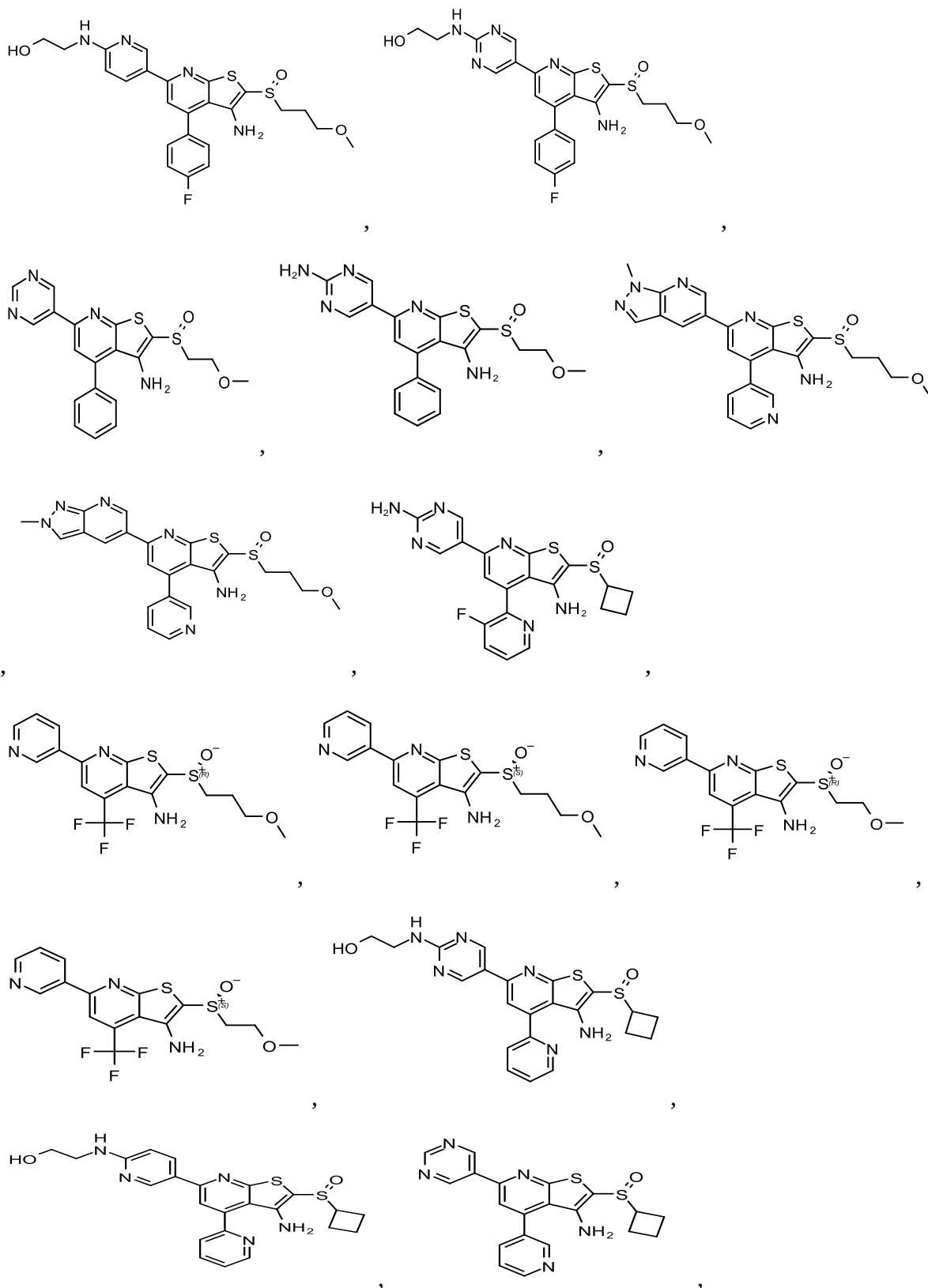


,

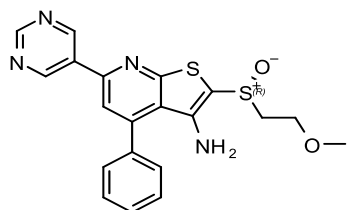
-60-



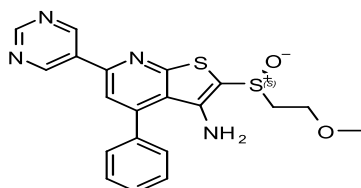
-61-



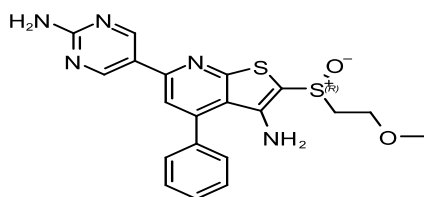
-62-



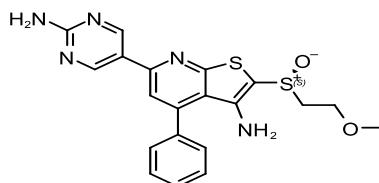
,



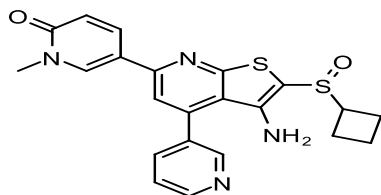
,



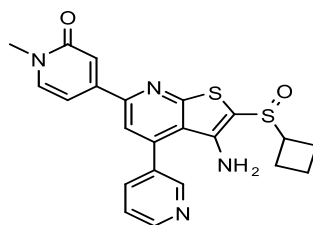
,



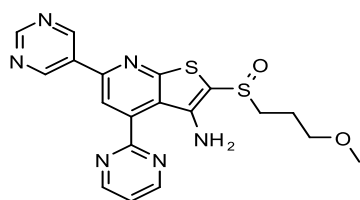
,



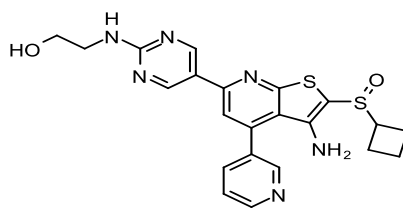
,



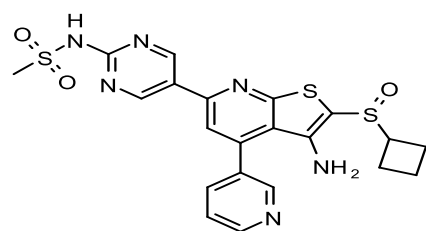
,



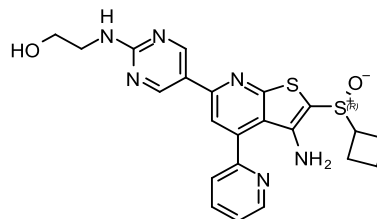
,



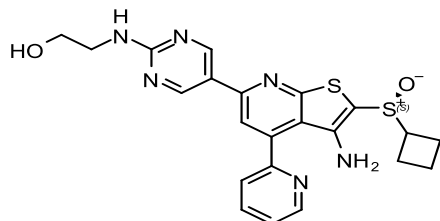
,



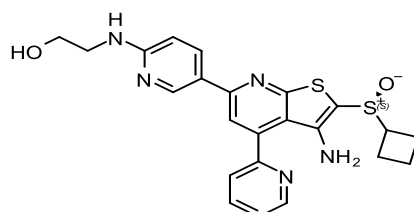
,



,

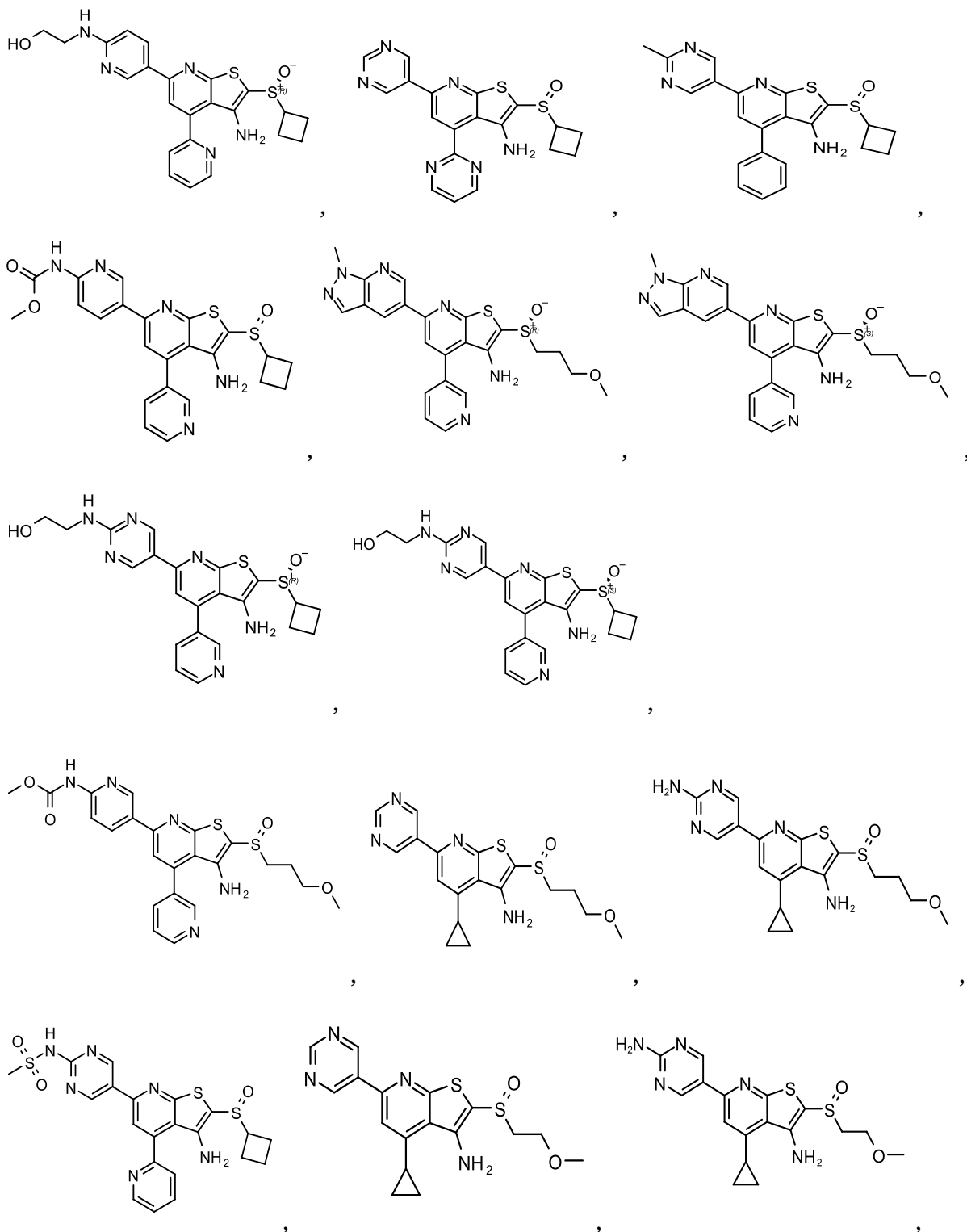


,

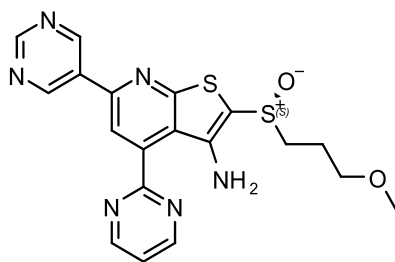
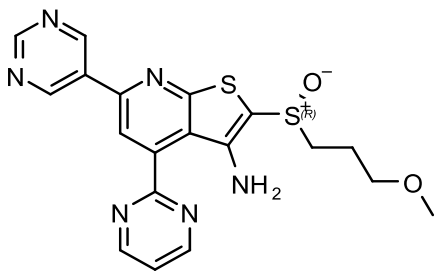


,

-63-

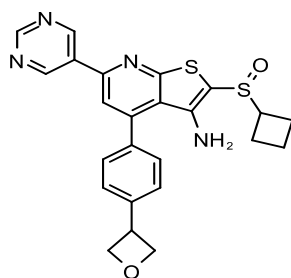
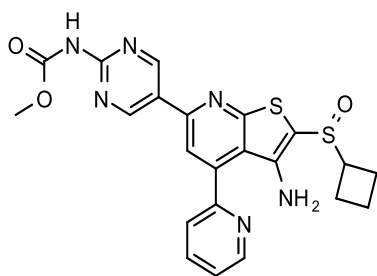


-64-



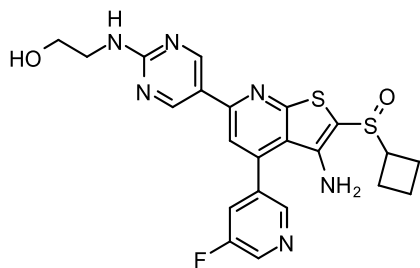
,

,

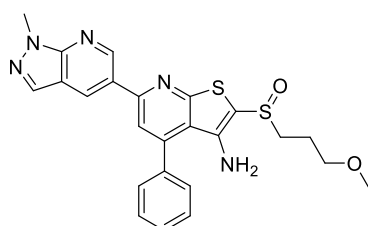


,

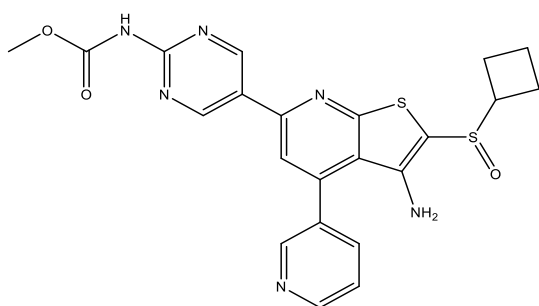
,



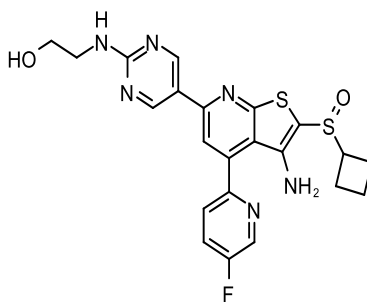
,



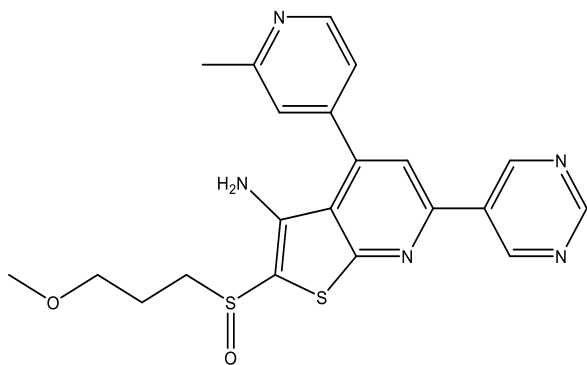
,



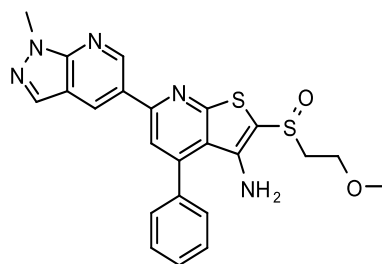
,



,

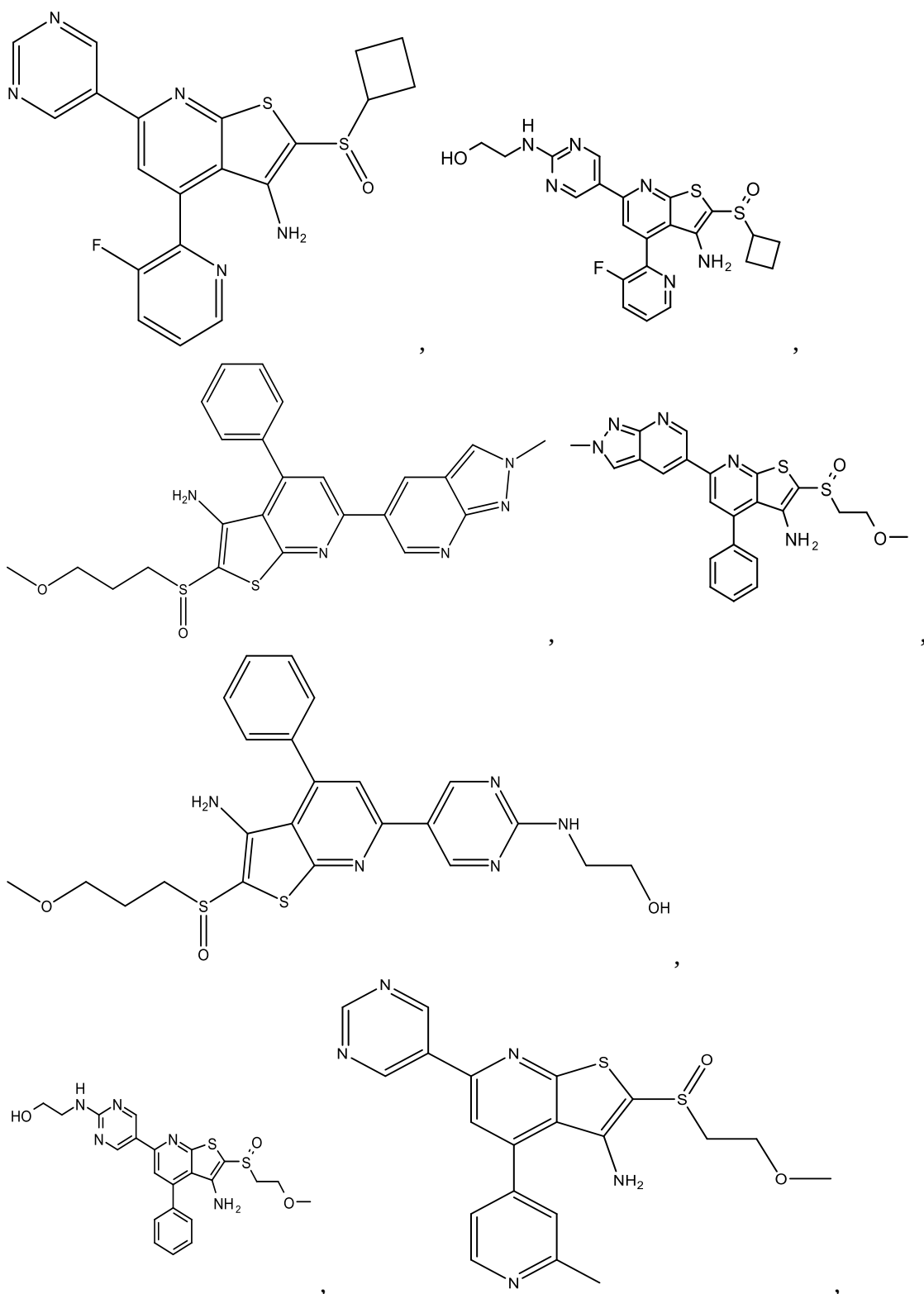


,

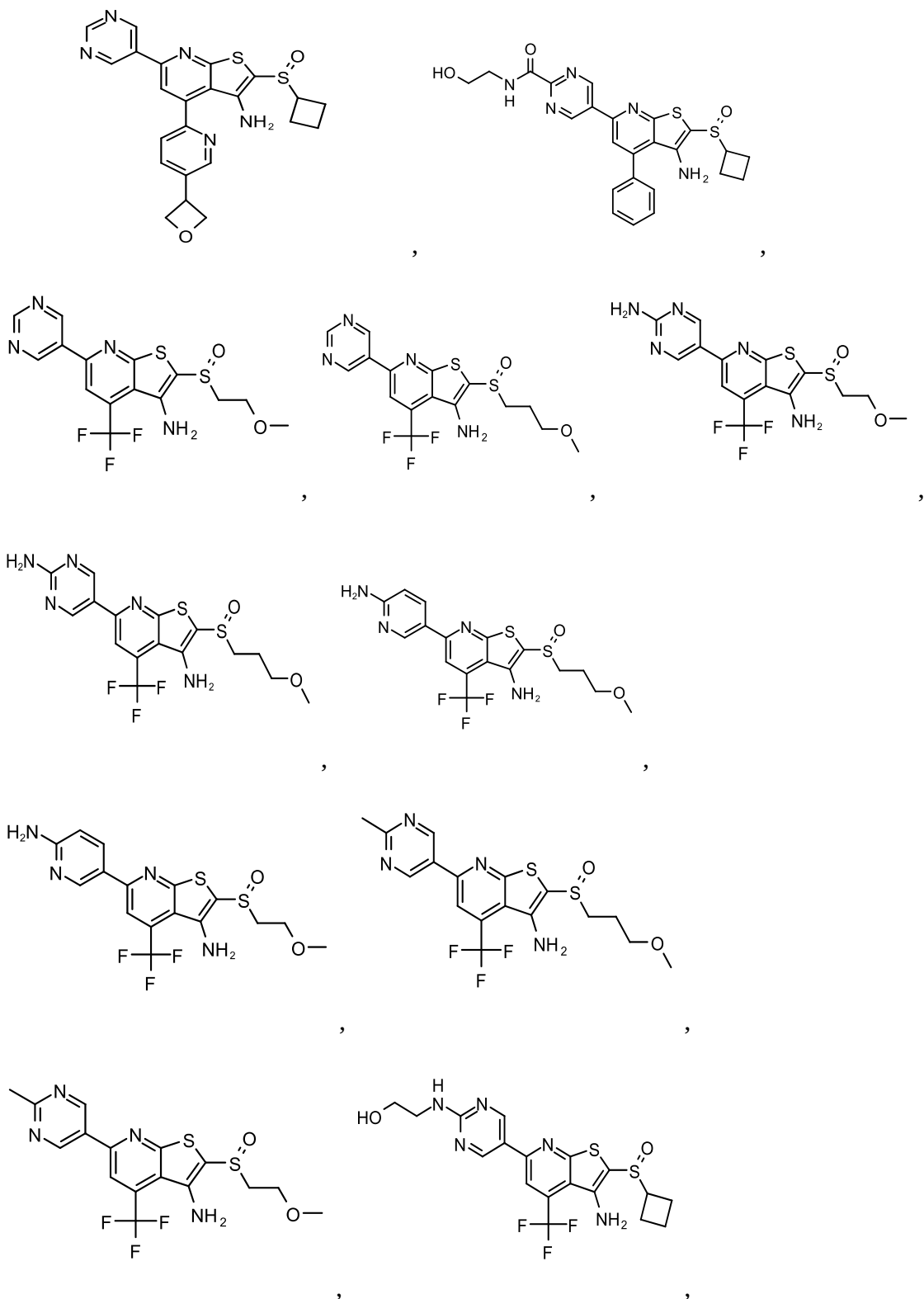


,

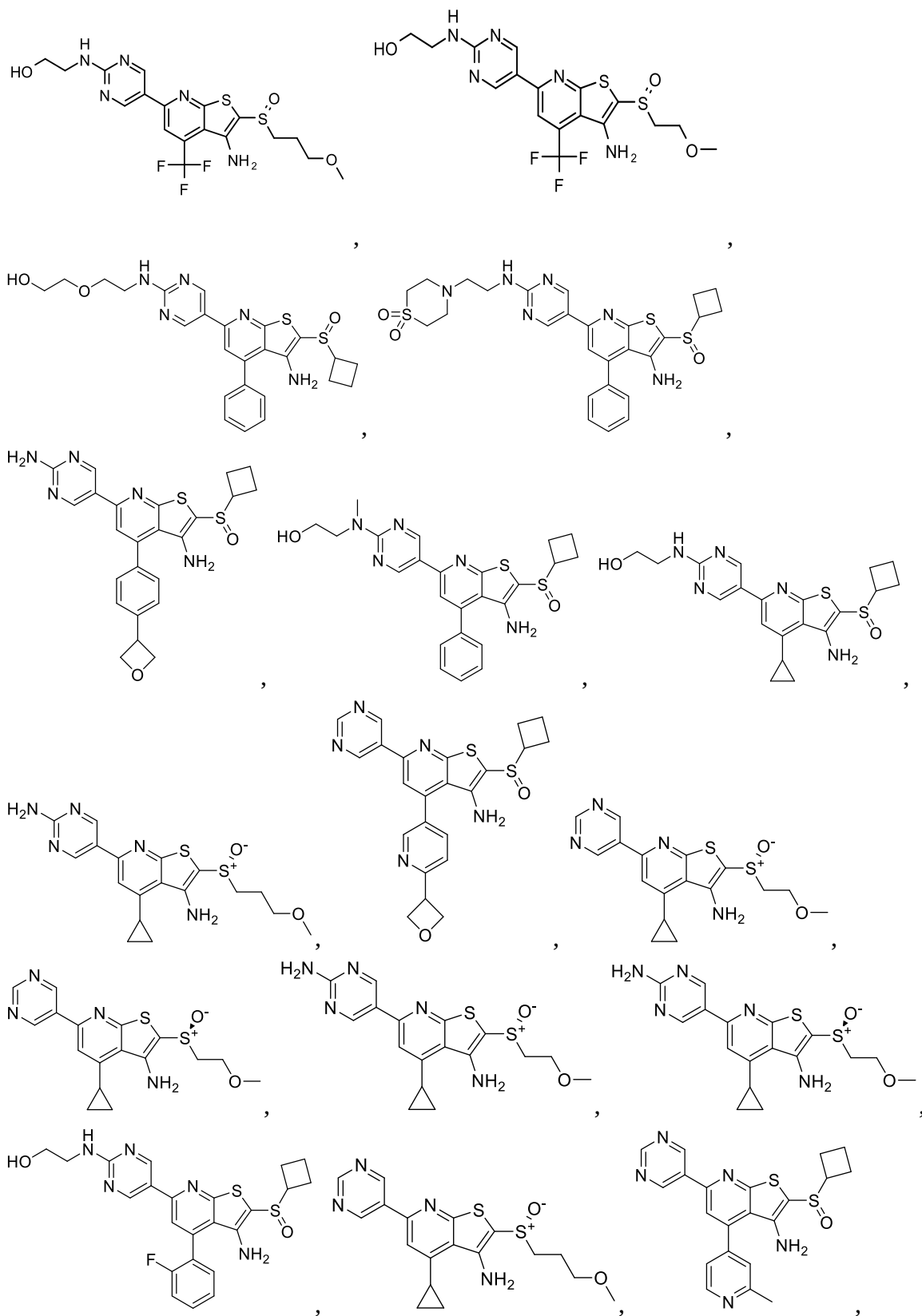
-65-



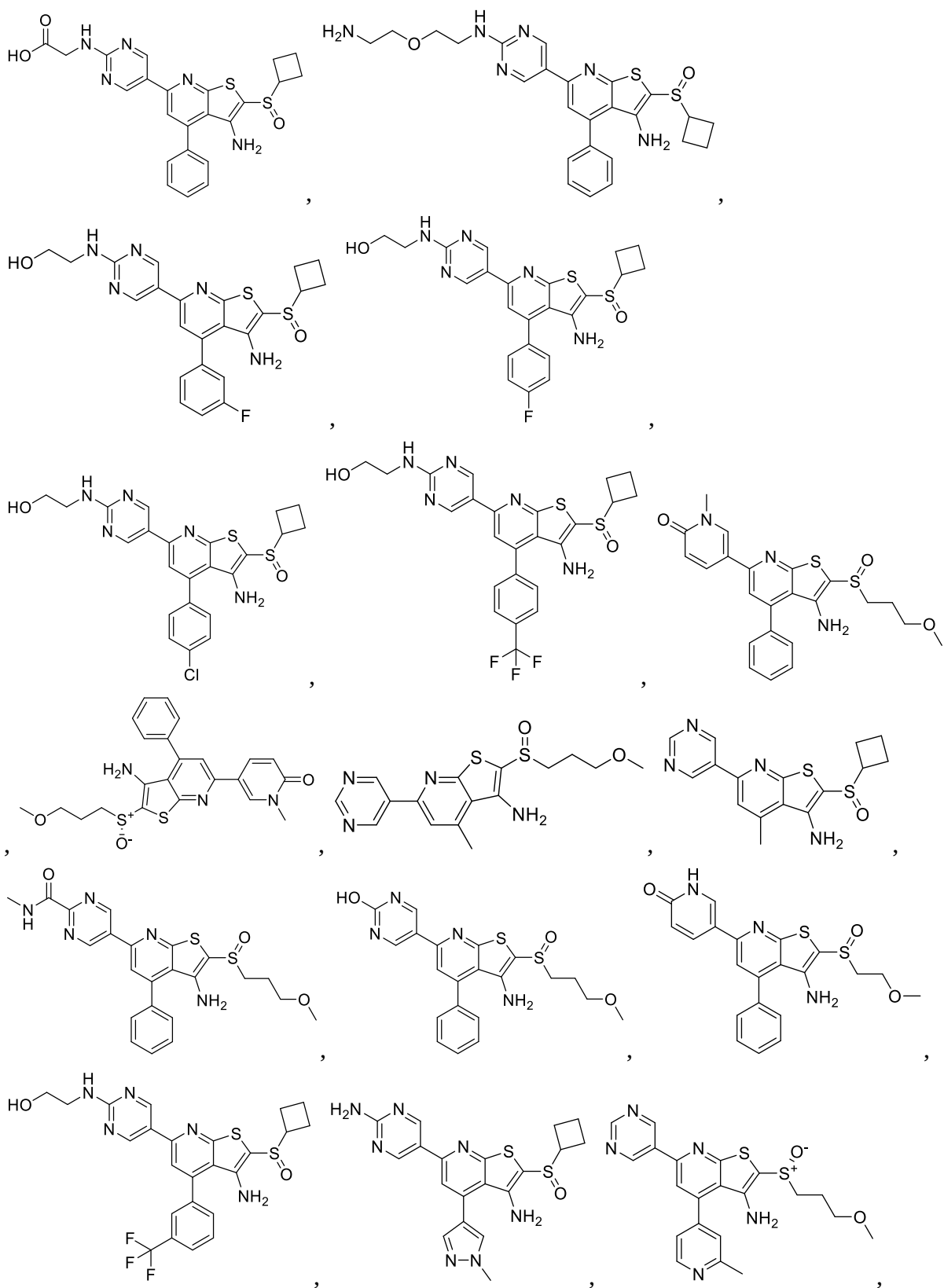
-66-



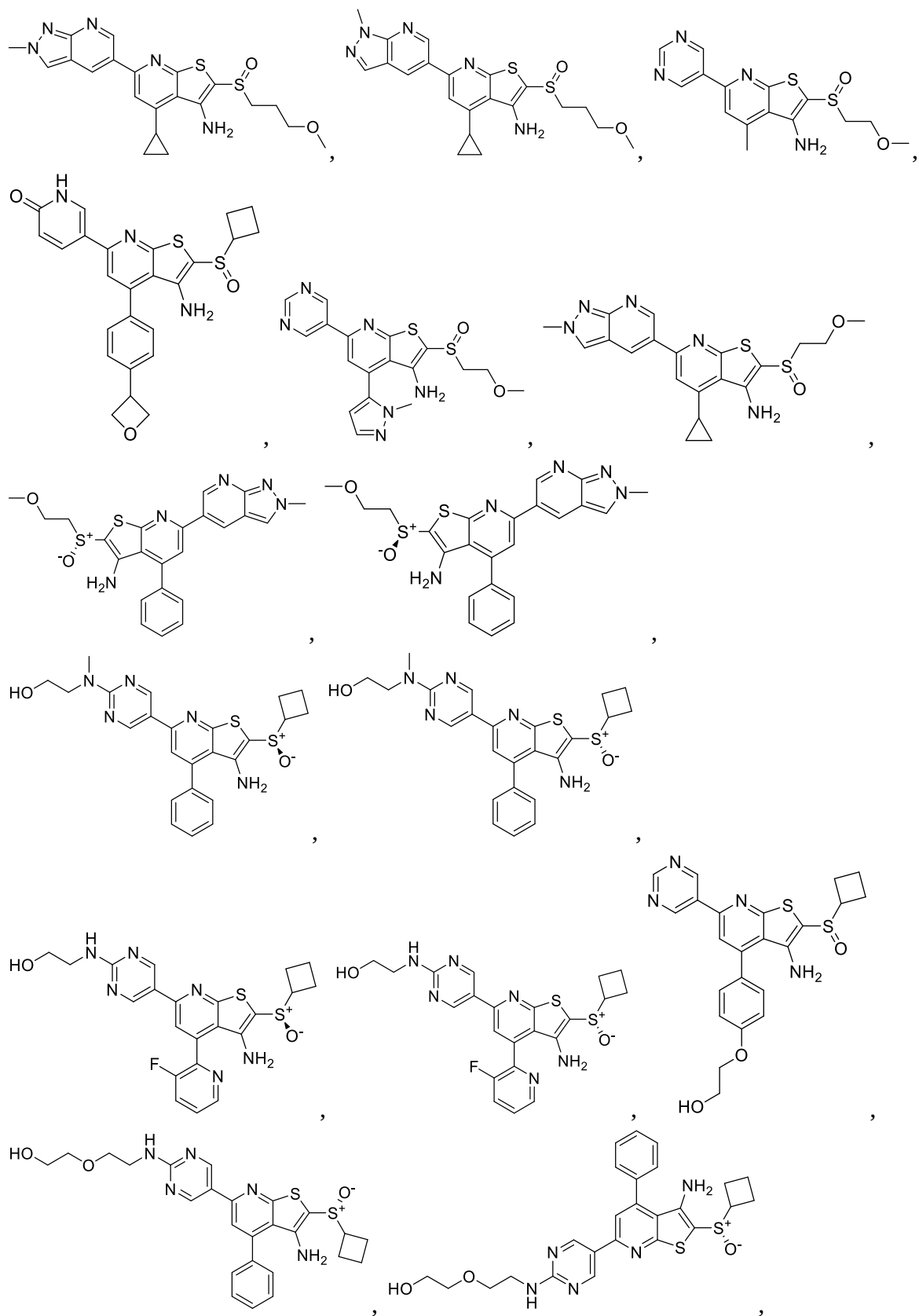
-67-



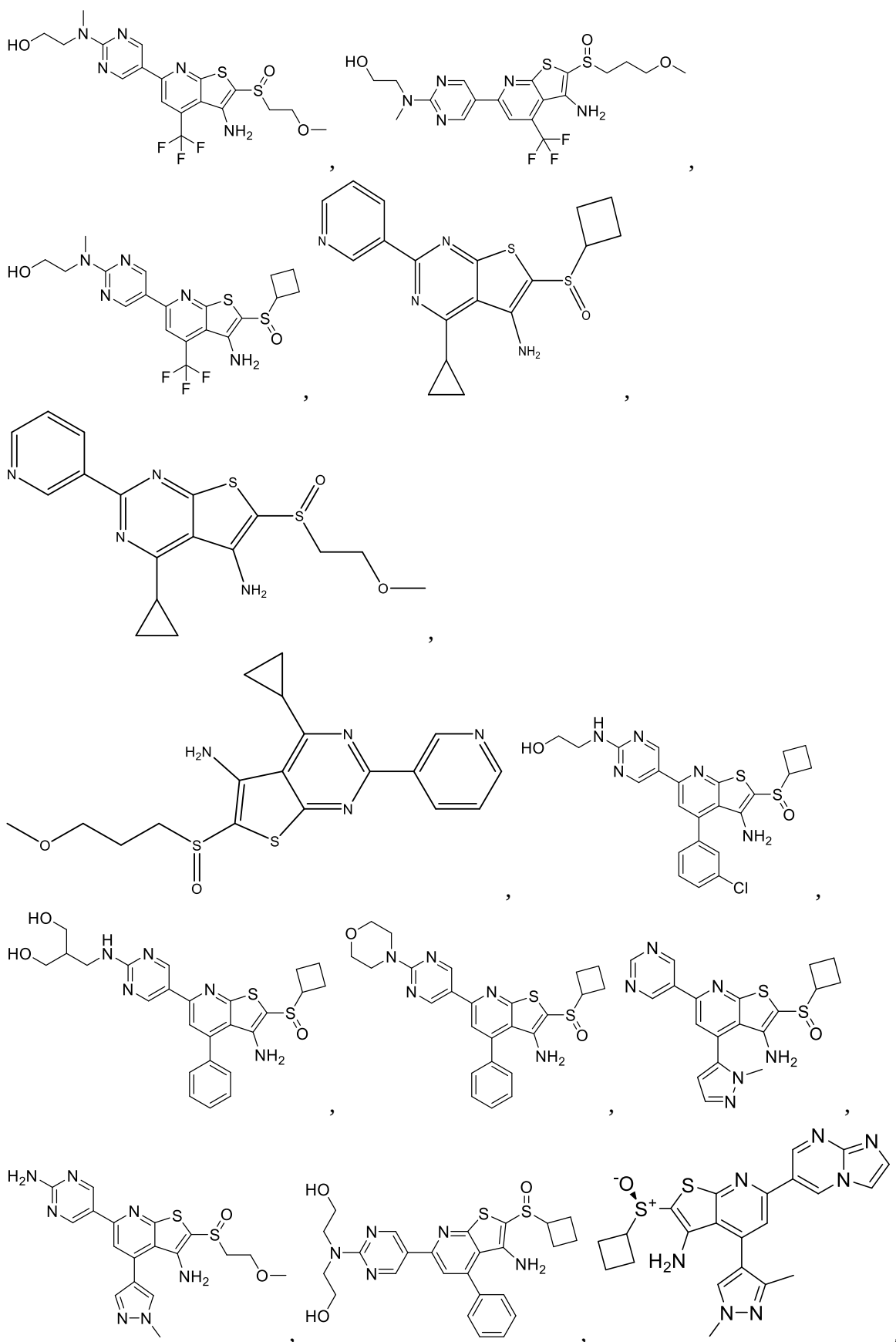
-68-



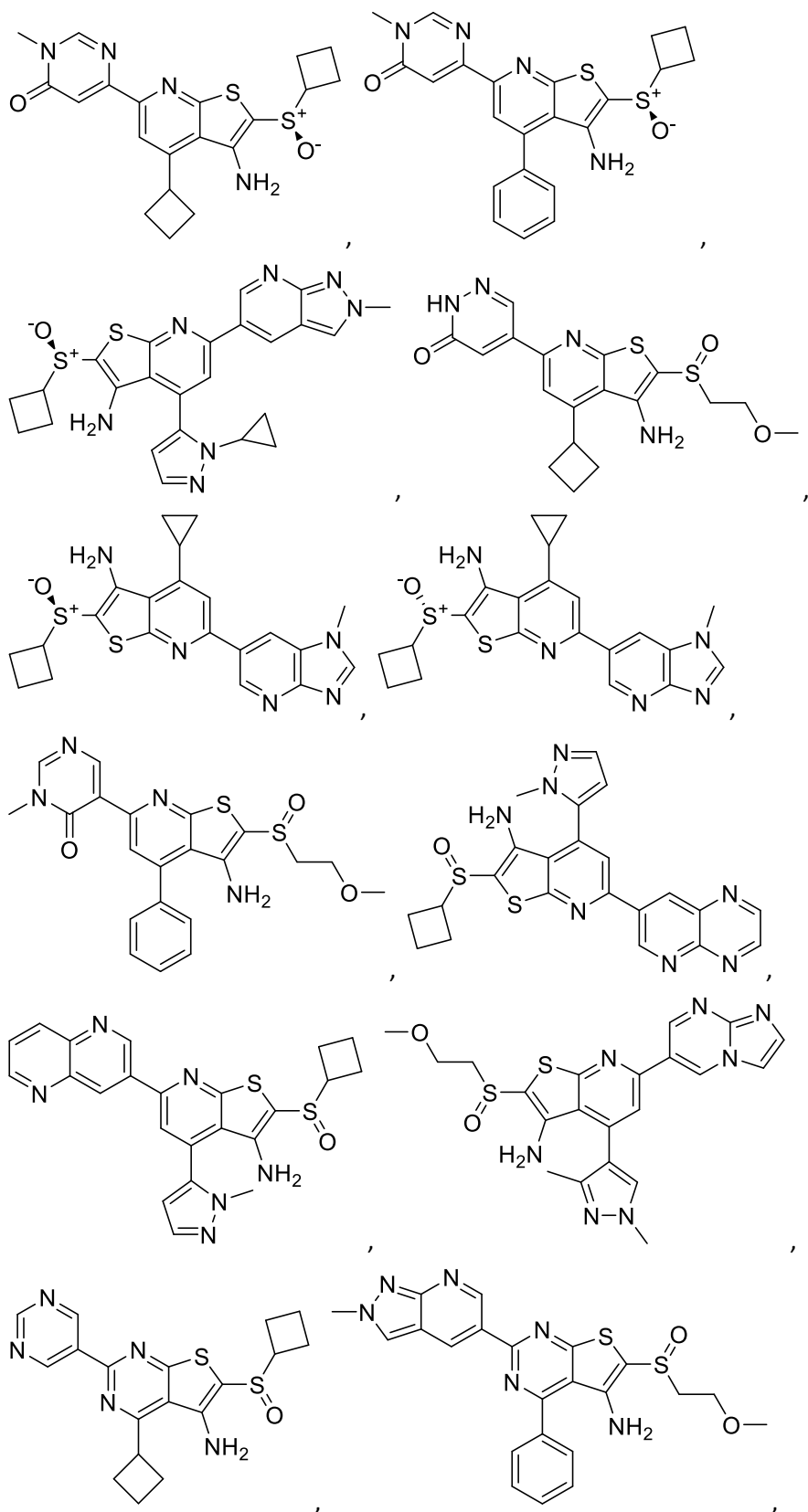
-69-

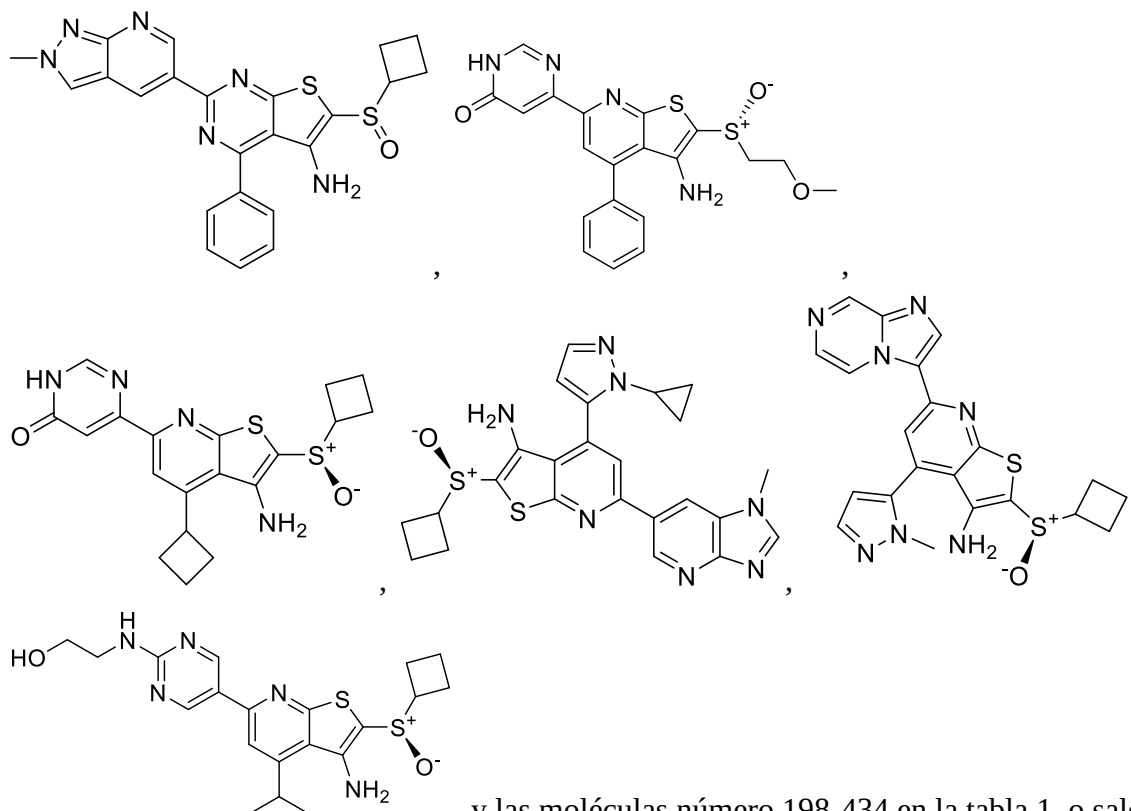


-70-



-71-

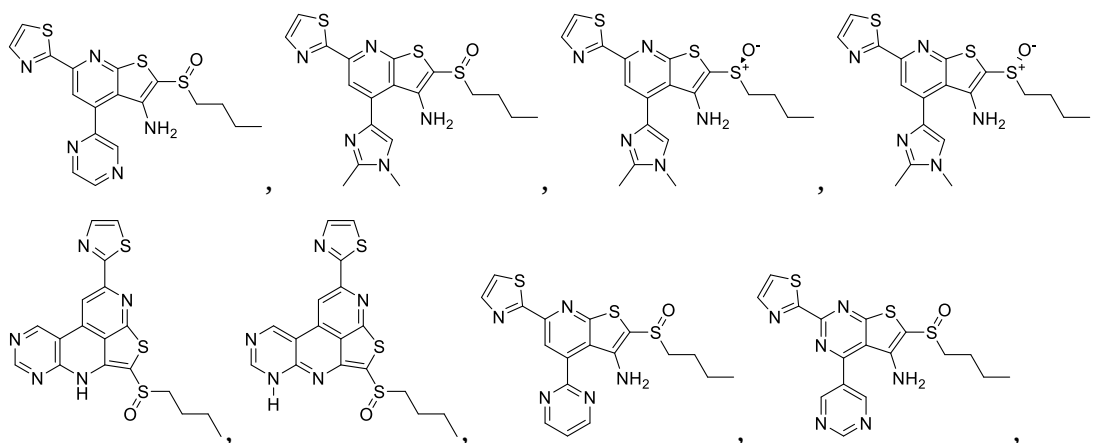




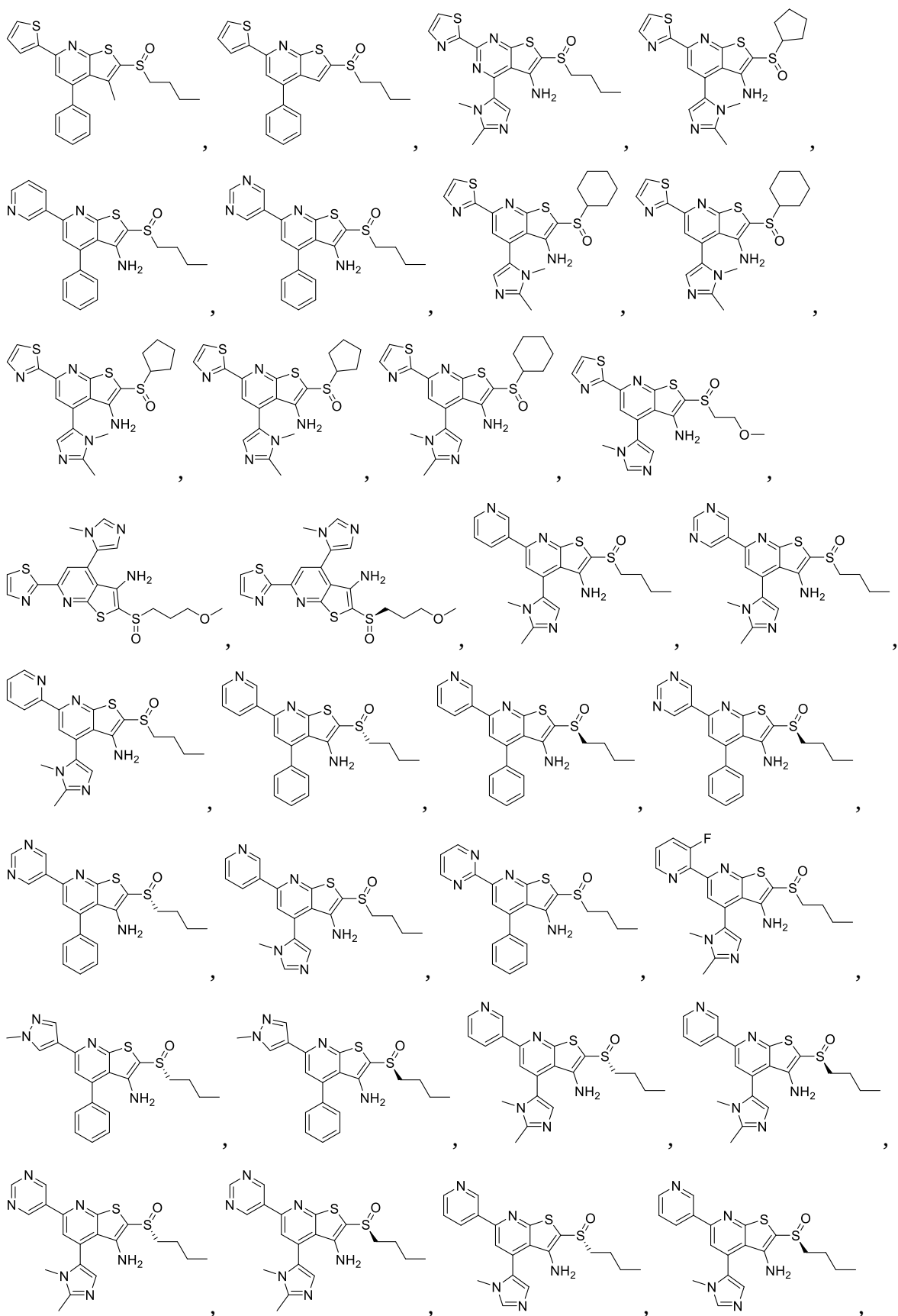
, y las moléculas número 198-434 en la tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un tautómero de los mismos y solvatos de los mismos.

[00227] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH se selecciona entre los compuestos divulgados en uno cualquiera de los ejemplos 1-323 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un tautómero de los mismos y solvatos de los mismos.

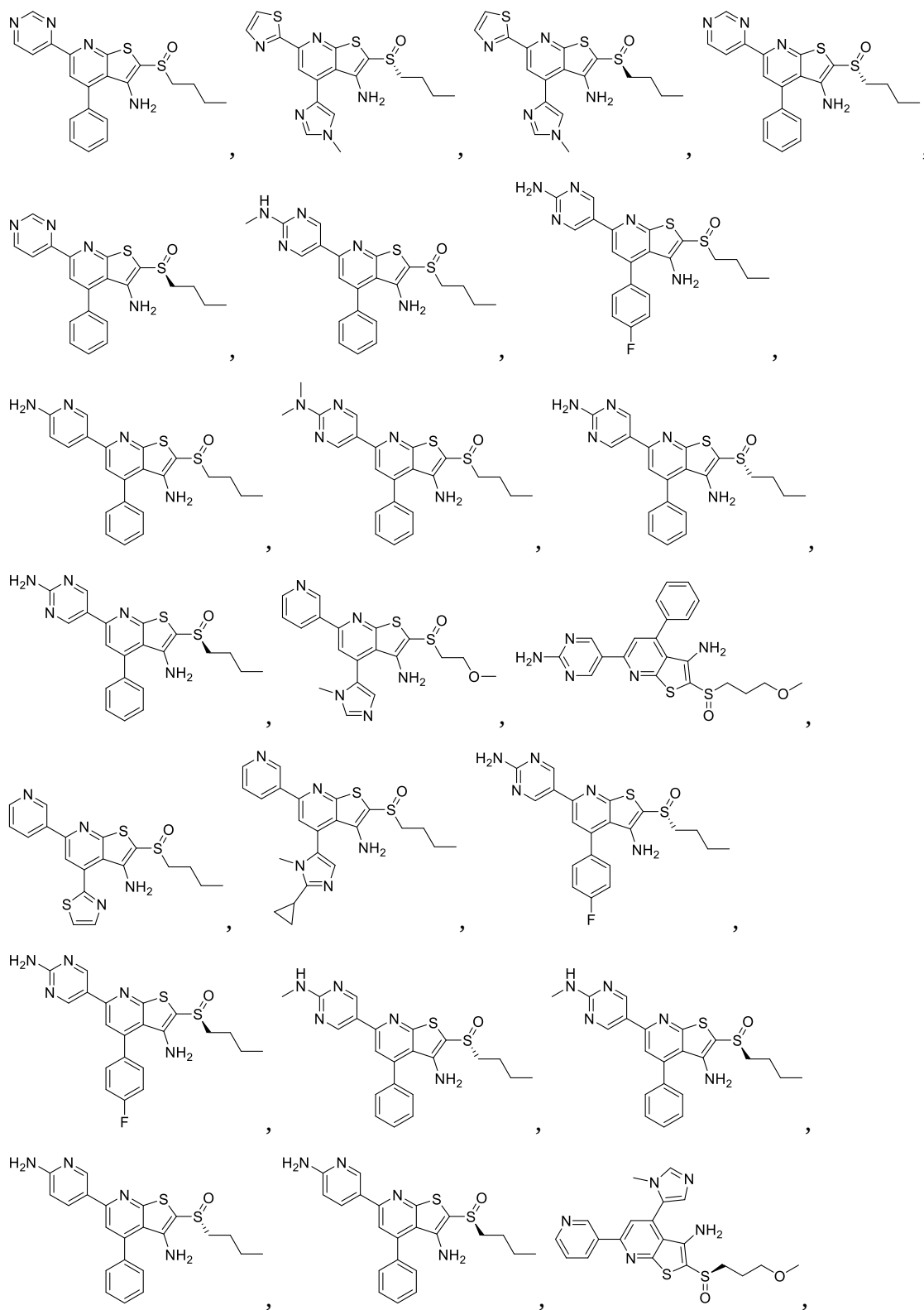
[00228] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH que tiene la fórmula I, IA, II, III, IV, V, VI, VII o VIII (es decir, de fórmula I-VIII) no es un compuesto que tenga la siguiente fórmula:



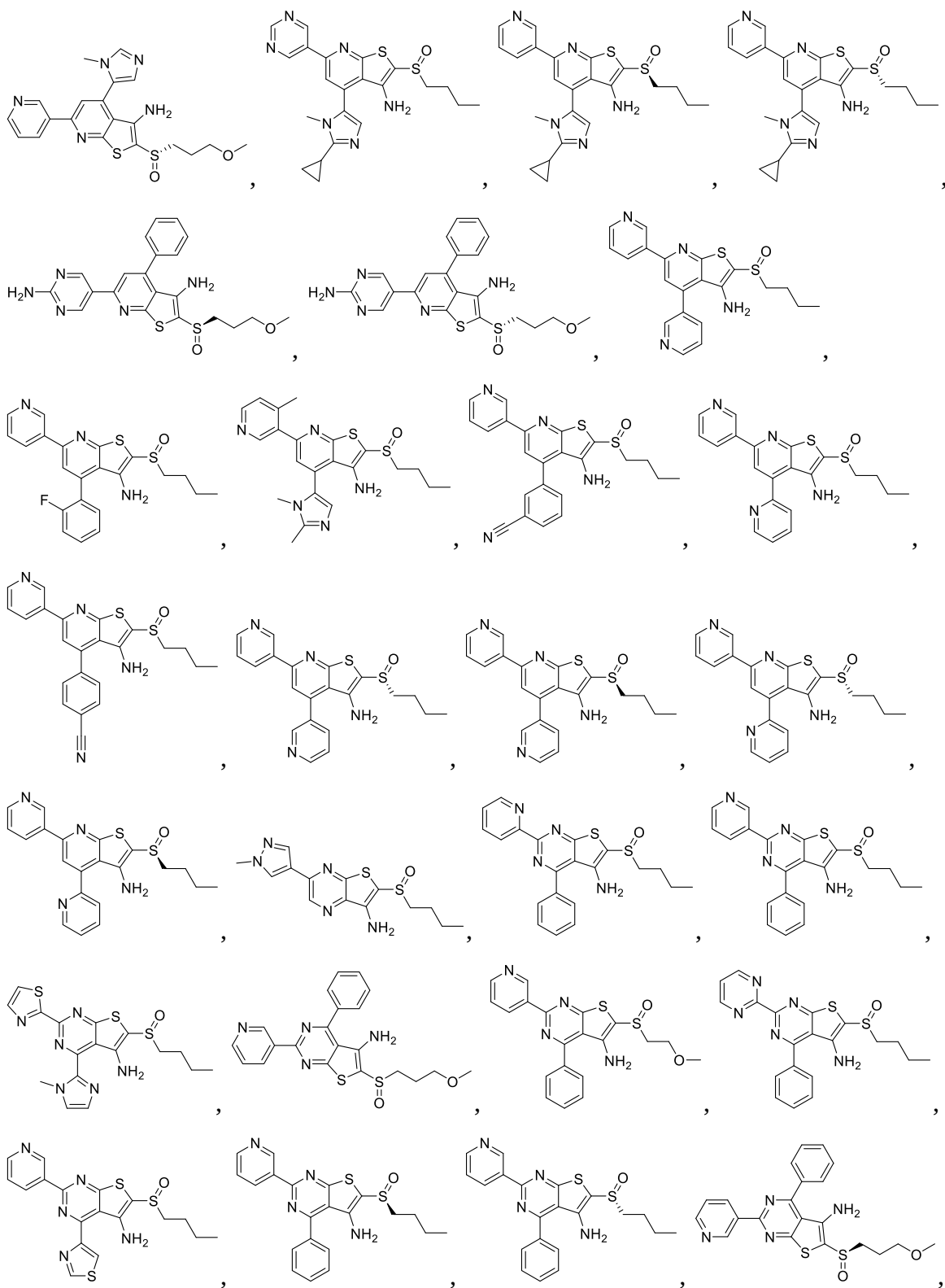
-73-



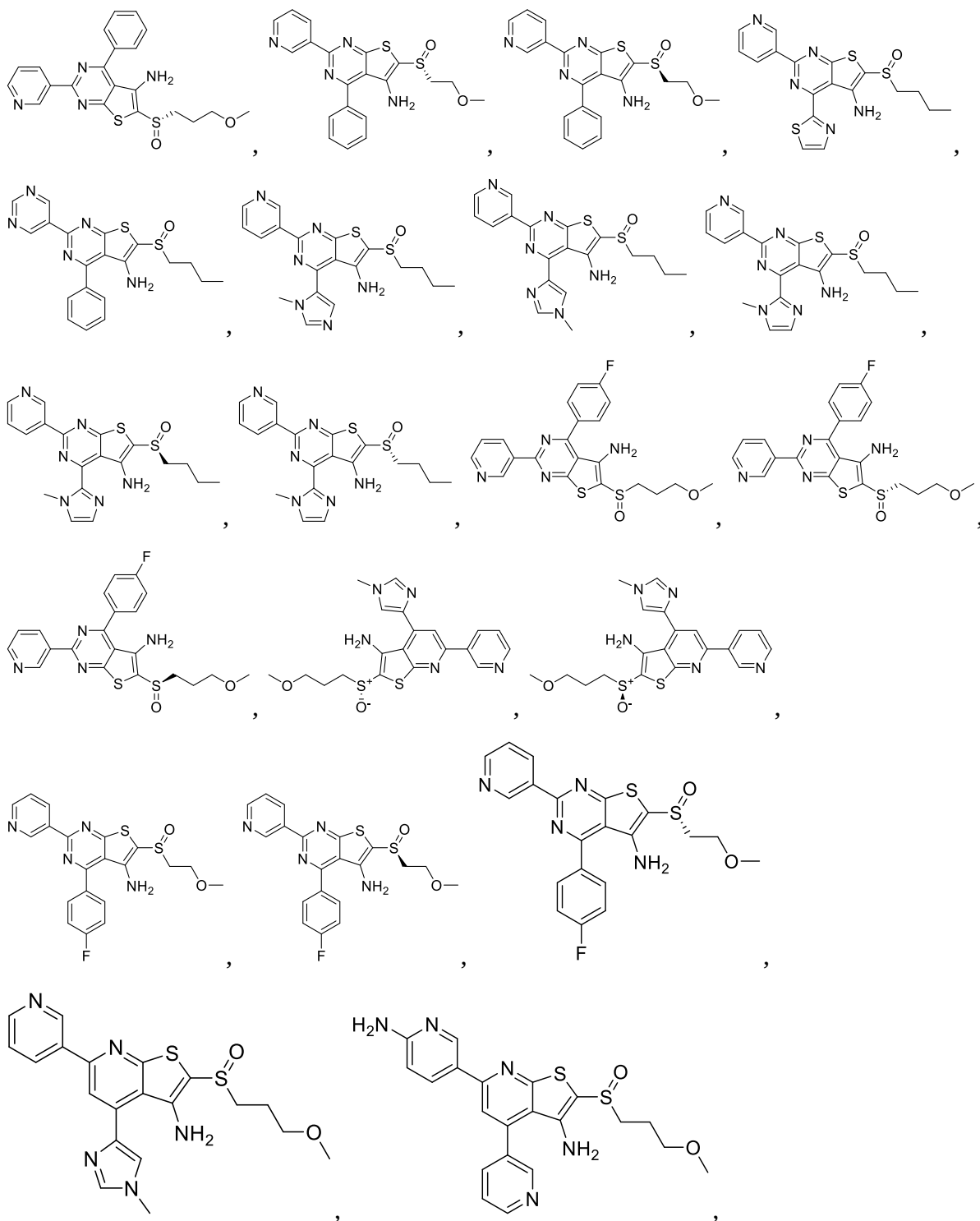
-74-



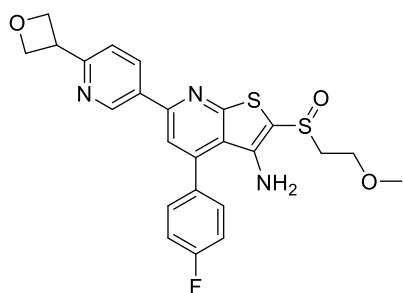
-75-



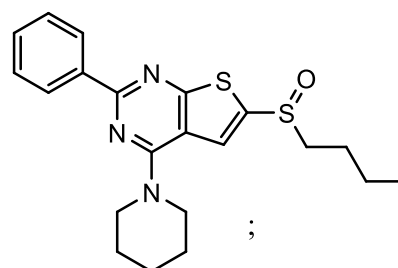
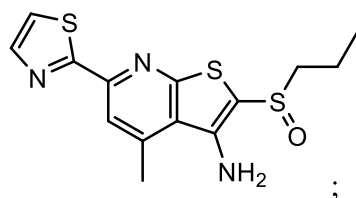
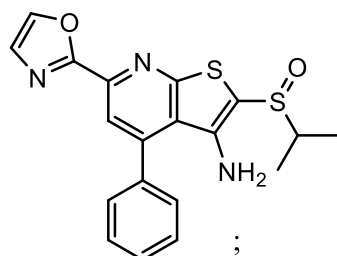
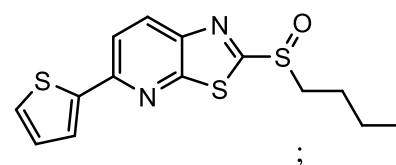
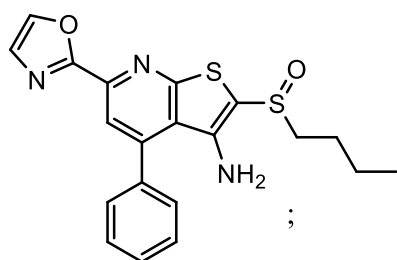
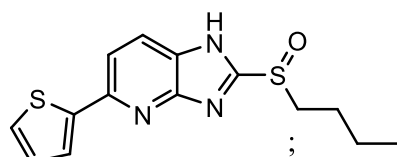
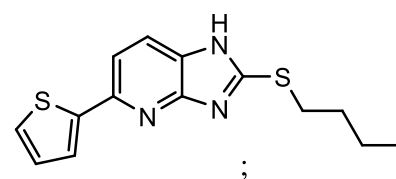
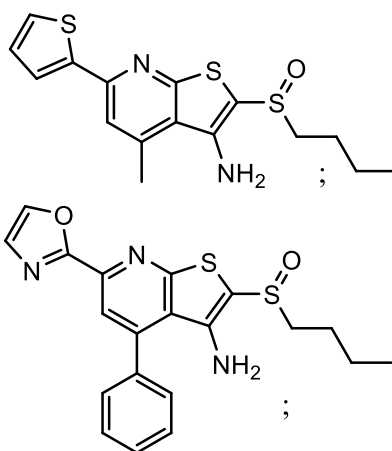
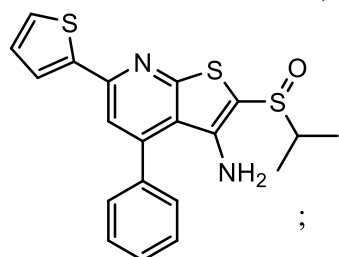
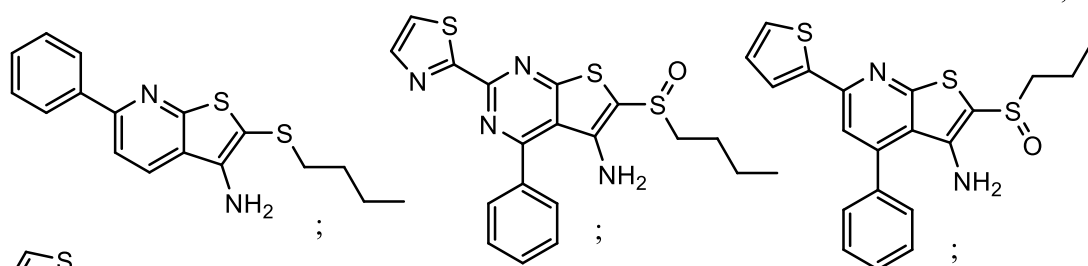
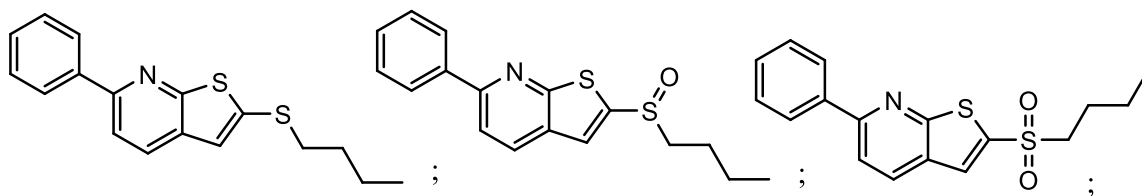
-76-



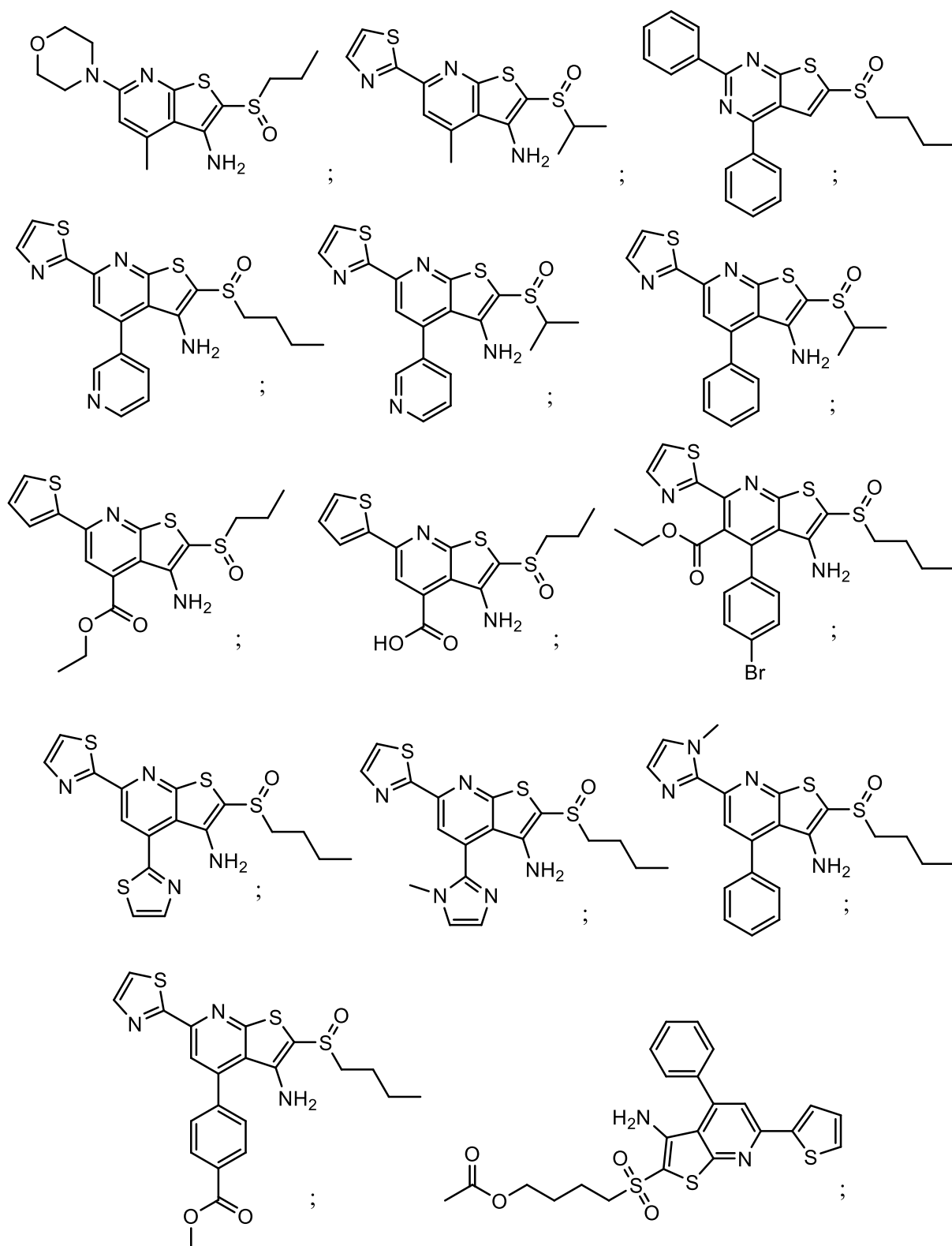
-77-

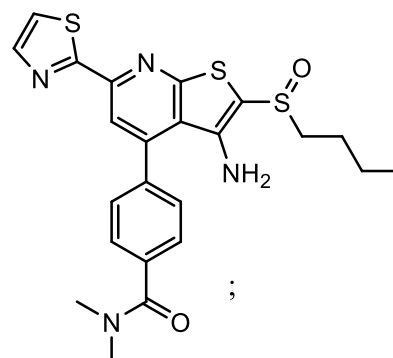
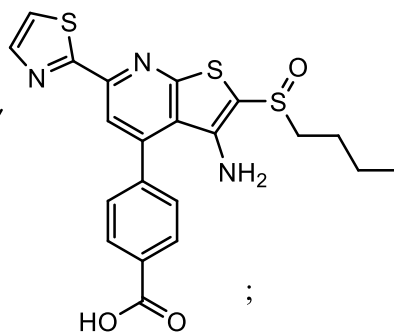
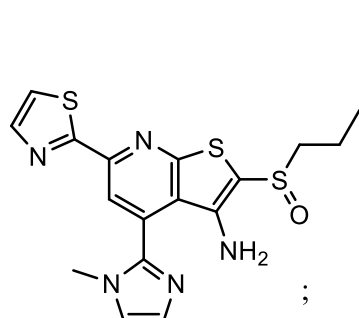
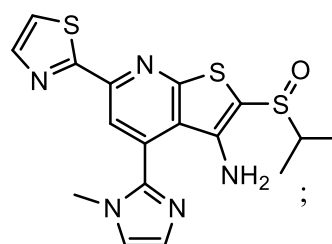
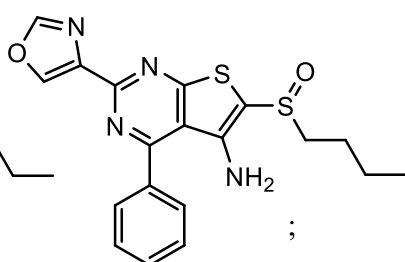
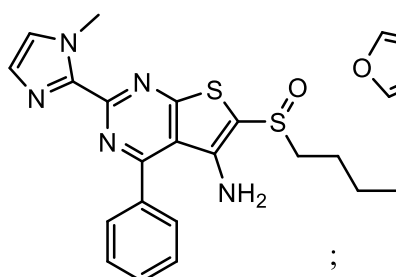
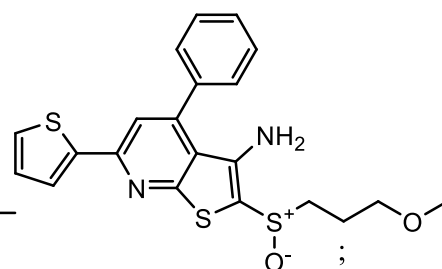
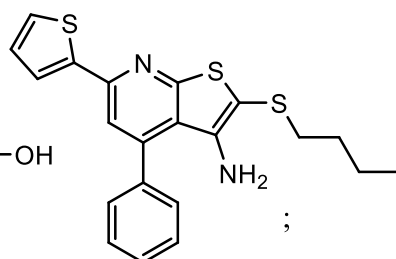
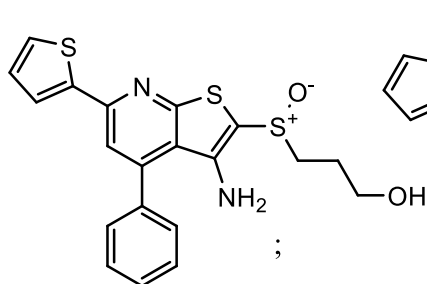
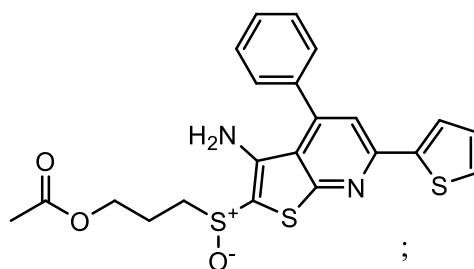
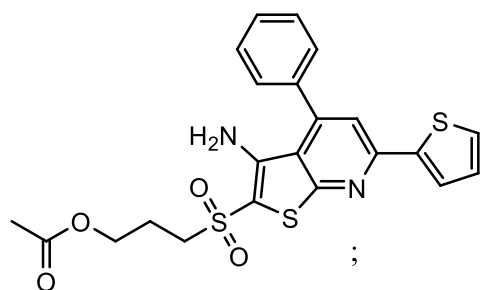
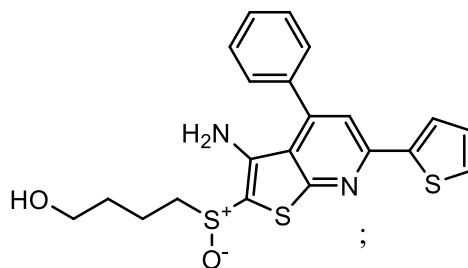


,

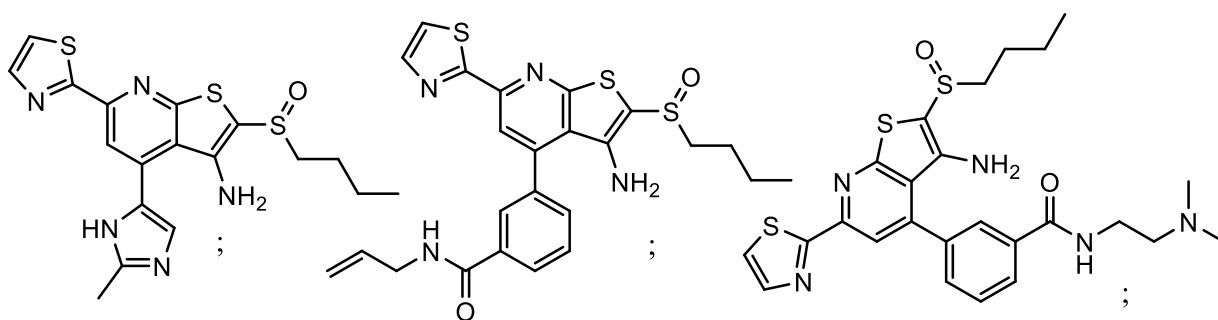
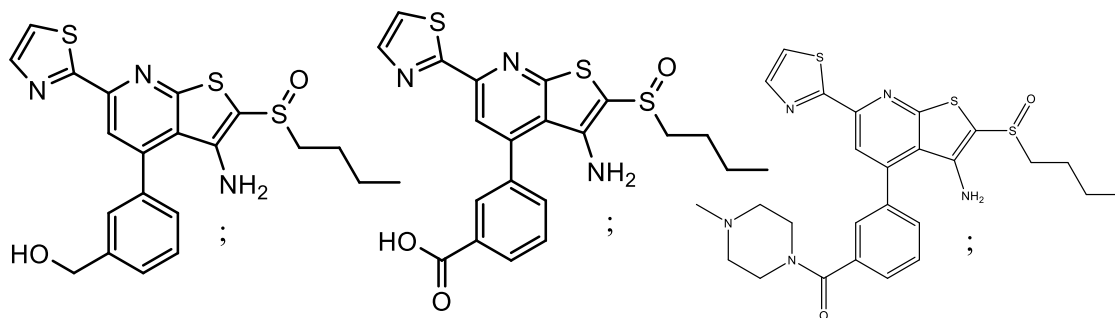
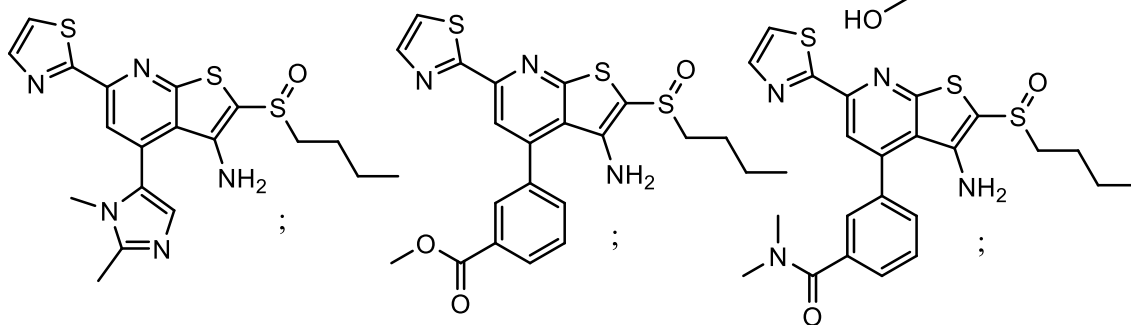
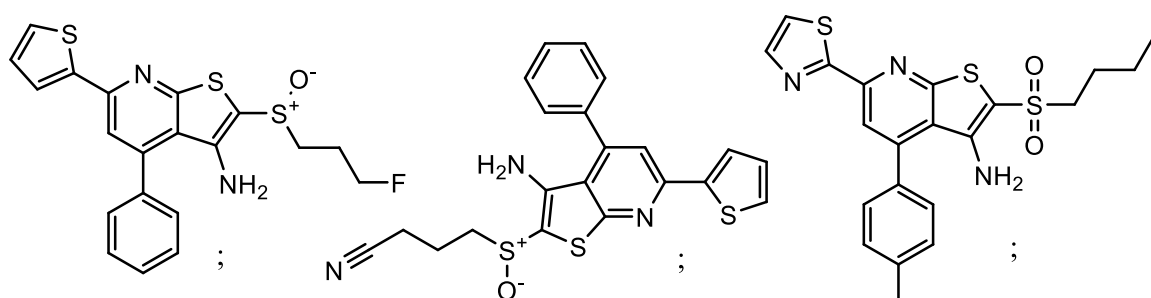
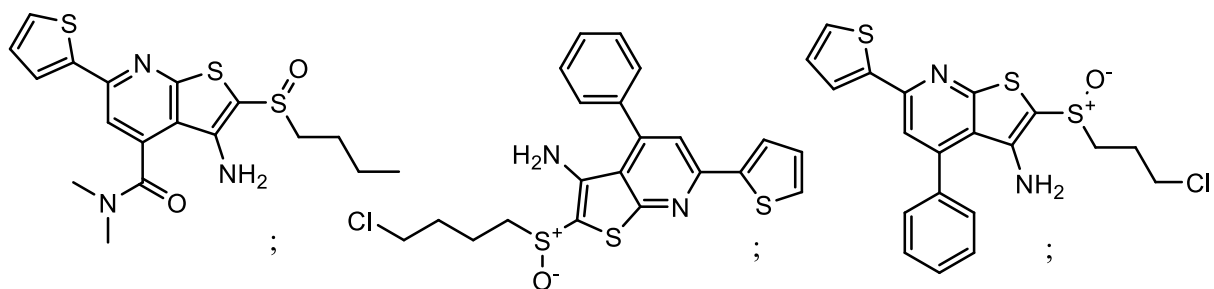


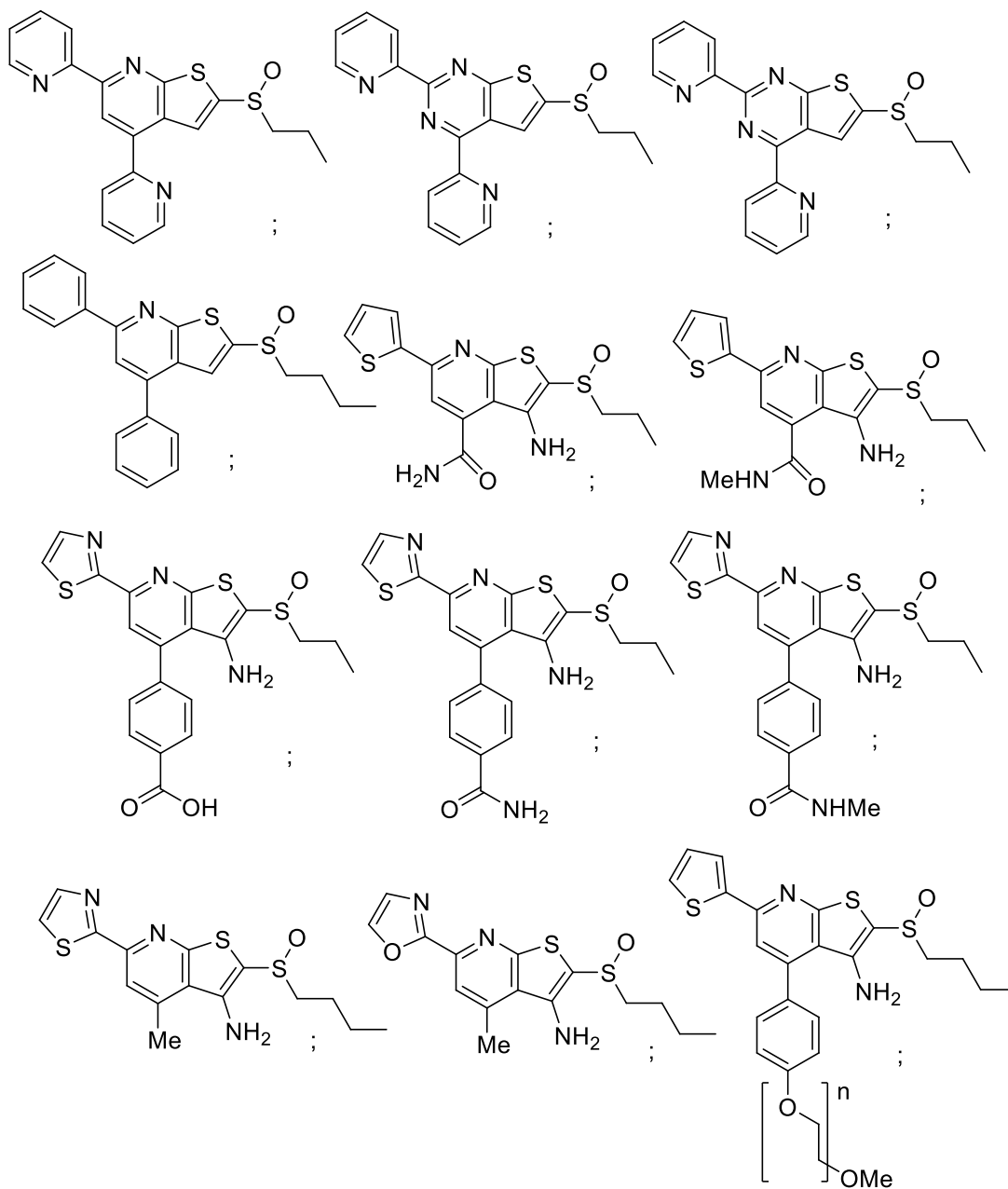
-78-



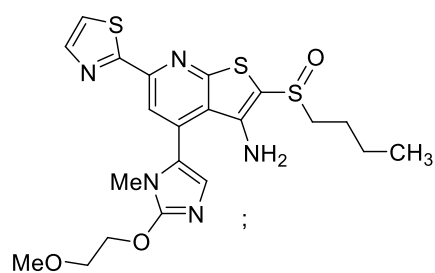
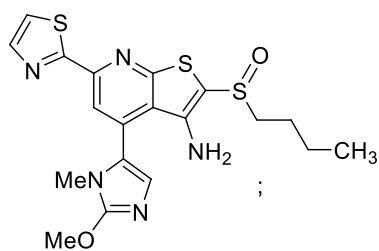
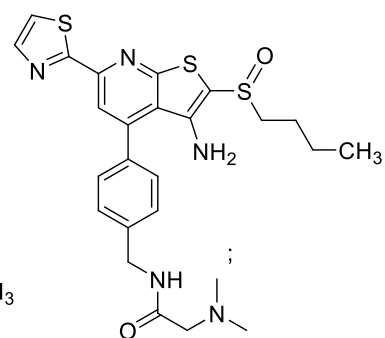
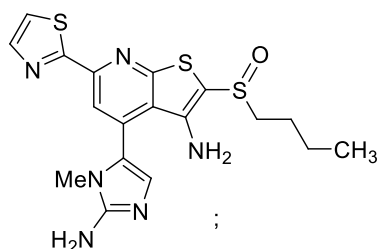
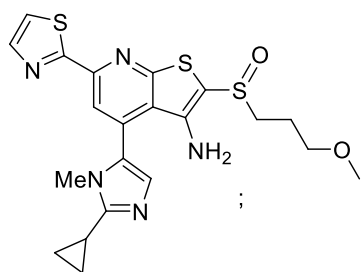
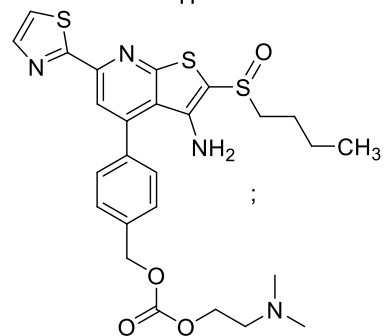
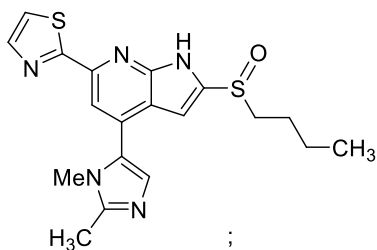
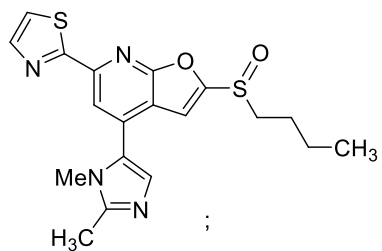
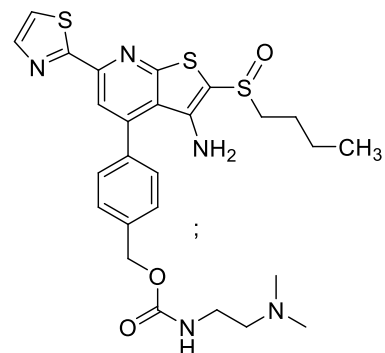
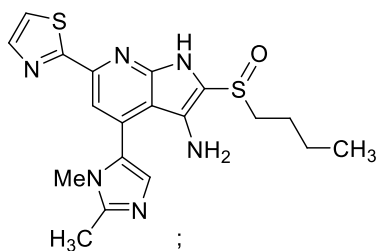
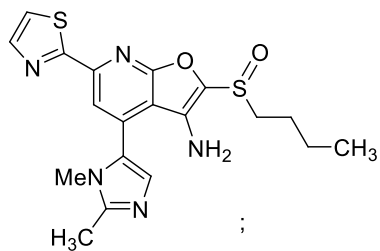
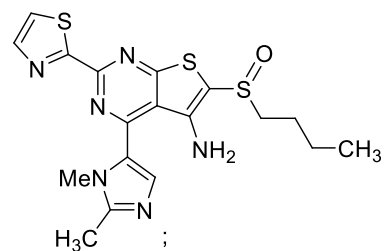
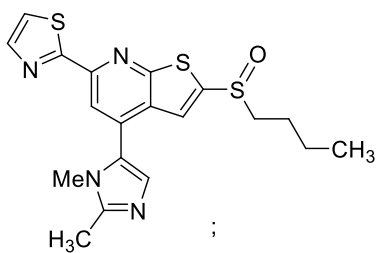
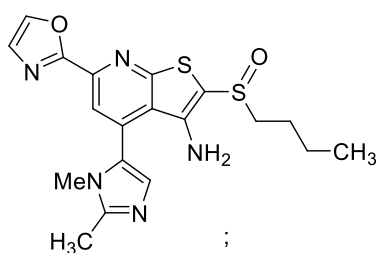


-80-

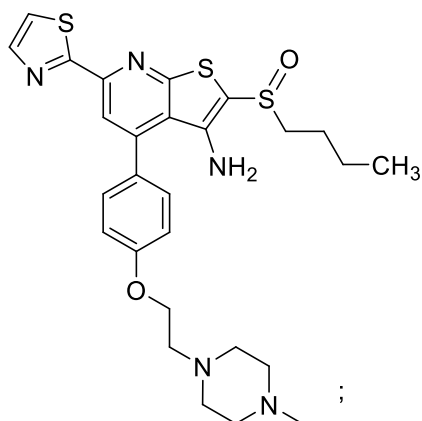
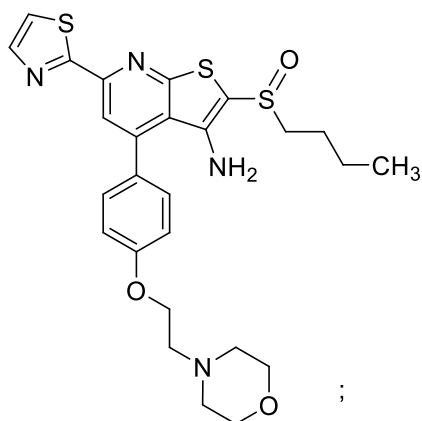
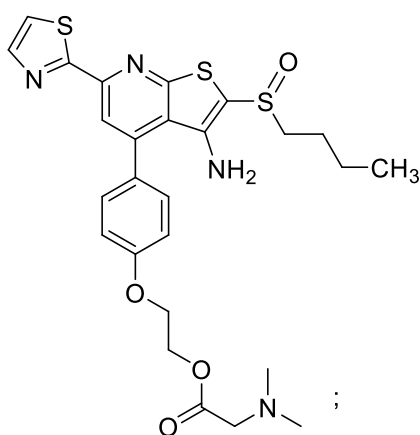
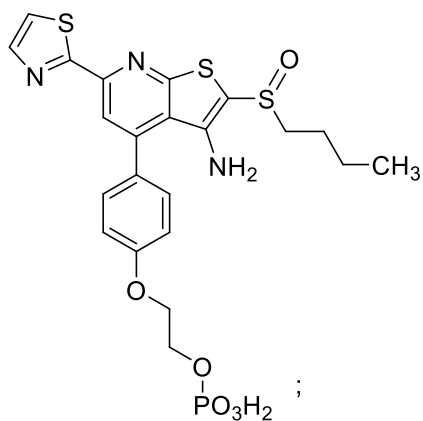
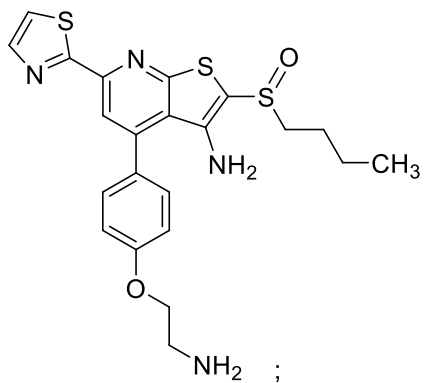
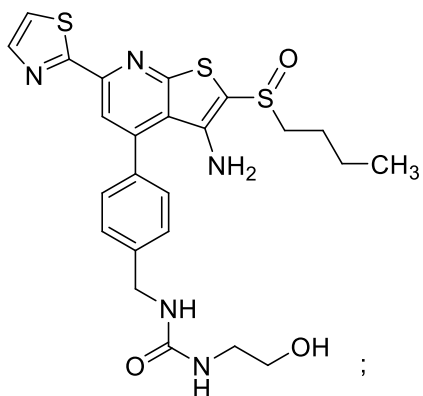




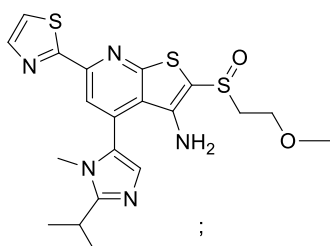
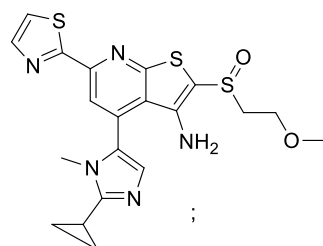
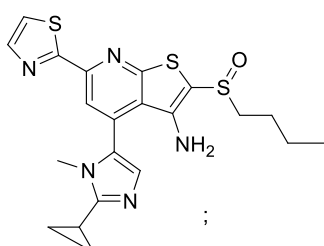
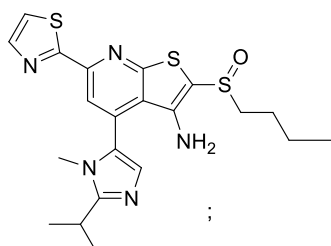
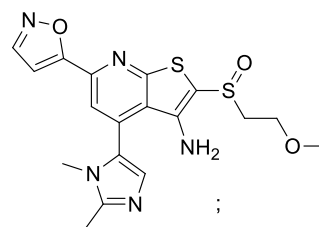
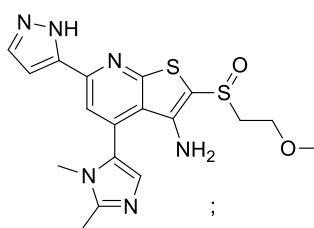
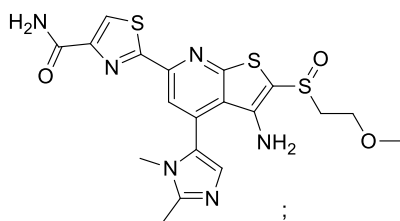
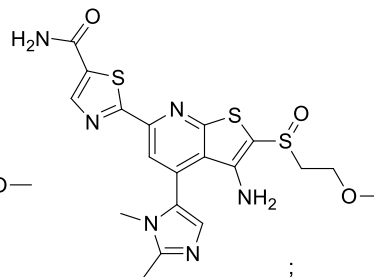
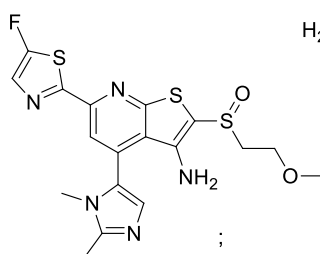
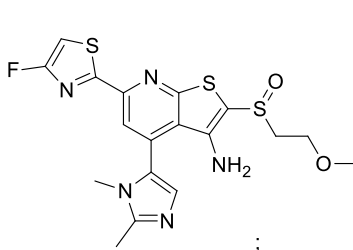
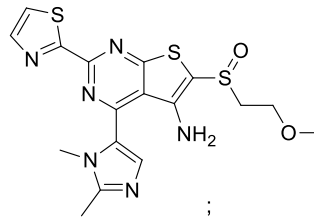
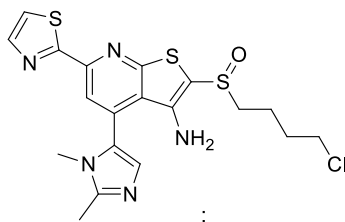
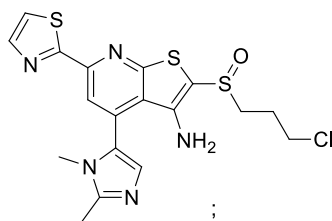
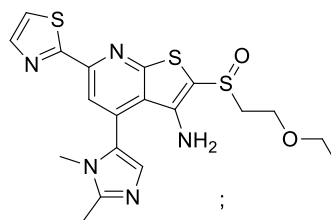
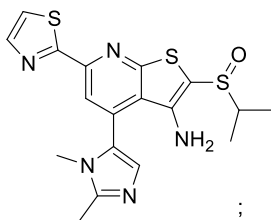
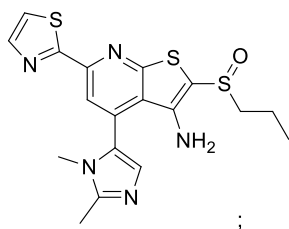
-82-



-83-

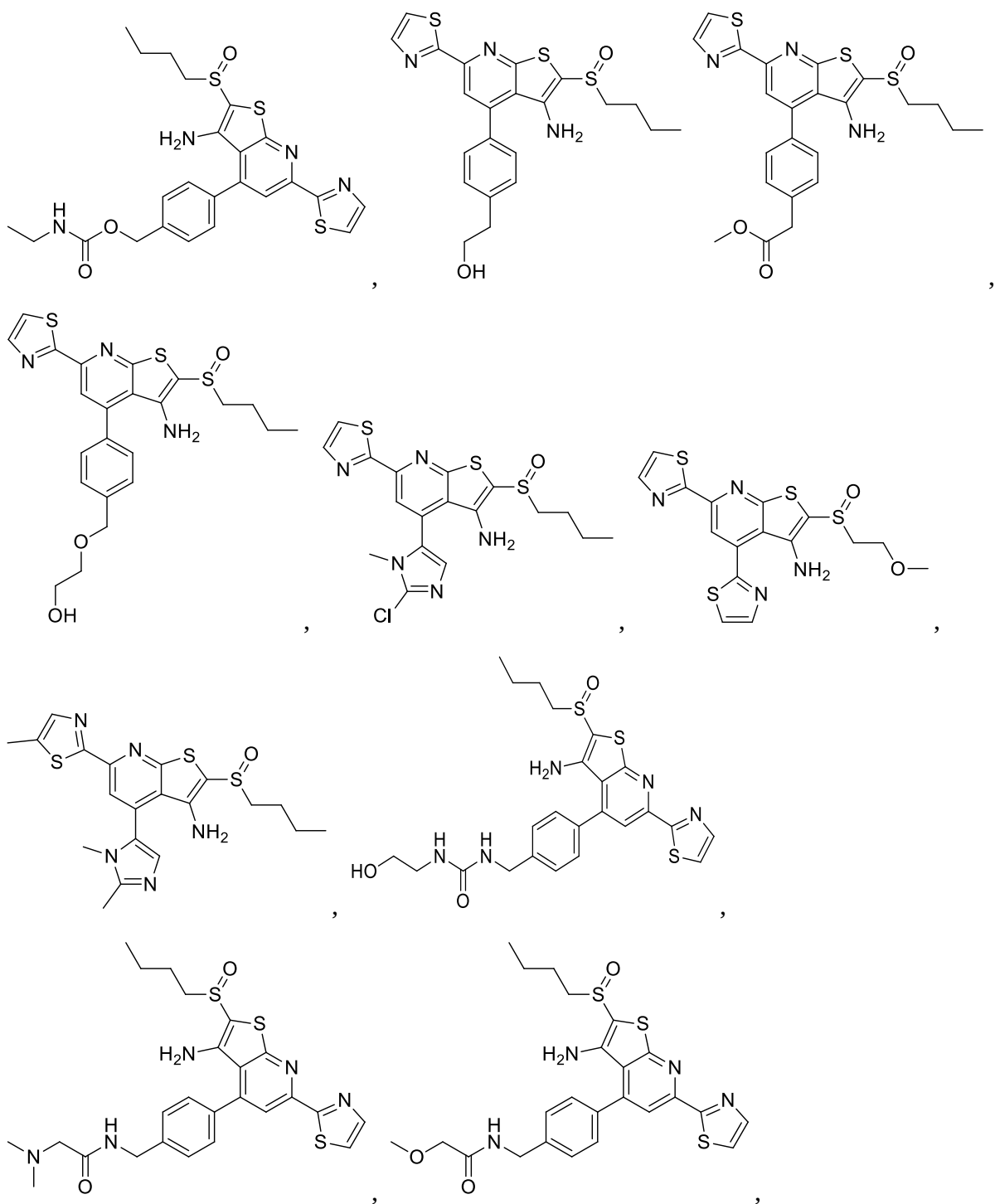


-84-

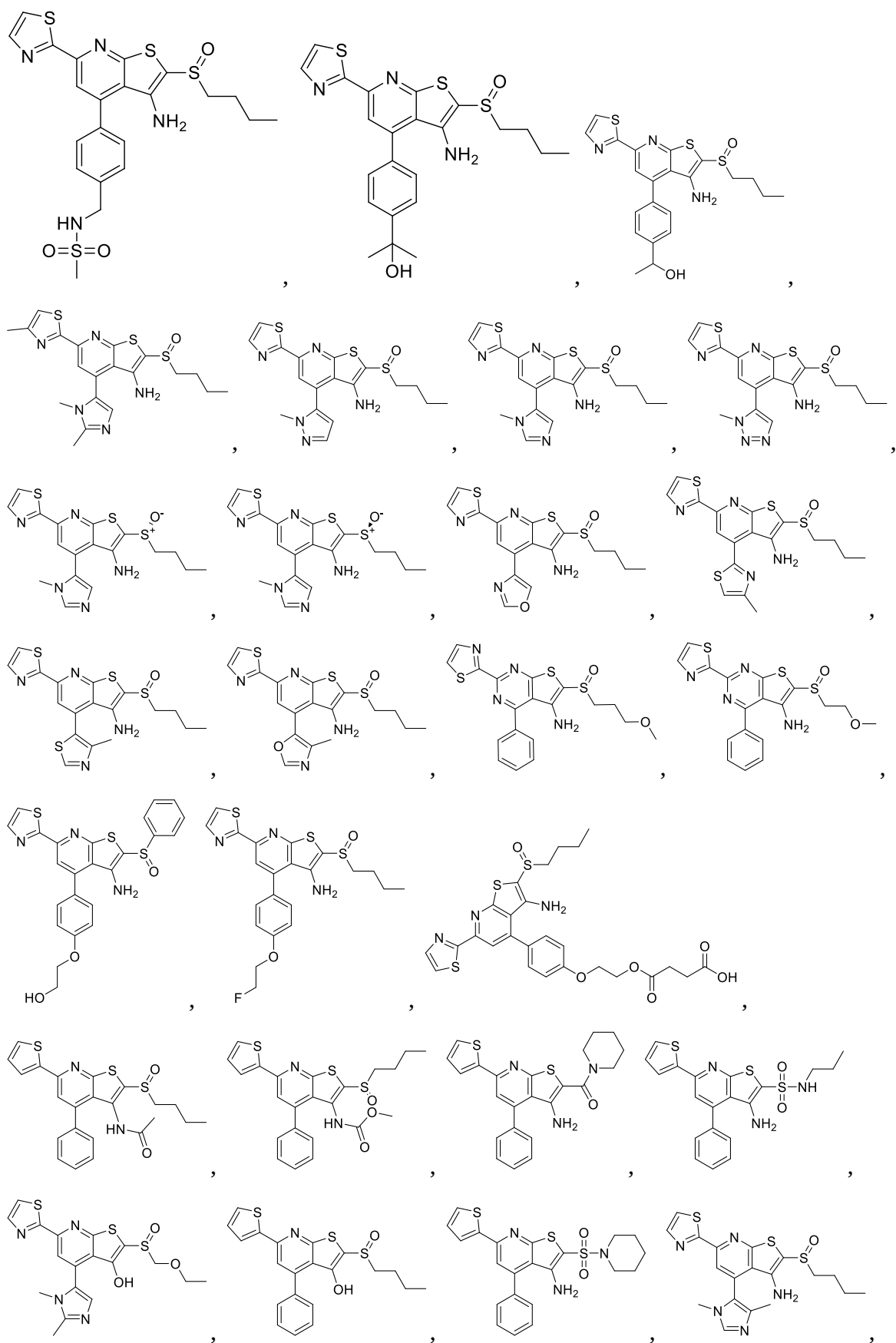




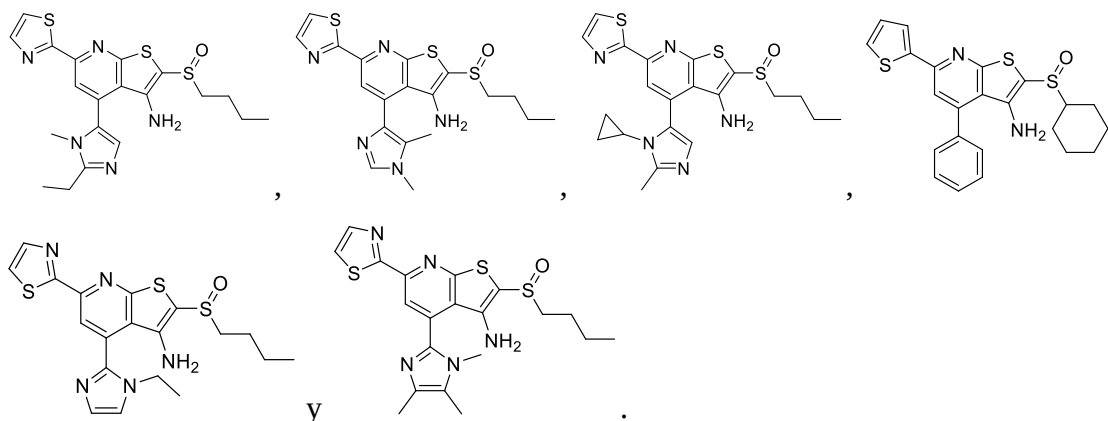
-86-



-87-

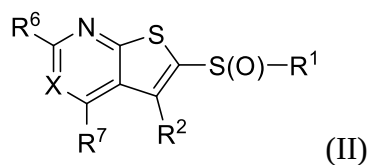


-88-



[00229] En algunas realizaciones y sin limitarse a la teoría, los solicitantes descubrieron inesperada y sorprendentemente que los grupos carbociclilo en la posición R¹ aumentan la semivida del compuesto. La semivida es un parámetro importante de un agente terapéutico, ya que determina la duración de la acción del agente: cuanto mayor sea la semivida, el agente será capaz de ejercer su efecto terapéutico en el sujeto durante más tiempo. En algunas realizaciones, se observó que los cicloalquilos de 3 a 6 miembros, en particular los cicloalquilos de 3 a 5 miembros, tales como ciclobutilo, tienen semividas deseables.

[00230] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), heterociclilo de 3 a 6 miembros o -(alquilen C₁-C₆)-(heterociclilo de 3 a 6 miembros);

R² es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R⁷ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, o -C(O)NR⁵-alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen- OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen- OH), $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo,

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alquilen- OH , $-S(O)_m$ -alquilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o -alquilen-arilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H , alquilo, -alquilen- OH opcionalmente sustituido con

$-OH$, -alquilen- NH_2 , -alquilen- $N(R^9)_2$, -alquilen- O -alquilen- OH , -alquilen- O -alquilen- NH_2 , $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo, -alquilen- $COOH$ o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O , S o N , y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

R^9 es H o alquilo, o dos R^9 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O , $S(O)_t$ o N ;

X es N o CH ;

m es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2.

[00231] En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo de 3 a 5 miembros o -(alquilen C_1 - C_6)-(cicloalquilo de 3 a 5 miembros).

[00232] En otras realizaciones, R^1 es ciclobutilo.

[00233] En otras realizaciones más, R^1 es un cicloalquilo bicíclico de 4 a 6 miembros.

[00234] En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(O)$ (alquilo C_1 - C_6), $-C(O)O$ (alquilo C_1 - C_6) o $-C(O)NR^5$ (alquilo C_1 - C_6), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00235] En otras realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones, R^7

es haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[00236] En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo de 3 miembros, fenilo, heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En otras realizaciones, R⁷ es haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo de 3 miembros, fenilo, heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[00237] En otras realizaciones, R⁷ es -CF₃, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazol o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En otras realizaciones, R⁷ es -CF₃, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazol o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴.

[00238] En algunas realizaciones, R³ es -O-(alquilen C₁-C₆)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alquilen C₁-C₆-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alquilen C₁-C₆-OH), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆) o -S(O)_m(alquilo C₁-C₆).

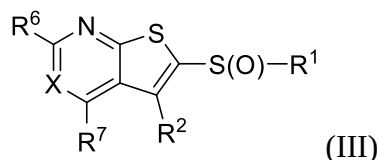
[00239] En otras realizaciones, R³ es -NH₂, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -NHCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHCH₂CH₂SO₂CH₃, -N(alquil C₁-C₃)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃) o -OCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂.

[00240] En otras realizaciones más, R³ es -NHCH₂CH₂OH o -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[00241] En algunas realizaciones y sin limitarse a la teoría, los solicitantes descubrieron sorprendente e inesperadamente que los sustituyentes en la posición R⁷ pueden modificarse para mejorar la actividad de hERG, incluida la inhibición (CI₅₀), el bloqueo y la relación de eflujo de hERG. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se observó que determinados arilos de 6 a 10 miembros (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido) y heteroarilos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridilos, pirazoles y triazoles opcionalmente sustituidos) tienen propiedades sobre hERG beneficiosas. En algunas realizaciones, determinados haloalquilos

C₁-C₆ (por ejemplo, -CF₃) mostraron una inhibición mejorada de hERG (CI50), a la vez que también mejoraron la semivida y la solubilidad.

[00242] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (III):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R² es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R⁷ es haloalquilo, arilo o heteroarilo C₁-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

R³ es oxo, -OH, -O-alquilen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alquilen-OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alquilen-OH), -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

cada R⁵ es independientemente H, alquilo, -alquilen-OH opcionalmente sustituido con

-OH, -alquilen-NH₂, -alquilen-N(R⁹)₂, -alquilen-O-alquilen-OH, -alquilen-O-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilo, -alquilen-COOH, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

o como alternativa, dos R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁴ es halógeno, alquilo o alcoxi;

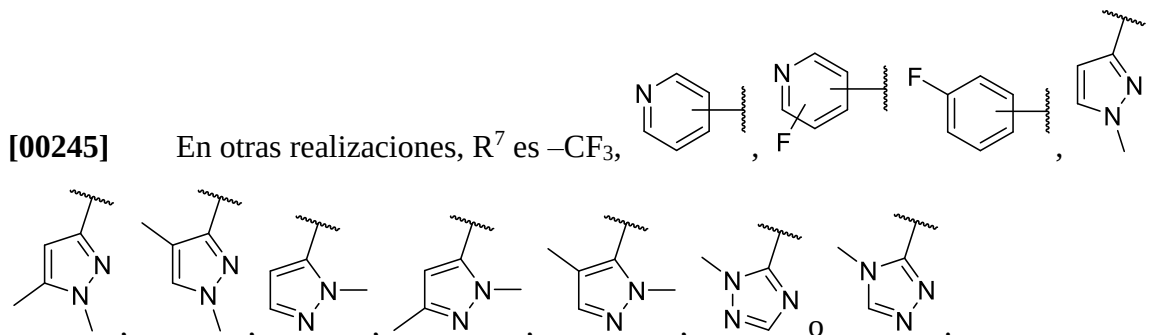
X es N o CH; y

m es 0, 1 o 2.

[00243] En algunas realizaciones, R⁷ es -CF₃, piridilo, pirazol, fenilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R⁴.

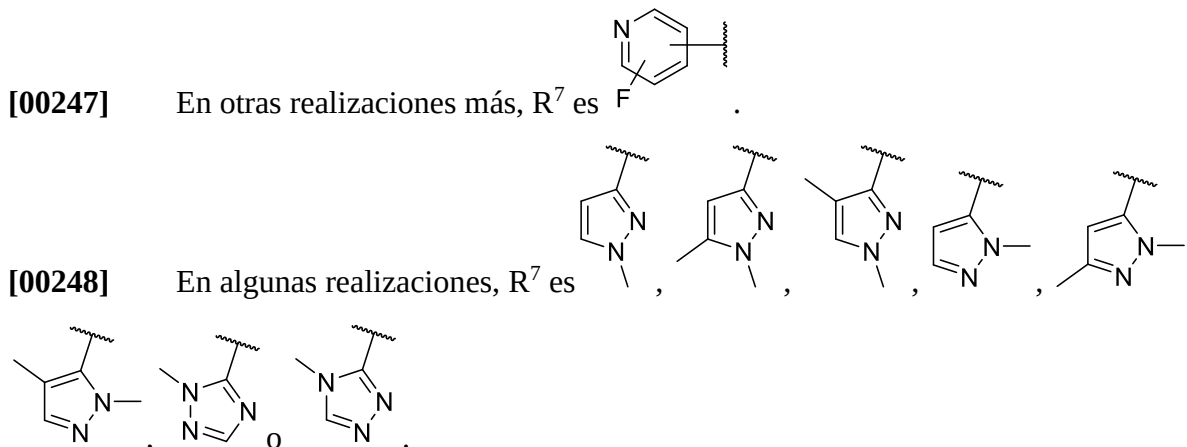
[00244] En otras realizaciones, R⁷ es –CF₃, piridilo, fluorofenilo o triazol opcionalmente sustituido con halógeno o metilo.

[00245] En otras realizaciones, R⁷ es –CF₃.



[00246] En otras realizaciones más, R⁷ es -CF₃.

[00247] En otras realizaciones más, R⁷ es 

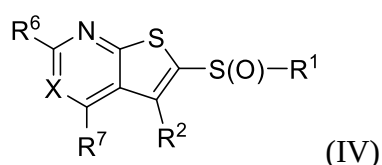


[00249] En algunas realizaciones, R^7 es

[00250] En otras realizaciones, R⁶ es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³.

[00251] En algunas realizaciones y sin limitarse a la teoría, los solicitantes descubrieron sorprendente e inesperadamente que los cicloalquilos de 3 a 6 miembros en la posición R⁷ pueden mejorar la solubilidad a la vez que mantienen la actividad de PDGH.

[00252] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (IV):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-alcoxi, heterociclilo o -alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, $-OH$, $-O$ -alquilen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen- $-OH$), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen- $-OH$), $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

R^4 es halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$ o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, -alquilen- $-OH$ opcionalmente sustituido con

$-OH$, -alquilen- $-NH_2$, -alquilen- $N(R^9)_2$, -alquilen- O -alquilen- $-OH$, -alquilen- O -alquilen- $-NH_2$, $-C(O)$ -alquilo, -alquilen- $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo o $-S(O)_m$ -alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2.

[00253] En algunas realizaciones, R^7 es ciclopropilo.

[00254] En otras realizaciones, R^1 es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, -(alquilen C_1-C_6)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), -(alquilen C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), heterociclilo de 3 a 6 miembros o -(alquilen C_1-C_6)-(heterociclilo de 3 a 6 miembros).

[00255] En algunas realizaciones, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

$-(CH_2)_p$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_p$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopentilo o $-(CH_2)_p$ -ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3.

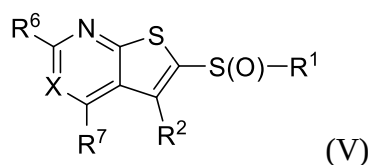
[00256] En algunas realizaciones, R^3 es $-O$ -(alquilen C_1 - C_6)- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alquilen C_1 - C_6 -OH), $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alquilen C_1 - C_6 -OH), $-C(O)$ (alquilo C_1 - C_6), $-C(O)O$ (alquilo C_1 - C_6) o $-S(O)_m$ (alquilo C_1 - C_6).

[00257] En algunas realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_1 - C_3) $_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N$ (alquil C_1 - C_3) CH_2CH_2OH , $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N$ (alquil C_1 - C_3) $CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N$ (alquil C_1 - C_3) $CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH$ (alquilo C_1 - C_3), $-NHCH_2CH_2N$ (alquilo C_1 - C_3) $_2$, $-N$ (alquil C_1 - C_3) CH_2CH_2NH (alquilo C_1 - C_3), $-N$ (alquil C_1 - C_3) CH_2CH_2N (alquilo C_1 - C_3) $_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N$ (alquil C_1 - C_3) SO_2CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$ (alquilo C_1 - C_3) o $-OCH_2CH_2N$ (alquilo C_1 - C_3) $_2$.

[00258] En otras realizaciones, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00259] En algunas realizaciones y sin limitarse a la teoría, los solicitantes descubrieron sorprendente e inesperadamente que la posición R^6 puede sustituirse con ciertos grupos R^3 para mejorar la solubilidad y la actividad.

[00260] En otras realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (V):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, -alquilen-cicloalquilo, -alquilen-alcoxi, heterociclilo o -alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)NR^5$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es $-O-(\text{alquilen } C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(\text{alquilen } C_1-C_6-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(\text{alquilen } C_1-C_6-OH)$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $-S(O)_m(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

R^4 es oxo, halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-\text{alquilen}-OH$, $-S(O)_m-\text{alquilo}$, $-C(O)-\text{alquilo}$, $-C(O)-\text{cicloalquilo}$, alquilo , haloalquilo , cicloalquilo , heterociclilo o $-\text{alquilen- arilo}$ opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H , $\text{alquilo } C_1-C_6$, $-(\text{alquilen } C_1-C_6)-OH$ opcionalmente sustituido con $-OH$, $-\text{alquilen}-NH_2$, $-\text{alquilen}-N(R^9)_2$, $-\text{alquilen}-O-\text{alquilen}-OH$, $-\text{alquilen}-O-\text{alquilen}-NH_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $\text{alquilen}-COOH$ o $-S(O)_m(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O , S o N , y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi ;

X es N o CH ;

m es 0, 1 o 2.

[00261] En algunas realizaciones, R^3 es $-O-(\text{alquilen } C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ o $-N(R^5)(\text{alquilen } C_1-C_6-OH)$.

[00262] En otras realizaciones, R^5 es H , $\text{alquilo } C_1-C_6$, $-(\text{alquilen } C_1-C_6)-OH$ o $-S(O)_2(\text{alquilo } C_1-C_3)$.

[00263] En algunas realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)CH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(\text{alquil } C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-OCH_2CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

[00264] En otras realizaciones, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00265] En otras realizaciones más, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$.

[00266] En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00267] En otras realizaciones, R^6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00268] En algunas realizaciones, R^6 es furano, tiofeno, pirrol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00269] En otras realizaciones, R^6 es tiazol, imidazol, oxazol, piridina o pirimidina.

[00270] En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

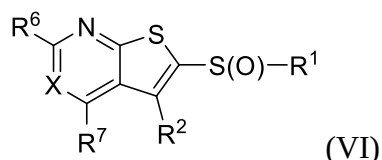
[00271] En otras realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^3 , seleccionado entre morfolina, piridin-ona o piperidina.

[00272] En algunas realizaciones, R^7 es haloalquilo C_1 - C_3 , cicloalquilo de 3 miembros, fenilo,

heterociclilo de 4 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00273] En otras realizaciones, R^7 es $-CF_3$, ciclopropilo, fenilo, pirazol, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00274] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VI):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es cicloalquilo, alquilen-cicloalquilo, alquilen-alcoxi, heterociclilo o alquilen-heterociclilo;

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;

R^6 es heterociclilo bicíclico condensado o heteroarilo bicíclico condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^7 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo o $-C(O)NR^5$ -alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ;

R^3 es oxo, -OH, -O-alquilen- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alquilen-OH), alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

R^4 es oxo, halógeno, -CN, - $N(R^5)_2$, -OH, -O-alquilen-OH, -S(O)_m-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo o -alquilen-arilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

cada R^5 es independientemente H, alquilo, -alquilen-OH opcionalmente sustituido con

-OH, -alquilen-O-alquilen-OH, -alquilen-O-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo o -S(O)_m-alquilo;

o como alternativa, dos R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH; y

m es 0, 1 o 2.

[00275] En algunas realizaciones, R^6 es heteroarilo bicíclico condensado de 8 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00276] En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆) o -C(O) $N(R^5)$ (alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00277] En otras realizaciones, R^7 es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones, R^7 es haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00278] En otras realizaciones más, R^7 es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00279] En otras realizaciones, R^7 es alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, pirazol, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones, R^7 es haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, pirazol, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00280] En otras realizaciones, R^7 es $-CF_3$, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En otras realizaciones, R^7 es $-CF_3$, ciclopropilo, fenilo, piridilo o triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .

[00281] En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros, $-(alquilen\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$, $-(alquilen\ C_1-C_6)-(alcoxi\ C_1-C_6)$, heterociclilo de 3 a 6 miembros o $-(alquilen\ C_1-C_6)-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$.

[00282] En otras realizaciones, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_p$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_p$ -ciclopentilo o $-(CH_2)_p$ -ciclohexilo; en donde p es 1, 2 o 3.

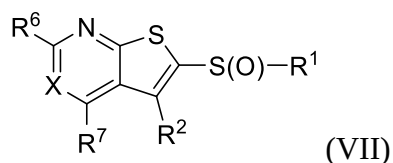
[00283] En algunas realizaciones, R^3 es $-O-(alquilen\ C_1-C_6)-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alquilen\ C_1-C_6-OH)$, $-C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-S(O)_m(alquilo\ C_1-C_6)$.

[00284] En otras realizaciones, R^3 es $-NH_2$, $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NHCH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$, $-N(alquil\ C_1-C_3)CH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$, $-NHSo_2CH_3$, $-N(alquil\ C_1-C_3)SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(alquilo\ C_1-C_3)$ o $-OCH_2CH_2N(alquilo\ C_1-C_3)_2$.

[00285] En algunas realizaciones, R^3 es $-NHCH_2CH_2OH$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00286] En otras realizaciones, R^4 es halógeno, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(alquilen\ C_1-C_6)-OH$, $-S(O)_m(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(O)(alquil\ C_1-C_6)$, $-C(O)-(cicloalquilo\ de\ 3\ a\ 6\ miembros)$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros.

[00287] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VII):

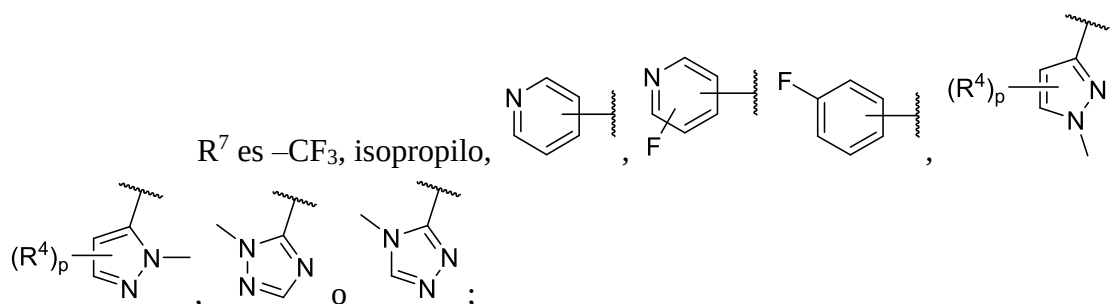


o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es ciclobutilo o -(alquilen C₁-C₄)-(alcoxi C₁-C₃);

R² es -NH₂, CN o -NHC(O)alquilo;

R⁶ es heterocicclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R³;



R^3 es oxo,-OH, -O-alquilen-OH, -O-alquilen- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alquilen-OH), - $N(R^5)$ (alquilen-O-alquilo), alquilo, -alquilen-OH, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, - $C(O)N(R^5)_2$, - $C(O)N(R^5)$ (alquilen-OH), - $C(O)$ -alquilo, - $C(O)O$ -alquilo, o - $S(O)_m$ -alquilo, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido con R^{10} ;

R⁴ es alquilo C₁-C₃;

cada R⁵ es independientemente H, alquilo, -alquilen-OH opcionalmente sustituido con

-OH, -alquilen-NH₂, -alquilen-N(R⁹)₂, -alquilen-O-alquilen-OH, -alquilen-O-alquilen-NH₂, -C(O)-alquilo, -C(O)O-alquilo, -alquilen-COOH o -S(O)_m-alquilo;

o como alternativa, dos R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N, y en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno, alquilo o alcoxi;

R^9 es H o alquilo, o dos R^9 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S(O)_t o N;

R^{10} es -OH, halógeno, alquilo o alcoxi;

X es N o CH;

m es 0, 1 o 2;

p es 0 o 1; y

t es 0, 1 o 2.

[00288] En otras realizaciones más, R^2 es -NH₂.

[00289] En algunas realizaciones, R^6 es heterociclilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00290] En otras realizaciones, R^6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00291] En otras realizaciones más, R^6 es heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

[00292] En algunas realizaciones, R^3 es -O-(alquilen C₁-C₆)-N(R^5)₂, -N(R^5)₂, -N(R^5)(alquilen C₁-C₆-OH), -C(O)N(R^5)₂, -C(O)N(R^5)(alquilen C₁-C₆-OH), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(alquilo C₁-C₆) o -S(O)_m(alquilo C₁-C₆).

[00293] En otras realizaciones, R^3 es -(alquil C₁-C₃)OH, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -NHCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquil C₁-C₃)CH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -NHSO₂CH₃, -N(alquil C₁-C₃)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(alquilo C₁-C₃) o -OCH₂CH₂N(alquilo C₁-C₃)₂.

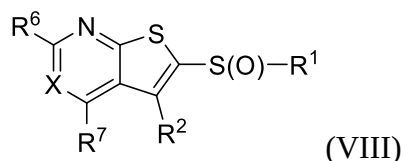
[00294] En otras realizaciones más, R^3 es -NHCH₂CH₂OH o -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

[00295] En algunas realizaciones, R^4 es halógeno, -CN, -N(R^5)₂, -OH, -O-(alquilen C₁-C₆)-OH, -S(O)_m(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquil C₁-C₆), -C(O)-(cicloalquilo de 3 a 6 miembros), alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros.

[00296] En algunas realizaciones, n es 1.

-101-

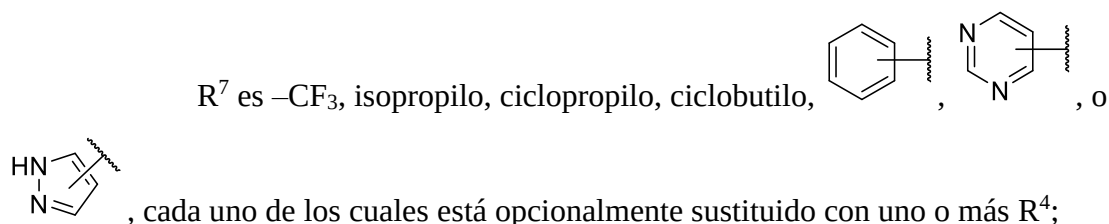
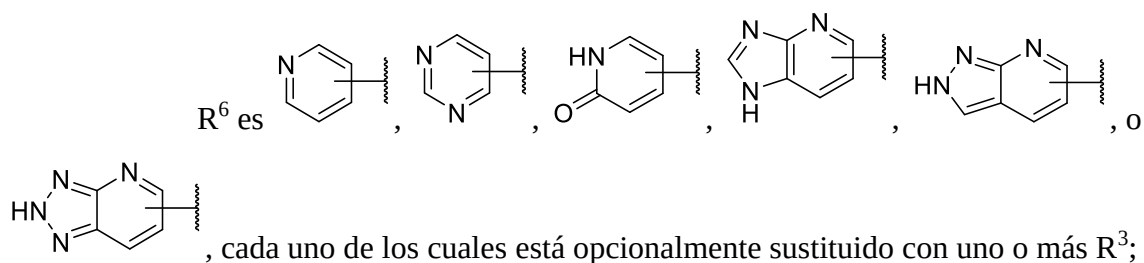
[00297] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (VIII):



o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es ciclobutilo o -(alquilen C_1 - C_4)-(alcoxi C_1 - C_3);

R^2 es $-NH_2$, CN o $-NHC(O)$ alquilo;



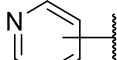
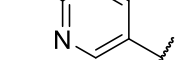
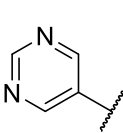
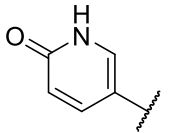
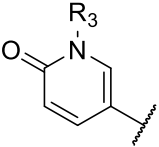
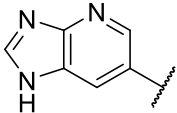
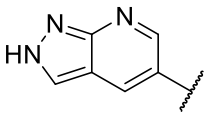
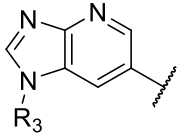
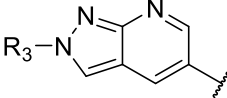
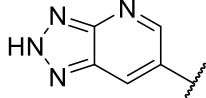
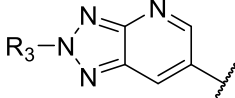
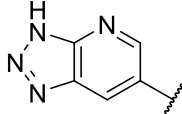
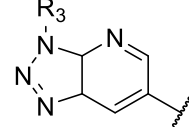
R^3 es $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_3), $-NH$ (alquilen C_1 - C_4)-OH o alquilo C_1 - C_3 ;

R^4 es alquilo C_1 - C_3 ; y

X es N o CH.

[00298] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R^1 es ciclobutilo. En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R^1 es -(alquilen C_1 - C_4)-(alcoxi C_1 - C_3). En algunas realizaciones de fórmula (VIII), el R^1 -(alquilen C_1 - C_4)-(alcoxi C_1 - C_3) es -(alquilen C_2 - C_3)-(alcoxi C_1).

[00299] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R^2 es $-NH_2$.

[00300] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R⁶ es , , , , , , , , , , , ,  ,

[00301] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R³ es -NH₂. En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R³ es -NH(alquilo C₁-C₃). En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R³ es -NH(alquilen C₁-C₄)-OH (por ejemplo, -NH(alquilen C₂-C₄)-OH). En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R³ es alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo o etilo).

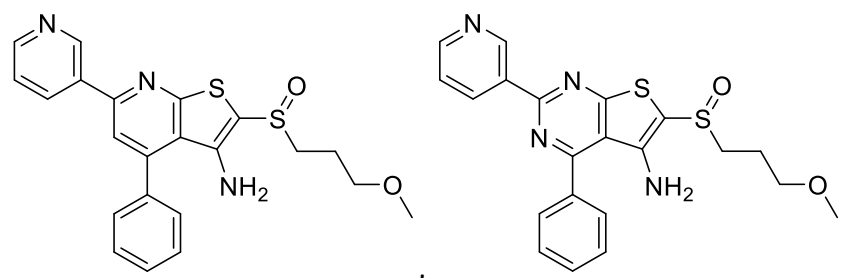
[00302] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R⁷ es –CF₃, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas realizaciones de fórmula (VIII), R⁷ es isopropilo. En

algunas realizaciones de fórmula (VII), R⁷ es , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En algunas realizaciones, cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo o etilo.

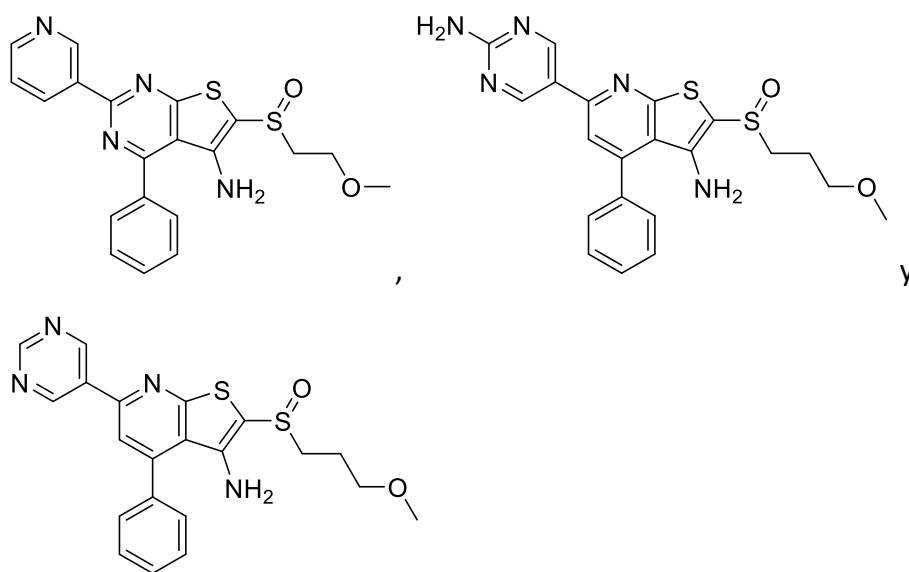
[00303] En algunas realizaciones de fórmula (VIII), X es $-\text{CH}_3$.

[00304] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VIII) se proporcionan en la tabla 2.

[00305] En una realización, los compuestos de fórmula (VIII) excluyen:



-103-



[00306] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación inhibe la actividad de 15-PGDH en el colon en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo. La inhibición de 15-PGDH en el colon puede medirse (por ejemplo, con el ensayo descrito en los presentes ejemplos) usando una dosis adecuada de los compuestos de la presente divulgación, a los 30 min, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 3.5 horas, 4 horas, 4.5 horas, 5 horas, 5.5 horas, 6 horas, 6.5 horas, 7 horas, 7.5 horas, 8 horas, 8.5 horas, 9 horas, 9.5 horas, 10 horas, 15 horas, 20 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas o más horas tras la administración, incluidos todos los tiempos entre estos valores. En algunas realizaciones, la inhibición de 15-PGDH en el colon se mide a los 30 minutos después de la administración. En realizaciones particulares, la inhibición de 15-PGDH en el colon se mide a las 4 horas. En algunas realizaciones, la dosis adecuada es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, o más mg/kg, incluidos todos los valores e intervalos entre estos valores.

[00307] En una realización, la inhibición de 15-PGDH en el pulmón, hígado, intestino, piel, corazón (o cualquier otro órgano divulgado en el presente documento) puede medirse usando una dosis adecuada de los compuestos de la presente divulgación, a los 30 min,

1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 3.5 horas, 4 horas, 4.5 horas, 5 horas, 5.5 horas, 6 horas, 6.5 horas, 7 horas, 7.5 horas, 8 horas, 8.5 horas, 9 horas, 9.5 horas, 10 horas, 15 horas, 20 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, o más, incluidos todos los tiempos e intervalos entre estos valores. En algunas realizaciones, la inhibición de 15-PGDH en el pulmón se mide a los 30 minutos. En realizaciones particulares, la inhibición de 15-PGDH en el pulmón se mide a las 4 horas. En algunas realizaciones, la dosis adecuada es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, o más mg/kg, incluidos todos los valores e intervalos entre estos valores. En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación inhibe la actividad de 15-PGDH en el pulmón en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo.

[00308] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, que tiene la fórmula I-VIII), se administra a 10 mg/kg a un mamífero e inhibe la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 65 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, pueden inhibir la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de

aproximadamente el 70 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 80 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 90 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 95 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo. Este es un resultado inesperado y sorprendente, ya que los inhibidores de 15-PGDH anteriormente sintetizados, tales como el compuesto de referencia C (ejemplo B), cuando se administran por vía oral a 10 mpk, no eran suficientemente potentes para inhibir la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos. De hecho, el compuesto de referencia C de hecho aumentó la actividad de 15-PGDH en el colon, como se indica por su inhibición del -55.2 %.

[00309] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, que tiene la fórmula I-VIII), se administra a 10 mg/kg a un mamífero e inhibe la actividad de 15-PGDH en el colon a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 65 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o

aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, pueden inhibir la actividad de 15-PGDH en el colon a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 70 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 80 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el colon a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 80 % al 98 % y cualquier subintervalo del mismo.

[00310] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, que tiene la fórmula I-VIII), se administra a 10 mg/kg a un mamífero e inhibe la actividad de 15-PGDH en el pulmón, hígado, intestino, la piel corazón (o cualquier otro órgano divulgado en el presente documento) a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el pulmón a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 65 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, pueden inhibir la actividad de 15-PGDH en el pulmón a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 70 % al 100 % (por ejemplo,

aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el pulmón a los 30 minutos en un intervalo de aproximadamente el 80 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo.

[00311] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, que tiene la fórmula I-VIII), se administra a 10 mg/kg a un mamífero e inhibe la actividad de 15-PGDH en el pulmón, hígado, intestino, la piel corazón (o cualquier otro órgano divulgado en el presente documento) a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 25 % al 100 %, por ejemplo, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el pulmón a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 65 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg a un mamífero, pueden inhibir la actividad de 15-PGDH en el pulmón a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 70 % al 100 % (por ejemplo, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 %) y cualquier subintervalo del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, cuando se administran a 10 mg/kg en un mamífero, inhiben la actividad de 15-PGDH en el pulmón a las 4 horas en un intervalo de aproximadamente el 80 % al 100 % y cualquier subintervalo del mismo.

[00312] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) tiene un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 50 minutos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 60 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 70 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 80 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 90 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 100 minutos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 110 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 120 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 130 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos de más de 145 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos en el intervalo de 65 a al menos 145 (por ejemplo, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más, incluidos todos los valores e intervalos intermedios).

[00313] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) tienen mejor estabilidad en microsomas humanos en comparación con los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. Véanse los documentos WO 2013/158649, WO 2015/065716, WO 2016/144958, WO 2016/168472, WO 2018/017582, WO 2018/102552, WO 2018/145080, WO 2018/187810 y WO 2018/218251, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad a todos los efectos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 15 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de

estabilidad en microsomas humanos que es al menos 25 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 35 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 45 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 55 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 65 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 75 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 85 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 95 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 100 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 110 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 120 más largo que el de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos en un intervalo de 15 minutos hasta aproximadamente 120 minutos más largo que el $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados.

[00314] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 40 minutos más largo que el del compuesto de referencia C (ejemplo B). En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 70 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 80 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 90 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 100 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 110 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es al menos 120 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas humanos que es de 70 minutos a aproximadamente 120 minutos más largo que el del compuesto de referencia C.

[00315] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 10 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 50 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 60 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 70 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 80 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de

más de 90 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 100 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 110 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 120 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 130 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 140 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón de más de 145 minutos. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón en el intervalo de 65 a al menos 145 (por ejemplo, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más, incluidos todos los valores e intervalos intermedios).

[00316] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 10 minutos más largo que el del compuesto de referencia C (ejemplo B). En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 20 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 30 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 40 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 50 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 60 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en

microsomas de ratón que es al menos 70 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 80 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 90 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 100 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 110 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 120 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 130 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es al menos 140 minutos más largo que el del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación tienen un $T_{1/2}$ de estabilidad en microsomas de ratón que es de 65 a al menos 145 minutos más largo que el del compuesto de referencia C (por ejemplo, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más, incluidos todos los valores e intervalos intermedios).

[00317] La CE_{50} para la inducción de PGE2 se determina usando células A549 que se han tratado con IL1- β durante 24 horas. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, fórmula I-VIII) tienen una CE_{50} para la inducción de PGE2 que es menor que o igual a 10 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es menor que o igual a 5 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es menor que o igual a 4 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es menor que o igual a 3 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es menor que o igual a 2 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es menor que o igual a 1 nM. En algunas realizaciones, la CE_{50} es de 10 nM a aproximadamente 0.01 nM (incluidos todos

los valores e intervalos entre estos valores). En las realizaciones, la CE₅₀ es al menos 4 veces menor que la de

los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados, tal como los divulgados en las publicaciones citadas anteriormente. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 8 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 10 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 15 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 20 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 30 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 40 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 50 menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es de 10 veces a 50 veces menor que la de los inhibidores de 15-PGDH previamente divulgados.

[00318] En algunas realizaciones, la CE₅₀ de los inhibidores de 15-PGDH de la presente divulgación (por ejemplo, de fórmula I-VIII) es al menos 5 veces menor que la del compuesto de referencia C (ejemplo B). En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 10 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 15 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 20 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 25 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 30 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 35 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 40 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 45 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es al menos 50 veces menor que la del compuesto de referencia C. En algunas realizaciones, la CE₅₀ es de 5 veces a 50 veces menor que la del compuesto de referencia C.

[00319] En determinadas realizaciones, puede seleccionarse un inhibidor de 15-PGDH que tiene la fórmula (I)-(IV), que ia) a una concentración de 2.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora Vaco503 que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa a un nivel de producción de luciferasa superior a 70 (usando una escala en la que

un valor de 100 indica una duplicación de la producción del indicador con respecto al valor inicial); iia) a una concentración de 2.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora V9m que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa a un nivel de producción de luciferasa superior a 75; iia) a una concentración de 7.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora LS174T que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa a un nivel de producción de luciferasa superior a 70; e iva) a una concentración de 7.5 μ M, no activa una línea celular V9m de control negativo que expresa el indicador de luciferasa de TK-renilla a un nivel superior a 20; y va) inhibe la actividad enzimática de la proteína 15-PGDH recombinante con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

[00320] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH ib) a una concentración de 2.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora Vaco503 que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa para aumentar la producción de luciferasa; iib) a una concentración de 2.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora V9m que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa para aumentar la producción de luciferasa; iiib) a una concentración de 7.5 μ M, puede estimular una línea celular indicadora LS174T que expresa una construcción de fusión de 15-PGDH y luciferasa para aumentar la producción de luciferasa; ivb) a una concentración de 7.5 μ M, puede no activar una línea celular V9m de control negativo que expresa el indicador de luciferasa de TK-renilla a un nivel de luciferasa superior al 20 % por encima del fondo; y vb) inhibe la actividad enzimática de la proteína 15-PGDH recombinante con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

[00321] En algunas realizaciones, el compuesto o inhibidor de 15-PGDH puede inhibir la actividad enzimática de 15-PGDH recombinante con una CI_{50} de menos de 1 μ M, con una CI_{50} de menos de 250 nM, con una CI_{50} de menos de 50 nM, con una CI_{50} de menos de 10 nM, con una CI_{50} de menos de 5 nM a un recombinante, con una CI_{50} de aproximadamente 2.5 nM a aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 2.5 nM a una concentración de 15-PGDH de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 10 nM.

[00322] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades que están asociadas con 15-PGDH y/o niveles reducidos de prostaglandinas y/o cuando sea deseable aumentar los niveles de prostaglandinas en el sujeto. Por ejemplo, tal como se analizó anteriormente, se sabe que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el crecimiento del cabello.

Específicamente, se ha demostrado que el almacenamiento interno de diversos tipos (A_2 , F_{2a} , E_2) de prostaglandinas en los distintos compartimentos de los folículos pilosos o sus entornos cutáneos adyacentes es esencial para mantener y aumentar la densidad del cabello (Colombe L et. al, 2007, Exp. Dermatol, 16(9), 762-9). Se ha notificado que 15-PGDH, que participa en la degradación de las prostaglandinas, está presente en las papilas dérmicas del folículo piloso, inactiva las prostaglandinas, especialmente PGF_{2a} y PGE_2 , provoca daño en el cuero cabelludo y alopecia (Michelet J F et. al., 2008, Exp. Dermatol, 17(10), 821-8). Por tanto, los compuestos descritos en el presente documento, que tienen una actividad inhibidora o supresora contra 15-PGDH que degrada las prostaglandinas, pueden mejorar el daño del cuero cabelludo, prevenir la alopecia y promover el crecimiento del cabello y utilizarse en una composición farmacéutica para la prevención de la alopecia y la promoción del crecimiento del cabello.

[00323] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse en una composición farmacéutica para promover y/o inducir y/o estimular la pigmentación de la piel y/o anejos cutáneos, y/o como un agente para prevenir y/o limitar la despigmentación y/o el blanqueamiento de la piel y/o anejos cutáneos, en particular como agente para prevenir y/o limitar la canicie.

[00324] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede aplicarse a la piel de un sujeto, por ejemplo, en una aplicación tópica, para promover y/o estimular la pigmentación de la piel y/o el crecimiento del cabello, inhibir la caída del cabello y/o tratar el daño o la inflamación de la piel, tales como daños en la piel causados por irritantes físicos o químicos y/o exposición a los rayos UV.

[00325] En otras realizaciones más, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse en una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o enfermedades de insuficiencia vascular, tales como la enfermedad de Raynaud, la enfermedad de Buerger, la neuropatía diabética y la hipertensión de la arteria pulmonar. Se sabe que las prostaglandinas, incluidos los homólogos de prostaglandinas producidos en el cuerpo, mantienen la acción adecuada de la pared de los vasos sanguíneos, especialmente para contribuir a la vasodilatación del flujo sanguíneo, prevenir la agregación plaquetaria y modular la proliferación del músculo liso que rodea las paredes de los vasos sanguíneos (Yan. Cheng et. al., 2006, J. Clin., Invest). Además, la inhibición de la producción de prostaglandinas o la pérdida de su actividad provoca la

degeneración del endotelio en las paredes de los vasos sanguíneos, la agregación plaquetaria y la disfunción del mecanismo celular en el músculo liso. Entre otros, se ha demostrado que la producción de prostaglandinas en los vasos sanguíneos disminuye en pacientes con hipertensión, incluida la hipertensión de la arteria pulmonar.

[00326] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse en una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de lesiones o enfermedades orales, intestinales y/o gastrointestinales o enteropatía inflamatoria, tales como úlceras orales, enfermedad gingival, gastritis, colitis, colitis ulcerosa y úlceras gástricas. La gastritis y la úlcera gástrica, representantes de las enfermedades gastrointestinales, se definen como las afecciones donde se digiere la membrana mucosa gastrointestinal por la acción el ácido gástrico, formándose una úlcera. En general, en las paredes del estómago que consisten en mucosa, submucosa, capa muscular y serosa, la úlcera gástrica daña incluso la submucosa y la capa muscular, mientras que la gastritis daña solo la mucosa. Aunque las tasas de morbilidad de la gastritis y la úlcera gástrica son relativamente altas, las causas de las mismas aún no se han aclarado. Hasta ahora se sabe que están provocadas por un desequilibrio entre factores agresivos y factores defensivos, es decir, el aumento de factores agresivos, tales como el aumento de la secreción de ácido gástrico o pepsina, o la disminución de factores defensivos, tales como el déficit estructural o morfológico de la membrana mucosa gástrica, la disminución de la secreción de moco e iones bicarbonato, la disminución de la producción de prostaglandinas o similares.

[00327] Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para la gastritis y la úlcera gástrica comprenden diversos fármacos para fortalecer los factores defensivos, tales como un antiácido, que no afecta a la secreción de ácido gástrico pero neutraliza el ácido gástrico ya producido, un inhibidor de la secreción de ácido gástrico, un promotor de la secreción de prostaglandinas y un agente de recubrimiento para las paredes del estómago. Especialmente, se sabe que las prostaglandinas son esenciales para mantener el mecanismo de protección y defensa de la membrana mucosa gástrica (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)). En vista de lo anterior, dado que los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento muestran una actividad supresora o inhibidora frente a 15-PGDH, que degrada las prostaglandinas que protegen la membrana mucosa gástrica, pueden ser eficaces para la prevención o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, entre otras, la gastritis y la úlcera gástrica.

[00328] Además, también se espera que los inhibidores de 15-PGDH protejan frente a otras formas de lesión intestinal, tales como toxicidad por radiación, toxicidad por quimioterapia y mucositis inducida por quimioterapia.

[00329] En el riñón, las prostaglandinas modulan el flujo sanguíneo renal y pueden servir para regular la formación de orina mediante efectos renovasculares y tubulares. En estudios clínicos, se ha usado PGE₁ para mejorar el aclaramiento de creatinina en pacientes con enfermedad renal crónica, para prevenir el rechazo de injertos y la toxicidad por ciclosporina en pacientes con trasplante renal, para reducir la tasa de excreción de albúmina en orina y los niveles de N-acetil-beta-D-glucosaminidasa en pacientes con nefropatía diabética (véase Porter, Am., 1989, J. Cardiol., 64: 22E-26E). Además, la patente de los Estados Unidos n.º 5,807,895 divulga un método para prevenir disfunción renal mediante la administración intravenosa de prostaglandinas, tales como PGE₁, PGE₂ y PGI₂. Además, se ha notificado que las prostaglandinas sirven como vasodilatadores en el riñón y, por lo tanto, la inhibición de la producción de prostaglandinas en el riñón da como resultado una disfunción renal (Hao. C M, 2008, Annu Rev Physiol, 70, 357.aproximadamente.77).

[00330] Por tanto, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento, que tienen una actividad inhibidora o supresora contra 15-PGDH, que degrada las prostaglandinas, pueden ser eficaces en la prevención o el tratamiento de enfermedades renales asociadas con la disfunción renal.

[00331] La expresión "disfunción renal", tal como se usa en el presente documento, incluye las siguientes manifestaciones: aclaramiento de creatinina más bajo de lo normal, aclaramiento de agua libre más bajo de lo normal, niveles de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina en sangre más altos de lo normal, actividad alterada de enzimas renales, tales como gamma glutamil sintetasa, alanina fosfatidasa, N-acetil-β-D-glucosaminidasa o β-w-microglobulina; y aumento por encima de los niveles normales de macroalbuminuria.

[00332] También se ha demostrado que las prostaglandinas, incluidas PGE₁, PGE₂ y PGF_{2a}, estimulan la resorción ósea y la formación de hueso para aumentar el volumen y la resistencia del hueso (H. Kawaguchi et. al., Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995; J. Keller et al., Eur. Jr. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692). Teniendo en cuenta que 15-PGDH inhibe las actividades de las prostaglandinas como se mencionó anteriormente, la inhibición de la actividad de 15-PGDH puede conducir a la promoción de la resorción ósea y la formación de hueso que son inhibidas por 15-PGDH. Por tanto,

los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden ser eficaces para la promoción de la resorción ósea y la formación ósea mediante la inhibición de la actividad de 15-PGDH. Los inhibidores de 15-PGDH también pueden usarse para aumentar la densidad ósea, tratar la osteoporosis, promover la curación de fracturas o promover la curación después de una cirugía ósea o de reemplazo de articulaciones o para promover la curación del hueso a implantes óseos, del hueso a implantes artificiales, a implantes dentales y a injertos óseos.

[00333] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden ser eficaces para tratar cánceres que expresan 15-PGDH. La inhibición de 15-PGDH puede inhibir el crecimiento, la proliferación y la metástasis de cánceres que expresan 15-PGDH.

[00334] En otras realizaciones más, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden ser eficaces para la cicatrización de heridas. Entre las diversas prostaglandinas, se sabe que PGE₂ sirve como mediador de la cicatrización de heridas. Por lo tanto, cuando la piel se lesiona por heridas o quemaduras, la inhibición de la actividad de 15-PGDH puede producir el efecto de tratamiento de las heridas o las quemaduras por PGE₂.

[00335] Además, tal como se analizó anteriormente, se ha demostrado que el aumento de los niveles de prostaglandinas estimula la señalización a través de la vía de señalización de Wnt mediante el aumento de la actividad transcripcional mediada por beta-catenina. Se sabe que la señalización de Wnt es una ruta clave empleada por las células madre tisulares. Por tanto, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para aumentar el número de células madre tisulares con fines que incluirían promover la regeneración o reparación tisular en órganos que pueden incluir el hígado, el colon y la médula ósea. Además, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para promover la regeneración de tejidos o la reparación de órganos adicionales que pueden incluir, pero sin limitación, cerebro, ojo, córnea, retina, pulmón, corazón, estómago, intestino delgado, páncreas, células beta pancreáticas, riñón, hueso, cartílago, nervio periférico.

[00336] Las afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con daño tisular y una necesidad de reparación tisular, y que por tanto son adecuadas para el tratamiento o alivio usando los métodos descritos en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo, lesión pulmonar aguda (LPA), infarto agudo de miocardio (IAM),

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), arteriopatía oclusiva, arterioesclerosis, defecto del cartílago articular, inflamación sistémica aséptica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, fractura ósea, fractura ósea, edema cerebral, hipoperfusión cerebral, enfermedad de Buerger, quemaduras, cáncer, enfermedad cardiovascular, daño del cartílago, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, neuropatía inducida por quimioterapia, infección crónica, isquemia mesentérica crónica, claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, daño del tejido conjuntivo, contusión, arteriopatía coronaria (AC), isquemia crítica de las extremidades (ICE), enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda, herida profunda, cicatrización retrasada de úlceras, cicatrización retrasada de heridas, diabetes (tipo I y tipo II), neuropatía diabética, isquemia inducida por diabetes, coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia embólica cerebral, enfermedad de injerto contra hospedador, telangiectasia hemorrágica hereditaria, vasculopatía isquémica, lesión hiperóxica, hipoxia, inflamación, enteropatía inflamatoria, enfermedad inflamatoria, tendones lesionados, claudicación intermitente, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, vasculopatía isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, laceración, arteriopatía coronaria principal izquierda, isquemia de las extremidades, isquemia de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia de órganos, artrosis, osteoporosis, osteosarcoma, enfermedad de Parkinson, arteriopatía periférica (AP), arteriopatía periférica, isquemia periférica, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, precáncer, edema pulmonar, embolia pulmonar, trastorno de remodelación, isquemia renal, isquemia retiniana, retinopatía, septicemia, úlceras cutáneas, trasplante de vísceras macizas, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, quiste óseo subcondral, trombosis, isquemia cerebral trombótica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA), lesión cerebral traumática, colitis ulcerosa, enfermedad vascular del riñón, afecciones inflamatorias vasculares, síndrome de von Hippel-Lindau, y heridas en tejidos u órganos.

[00337] Otros ejemplos ilustrativos de trastornos genéticos, afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con daño tisular y una necesidad de reparación tisular adecuada para el tratamiento o alivio usando los métodos de la presente divulgación, incluyen, isquemia

resultante de cirugía, quimioterapia, radioterapia o trasplante o injerto de células, tejidos u órganos.

[00338] En diversas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de la isquemia cerebrovascular, la isquemia miocárdica, la isquemia de las extremidades (ICE), isquemia miocárdica (especialmente isquemia miocárdica crónica), miocardiopatía isquémica, isquemia cerebrovascular, isquemia renal, isquemia pulmonar, isquemia intestinal y similares.

[00339] En algunas realizaciones, la isquemia está asociada con al menos uno de síndrome coronario agudo, lesión pulmonar aguda (LPA), infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), arteriopatía oclusiva, arterioesclerosis, defecto del cartílago articular, inflamación sistémica aséptica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, fractura ósea, fractura ósea, edema cerebral, hipoperfusión cerebral, enfermedad de Buerger, quemaduras, cáncer, enfermedad cardiovascular, daño del cartílago, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, neuropatía inducida por quimioterapia, infección crónica, isquemia mesentérica crónica, claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, daño del tejido conjuntivo, contusión, arteriopatía coronaria (AC), isquemia crítica de las extremidades (ICE), enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda, herida profunda, cicatrización retrasada de úlceras, cicatrización retrasada de heridas, diabetes (tipo I y tipo II), neuropatía diabética, isquemia inducida por diabetes, coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia embólica cerebral, enfermedad de injerto contra hospedador, telangiectasia hemorrágica hereditaria, vasculopatía isquémica, lesión hiperóxica, hipoxia, inflamación, enteropatía inflamatoria, enfermedad inflamatoria, tendones lesionados, claudicación intermitente, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, vasculopatía isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, laceración, arteriopatía coronaria principal izquierda, isquemia de las extremidades, isquemia de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia de órganos, artrosis, osteoporosis, osteosarcoma, enfermedad de Parkinson, arteriopatía periférica (AP), arteriopatía periférica, isquemia periférica, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, precáncer, edema pulmonar, embolia pulmonar, trastorno de remodelación, isquemia renal, isquemia retiniana, retinopatía, septicemia, úlceras cutáneas, trasplante de vísceras macizas,

lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, quiste óseo subcondral, trombosis, isquemia cerebral trombótica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA), lesión cerebral traumática, colitis ulcerosa, enfermedad vascular del riñón, afecciones inflamatorias vasculares, síndrome de von Hippel-Lindau, y heridas en tejidos u órganos.

[00340] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a una preparación de células madre hematopoyéticas, tales como células madre hematopoyéticas de sangre periférica o células madre de cordón umbilical del sujeto, para aumentar la aptitud de la preparación de células madre como injerto de donante o para disminuir el número de unidades de sangre de cordón umbilical necesarias para el trasplante.

[00341] Las células madre hematopoyéticas son células madre multipotentes que dan lugar a todos los tipos de células sanguíneas de un organismo, incluidos los linajes mieloides (por ejemplo, monocitos y macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, eritrocitos, megacariocitos/plaquetas, células dendríticas) y linfoides (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos B, células NK) y otros conocidos en la técnica (véanse Fei, R., et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,635,387; McGlave, et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,460,964; Simmons, P., et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,677,136; Tsukamoto, et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,750,397; Schwartz, et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,759,793; DiGuisto, et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,681,599; Tsukamoto, et al, Patente de los Estados Unidos n.º 5,716,827). Las células madre hematopoyéticas (HSC) dan lugar a células progenitoras hematopoyéticas (HPC) dedicadas que pueden generar todo el repertorio de células sanguíneas maduras durante la vida de un organismo.

[00342] En general, las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras hematopoyéticas se describen en el presente documento como células madre hematopoyéticas o células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) a menos que se indique lo contrario y pueden referirse a células o poblaciones identificadas por la presencia del marcador antigénico CD34 (CD34⁺). En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas pueden identificarse por la presencia del marcador antigénico CD34 y la ausencia de marcadores de linaje (lin) y, por tanto, se caracterizan como células CD34⁺/lin⁻.

[00343] Las células madre hematopoyéticas usadas en los métodos descritos en el presente documento pueden obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada de células madre hematopoyéticas y progenitoras y pueden proporcionarse como una población de células madre hematopoyéticas altamente purificadas o como composición que incluye de

aproximadamente un 0.01 % a aproximadamente un 100 % de células madre hematopoyéticas. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas pueden proporcionarse en composiciones, tales como médula ósea no fraccionada (donde las células madre hematopoyéticas comprenden menos de aproximadamente un 1 % de la población de células de médula ósea), sangre del cordón umbilical, sangre placentaria, placenta, sangre fetal, hígado fetal, sangre fetal, bazo, gelatina de Wharton o sangre periférica movilizada.

[00344] Se pueden aislar u obtener fuentes de células madre hematopoyéticas de un órgano del cuerpo que contenga células de origen hematopoyético. Las células aisladas pueden incluir células que se extraen de su entorno original. Por ejemplo, una célula está aislada si se separa de algunos o de todos los componentes que normalmente la acompañan en su estado nativo. Por ejemplo, una "población aislada de células", una "fuente aislada de células" o "células madre hematopoyéticas aisladas" y similares, tal como se usan en el presente documento, se refieren a la separación *in vitro* o *ex vivo* de una o más células de sus ambiente celular natural, y de su asociación con otros componentes del tejido u órgano, es decir, no está asociado significativamente con sustancias *in vivo*.

[00345] Las células madre hematopoyéticas pueden obtenerse o aislarse de médula ósea de adultos, que incluye fémures, cadera, costillas, esternón y otros huesos. Los aspirados de médula ósea que contienen células madre hematopoyéticas pueden obtenerse o aislarse directamente de la cadera usando una aguja y una jeringa. Otras fuentes de células madre hematopoyéticas incluyen sangre de cordón umbilical, sangre placentaria, sangre periférica movilizada, gelatina de Wharton, placenta, sangre fetal, hígado fetal o bazo fetal. En realizaciones particulares, recoger una cantidad suficiente de células madre hematopoyéticas para su uso en aplicaciones terapéuticas puede requerir la movilización de las células madre y progenitoras en el donante.

[00346] La "movilización de células madre hematopoyéticas" se refiere a la liberación de células madre de la médula ósea a la circulación sanguínea periférica para efectuar la leucocitaféresis, antes del trasplante de células madre. Al aumentar el número de células madre recogidas del donante, se puede mejorar significativamente el número de células madre disponibles para aplicaciones terapéuticas. Los factores de crecimiento hematopoyéticos, por ejemplo, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o agentes quimioterapéuticos, se usan a menudo para estimular la movilización. Existen fármacos comerciales de movilización de células madre que pueden usarse en combinación

con G-CSF para movilizar cantidades suficientes de células madre hematopoyéticas y progenitoras para el trasplante en un sujeto. Por ejemplo, pueden administrarse G-CSF y Mozobil (Genzyme Corporation) a un donante para recoger un número suficiente de células hematopoyéticas para el trasplante. Serán evidentes otros métodos de movilización de células hematopoyéticas para los expertos en la materia.

[00347] En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas se obtienen de la sangre del cordón umbilical. La sangre del cordón umbilical puede recogerse según las técnicas conocidas en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 7,147,626 y 7,131,958, incorporadas al presente documento por referencia para dichas metodologías).

[00348] En una realización, las células madre hematopoyéticas pueden obtenerse a partir de fuentes de células madre pluripotentes, por ejemplo, células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y células madre embrionarias (ESC). Tal como se usa en el presente documento, el término "célula madre pluripotente inducida" o "iPSC" se refiere a una célula no pluripotente que ha sido reprogramada a un estado pluripotente. Una vez que las células de un sujeto se han reprogramado a un estado pluripotente, las células pueden programarse a un tipo de célula deseado, tal como una célula madre o progenitora hematopoyética. Tal como se usa en el presente documento, el término "reprogramación" se refiere a un método para aumentar la potencialidad de una célula a un estado menos diferenciado. Tal como se usa en el presente documento, el término "programación" se refiere a un método para disminuir la potencia de una célula o diferenciar la célula a un estado más diferenciado.

[00349] En algunas realizaciones, las células madre hematopoyéticas pueden administrarse o ponerse en contacto *ex vivo* con uno o más inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento para proporcionar una composición terapéutica. En una realización, las composiciones terapéuticas pueden incluir una población de células madre hematopoyéticas tratadas *ex vivo* con uno o más inhibidores de 15-PGDH. En determinadas realizaciones, la composición terapéutica que comprende las células madre hematopoyéticas mejoradas es médula ósea completa, sangre del cordón umbilical o sangre periférica movilizada.

[00350] En realizaciones particulares, la composición terapéutica incluye una población de células, en donde la población de células tiene de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 100 % de células madre hematopoyéticas. La presente divulgación

contempla, en parte, que el uso de composiciones terapéuticas de células madre hematopoyéticas altamente purificadas, por ejemplo, una composición que comprende una población de células en donde las células comprenden aproximadamente un 95 % de células madre hematopoyéticas, puede mejorar la eficacia de las terapias con células madre. Los métodos de trasplantes que se practican actualmente usan típicamente mezclas de células no fraccionadas donde las células madre hematopoyéticas comprenden menos del 1 % de la población celular total.

[00351] En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende una población de células, en donde la población de células comprende menos de aproximadamente un 0.1 %, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, o 30% de células madre hematopoyéticas. En algunas realizaciones, la población de células comprende menos de aproximadamente un 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, o 30% de células madre hematopoyéticas. En otras realizaciones, la población de células es de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %-15 %, aproximadamente el 15 %-20 %, aproximadamente el 20 %-25 %, aproximadamente el 25 %-30 %, aproximadamente el 30 %-35 %, aproximadamente el 35 %-40 %, aproximadamente el 40 %-45 %, aproximadamente el 45 %-50 %, aproximadamente el 60 %-70 %, aproximadamente el 70 %-80 %, aproximadamente el 80 %-90 %, aproximadamente el 90 %-95 % o de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 100 % de células madre hematopoyéticas.

[00352] Las células madre hematopoyéticas en las composiciones terapéuticas de la presente divulgación pueden ser autólogas/autógenas ("propias") o no autólogas ("no propias", por ejemplo, alogénicas, singénicas o xenogénicas) en relación con un sujeto al que va a administrarse la composición terapéutica. "Autólogo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a células del mismo sujeto. "Alogénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a células de la misma especie que difieren genéticamente de la célula en comparación. "Singénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a células de un sujeto diferente que son genéticamente idénticas a la célula en comparación. "Xenogénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a células de una especie diferente a la célula en comparación.

[00353] Las células madre hematopoyéticas para su uso en los métodos de la presente divulgación pueden estar empobrecidas en células hematopoyéticas maduras, tales como linfocitos T, linfocitos B, células NK, células dendríticas, monocitos, granulocitos, células eritroides y sus precursores dedicados del aspirado de médula ósea, sangre del cordón umbilical o sangre periférica movilizada (producto de leucocitaféresis movilizado). Las células maduras comprometidas con el linaje se agotan por inmunocitorreducción, por ejemplo, marcando sustratos sólidos con anticuerpos que se unen a un panel de los llamados antígenos de "linaje": CD2, CD3, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD79, CD56, CD123 y CD235a. Se puede realizar una etapa posterior para purificar adicionalmente la población de células, en la que se usa un sustrato marcado con anticuerpos que se unen al antígeno CD34⁺ para aislar células madre hematopoyéticas primitivas. Se dispone de kits comerciales para purificar células madre y progenitoras de diversas fuentes celulares y, en realizaciones particulares, estos kits son adecuados para su uso con los métodos descritos en el presente documento.

[00354] En una realización, la cantidad de células madre hematopoyéticas en la composición terapéutica es de al menos 0.1×10^5 células, al menos 0.5×10^5 células, al menos 1×10^5 células, al menos 5×10^5 células, al menos 10×10^5 células, al menos 0.5×10^6 células, al menos 0.75×10^6 células, al menos 1×10^6 células, al menos 1.25×10^6 células, al menos 1.5×10^6 células, al menos 1.75×10^6 células, al menos 2×10^6 células, al menos 2.5×10^6 células, al menos 3×10^6 células, al menos 4×10^6 células, al menos 5×10^6 células, al menos 10×10^6 células, al menos 15×10^6 células, al menos 20×10^6 células, al menos 25×10^6 células o al menos 30×10^6 células.

[00355] En una realización, la cantidad de células madre hematopoyéticas en la composición terapéutica es la cantidad de células madre hematopoyéticas en un cordón de sangre parcial o único o es de al menos 0.1×10^5 células/kg de peso corporal, al menos 0.5×10^5 células/kg de peso corporal, al menos 1×10^5 células/kg de peso corporal, al menos 5×10^5 células/kg de peso corporal, al menos 10×10^5 células/kg de peso corporal, al menos 0.5×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 0.75×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 1×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 1.25×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 1.5×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 1.75×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 2×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 2.5×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 3×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 4×10^6 células/kg de peso

corporal, al menos 5×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 10×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 15×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 20×10^6 células/kg de peso corporal, al menos 25×10^6 células/kg de peso corporal o al menos 30×10^6 células/kg de peso corporal.

[00356] Las preparaciones de células madre hematopoyéticas a las que se administra uno o más inhibidores de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas que incluyen células madre hematopoyéticas y uno o más inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para mejorar los trasplantes de células madre hematopoyéticas y en el tratamiento de la isquemia o el tejido dañado por isquemia y para reducir el daño adicional al tejido isquémico y/o reparar el daño al tejido isquémico a través del reclutamiento celular, mejorar la vascularización en el tejido isquémico, mejorar la regeneración del tejido en los sitios de isquemia, disminuir la necrosis o la apoptosis del tejido isquémico y/o aumentar la supervivencia celular en los sitios de isquemia. En realizaciones particulares, las preparaciones de células madre hematopoyéticas tratadas con un inhibidor de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas de inhibidores de 15-PGDH y células madre hematopoyéticas son útiles para sujetos que necesitan reconstitución hematopoyética, tales como sujetos que se han sometido o en los que se ha programado que se sometan a terapia mielosupresora.

[00357] Los sujetos, que pueden tratarse con las preparaciones de células madre hematopoyéticas tratadas con inhibidor de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas de inhibidores de 15-PGDH y células madre hematopoyéticas, pueden incluir sujetos que tienen o han sido diagnosticados con diversos tipos de leucemias, anemias, linfomas, mielomas, trastornos de inmunodeficiencia y tumores sólidos. Un sujeto también incluye un ser humano que es candidato para un trasplante de células madre o un trasplante de médula ósea, tal como durante el transcurso del tratamiento de una enfermedad maligna o un componente de terapia génica. Los sujetos también pueden incluir individuos o animales que donen células madre de médula ósea para trasplante alogénico. En determinadas realizaciones, un sujeto puede haber sido sometido a una terapia de irradiación o quimioterapia mielosupresora o puede haber experimentado una agresión aguda por radiación o química que provoque la mielosupresión. En determinadas realizaciones, un sujeto puede haberse sometido a terapia de irradiación o quimioterapia, como durante varios tratamientos contra el cáncer. Los sujetos típicos incluyen animales que presentan cantidades aberrantes (menores o mayores que en un sujeto

"normal" o "sano") de una o más actividades fisiológicas que pueden modularse mediante un agente o un trasplante de células madre o de médula ósea.

[00358] Los sujetos, que pueden tratarse con preparaciones de células madre hematopoyéticas tratadas con inhibidor de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas de inhibidores de 15-PGDH y células madre hematopoyéticas, también pueden incluir sujetos sometidos a quimioterapia o radioterapia para el cáncer, así como sujetos que padecen (por ejemplo, afectados de) trastornos sanguíneos no malignos, en particular inmunodeficiencias (por ejemplo, SCID, anemia de Fanconi, anemia aplásica grave o hemoglobinopatías congénitas o tesarismosis metabólicas, tales como la enfermedad de Hurler, enfermedad de Hunter, mannosidosis, entre otras) o cáncer, en particular neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia aguda, leucemia crónica (mieloide o linfoide), linfoma (de Hodgkin o no Hodgkin), mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico o cánceres no hematológicos, tales como tumores sólidos (incluido el cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de páncreas).

[00359] Los sujetos también pueden incluir sujetos que padecen anemia aplásica, un trastorno inmunológico (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o lupus), mielodisplasia, talasemia, anemia de células falciformes o síndrome de Wiskott-Aldrich. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno que es el resultado de un efecto secundario no deseado o una complicación de otro tratamiento primario, tal como radioterapia, quimioterapia o tratamiento con un fármaco supresor de la médula ósea, tales como zidovudina, cloranfenicol o gangciclovir. Dichos trastornos incluyen neutropenias, anemias, trombocitopenia y disfunción inmunológica. Otros sujetos pueden tener trastornos causados por una infección (por ejemplo, infección vírica, infección bacteriana o infección fúngica) que causa daño a las células madre o progenitoras de la médula ósea.

[00360] Además, los sujetos que padecen las siguientes afecciones también pueden beneficiarse del tratamiento usando las preparaciones de células madre hematopoyéticas tratadas con inhibidor de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas de inhibidores de 15-PGDH y células madre hematopoyéticas: linfocitopenia, linforrea, linfostasis, eritrocitopenia, trastornos eritrodegenerativos, eritroblastopenia, leucoeritroblastosis; eritroclasia, talasemia, mielodisplasia, mielofibrosis, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombocitopénica inmunitaria (autoinmunitaria) (PTI), PTI inducida por VIH,

mielodisplasia; enfermedad trombocitótica, trombocitosis, neutropenias congénitas (tales como síndrome de Kostmann y síndrome de Schwachman-Diamond), neutropenias asociadas a neoplasias, neutropenia cíclica infantil y del adulto; neutropenia posinfecciosa; síndrome mielodisplásico; neutropenia asociada con quimioterapia y radioterapia; enfermedad granulomatosa crónica; mucopolisacaridosis; anemia de Diamond-Blackfan; anemia de células falciformes; o beta talasemia mayor.

[00361] En otras realizaciones, las preparaciones de células madre hematopoyéticas tratadas con inhibidor de 15-PGDH y/o composiciones terapéuticas o inhibidores de 15-PGDH y células madre hematopoyéticas pueden usarse en una terapia basada en células para tratar el tejido isquémico o tratar o mejorar uno o más síntomas asociados con la isquemia tisular, incluidos, entre otros, deterioro o pérdida de la función de los órganos (incluido, sin limitación, el deterioro o pérdida de la función cerebral, renal o cardíaca), calambres, claudicación, entumecimiento, hormigueo, debilidad, dolor, reducción de la cicatrización de heridas, inflamación, decoloración de la piel y gangrena.

[00362] En una realización, el sujeto presenta al menos un síntoma de un tejido isquémico o un tejido dañado por isquemia. En realizaciones particulares, el sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener un tejido isquémico o un tejido dañado por isquemia, por ejemplo, un sujeto que tiene diabetes, vasculopatía periférica, tromboangitis obliterante, vasculitis, enfermedad cardiovascular, arteriopatía coronaria o insuficiencia cardíaca o enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular.

[00363] Los ejemplos ilustrativos de trastornos genéticos, afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con isquemia o un aumento del riesgo de isquemia en un sujeto o que hacen que el sujeto muestre uno o más síntomas de isquemia, y que por tanto son adecuadas para el tratamiento o alivio usando los métodos descritos en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo, lesión pulmonar aguda (LPA), infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), arteriopatía oclusiva, arterioesclerosis, defecto del cartílago articular, inflamación sistémica aséptica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, fractura ósea, edema cerebral, hipoperfusión cerebral, enfermedad de Buerger, quemaduras, cáncer, enfermedad cardiovascular, daño del cartílago, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente

cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, neuropatía inducida por quimioterapia, infección crónica, isquemia mesentérica crónica, claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, daño del tejido conjuntivo, contusión, arteriopatía coronaria (AC), isquemia crítica de las extremidades (ICE), enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda, herida profunda, cicatrización retrasada de úlceras, cicatrización retrasada de heridas, diabetes (tipo I y tipo II), neuropatía diabética, isquemia inducida por diabetes, coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia embólica cerebral, enfermedad de injerto contra hospedador, telangiectasia hemorrágica hereditaria, vasculopatía isquémica, lesión hiperóxica, hipoxia, inflamación, enteropatía inflamatoria, enfermedad inflamatoria, tendones lesionados, claudicación intermitente, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, vasculopatía isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, laceración, arteriopatía coronaria principal izquierda, isquemia de las extremidades, isquemia de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia de órganos, artrosis, osteoporosis, osteosarcoma, enfermedad de Parkinson, arteriopatía periférica (AP), arteriopatía periférica, isquemia periférica, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, precáncer, edema pulmonar, embolia pulmonar, trastorno de remodelación, isquemia renal, isquemia retiniana, retinopatía, septicemia, úlceras cutáneas, trasplante de vísceras macizas, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, quiste óseo subcondral, trombosis, isquemia cerebral trombótica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA), lesión cerebral traumática, colitis ulcerosa, enfermedad vascular del riñón, afecciones inflamatorias vasculares, síndrome de von Hippel-Lindau, y heridas en tejidos u órganos.

[00364] Otros ejemplos ilustrativos de trastornos genéticos, afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con isquemia o aumentan el riesgo de isquemia en un sujeto o hacen que un sujeto presente uno o más síntomas de isquemia adecuados para tratamiento o alivio usando los métodos de la presente divulgación, incluyen isquemia resultante de una cirugía, quimioterapia, radioterapia o trasplante o injerto de células, tejidos u órganos.

[00365] En diversas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de la isquemia cerebrovascular, la isquemia miocárdica, la isquemia de las extremidades (ICE), isquemia miocárdica (especialmente isquemia

miocárdica crónica), miocardiopatía isquémica, isquemia cerebrovascular, isquemia renal, isquemia pulmonar, isquemia intestinal y similares.

[00366] En diversas realizaciones, la presente divulgación contempla que las composiciones de células terapéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar un tejido isquémico en el que es deseable aumentar el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno, el suministro de glucosa o el suministro de nutrientes al tejido.

[00367] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH se puede administrarse a una preparación de células madre tisulares, tales como células madre neurales, células madre mesenquimales o células madre que pueden generar otros tejidos y/o una preparación de células madre pluripotentes.

[00368] En una realización, las células madre de tejido pueden obtenerse de fuentes de células madre pluripotentes, por ejemplo, iPSC y ESC.

[00369] En algunas realizaciones, las células madre tisulares y/o las células madre pluripotentes pueden administrarse o ponerse en contacto *ex vivo* con uno o más inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento para proporcionar una composición terapéutica. En una realización, las composiciones terapéuticas pueden incluir una población de células madre tisulares tratadas *ex vivo* con uno o más inhibidores de 15-PGDH.

[00370] En realizaciones particulares, la composición terapéutica incluye una población de células, en donde la población de células tiene de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 100 % de células madre tisulares. La presente divulgación contempla, en parte, que el uso de composiciones terapéuticas de células madre tisulares altamente purificadas, por ejemplo, una composición que comprende una población de células en donde las células comprenden aproximadamente el 95 % de células madre tisulares, puede mejorar la eficacia de las terapias con células madre.

[00371] En algunas realizaciones, la composición terapéutica comprende una población de células, en donde la población de células comprende menos de aproximadamente un 0.1 %, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, o 30% de células madre tisulares. En algunas realizaciones, la población de células comprende menos de aproximadamente un 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, o 30% de células madre tisulares. En otras realizaciones, la población de células es de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %-15 %, aproximadamente el 15 %-20 %,

aproximadamente el 20 %-25 %, aproximadamente el 25 %-30 %, aproximadamente el 30 %-35 %, aproximadamente el 35 %-40 %, aproximadamente el 40 %-45 %, aproximadamente el 45 %-50 %, aproximadamente el 60 %-70 %, aproximadamente el 70 %-80 %, aproximadamente el 80 %-90 %, aproximadamente el 90 %-95 % o de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 100 % de células madre tisulares.

[00372] Las células madre tisulares en las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden ser autólogas/autógenas o no autólogas en relación con un sujeto al que va a administrarse la composición terapéutica.

[00373] Las preparaciones de células madre tisulares a las que se administra uno o más inhibidores de 15-PGDH y/o las composiciones terapéuticas que incluyen células madre tisulares y uno o más inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para mejorar los trasplantes de células madre tisulares y en el tratamiento del tejido dañado, y para reducir adicionalmente el tejido dañado y/o potenciar la reparación del tejido dañado mediante el reclutamiento de células madre y/o aumentar la supervivencia celular en los sitios de daño tisular.

[00374] Los trastornos genéticos, las afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con daño tisular y una necesidad de reparación tisular, y que por tanto son adecuadas para el tratamiento o alivio usando los métodos descritos en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo, lesión pulmonar aguda (LPA), infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), arteriopatía oclusiva, arterioesclerosis, defecto del cartílago articular, inflamación sistémica aséptica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad autoinmune, fractura ósea, edema cerebral, hipoperfusión cerebral, enfermedad de Buerger, quemaduras, cáncer, enfermedad cardiovascular, daño del cartílago, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, neuropatía inducida por quimioterapia, infección crónica, isquemia mesentérica crónica, claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, daño del tejido conjuntivo, contusión, arteriopatía coronaria (AC), isquemia crítica de las extremidades (ICE), enfermedad de Crohn, trombosis venosa profunda, herida profunda, cicatrización retrasada de úlceras, cicatrización retrasada de heridas, diabetes (tipo I y tipo II), neuropatía diabética, isquemia inducida por diabetes, coagulación intravascular diseminada (CID), isquemia embólica cerebral, enfermedad de injerto contra hospedador, telangiectasia hemorrágica hereditaria, vasculopatía isquémica, lesión hiperóxica, hipoxia,

inflamación, enteropatía inflamatoria, enfermedad inflamatoria, tendones lesionados, claudicación intermitente, isquemia intestinal, isquemia, enfermedad cerebral isquémica, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica isquémica, placenta isquémica, enfermedad renal isquémica, vasculopatía isquémica, lesión por isquemia-reperfusión, laceración, arteriopatía coronaria principal izquierda, isquemia de las extremidades, isquemia de las extremidades inferiores, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia de órganos, artrosis, osteoporosis, osteosarcoma, enfermedad de Parkinson, arteriopatía periférica (AP), arteriopatía periférica, isquemia periférica, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, precáncer, edema pulmonar, embolia pulmonar, trastorno de remodelación, isquemia renal, isquemia retiniana, retinopatía, septicemia, úlceras cutáneas, trasplante de vísceras macizas, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, quiste óseo subcondral, trombosis, isquemia cerebral trombótica, isquemia tisular, ataque isquémico transitorio (TIA), lesión cerebral traumática, colitis ulcerosa, enfermedad vascular del riñón, afecciones inflamatorias vasculares, síndrome de von Hippel-Lindau, y heridas en tejidos u órganos.

[00375] Otros ejemplos ilustrativos de trastornos genéticos, afecciones sindrómicas, lesiones traumáticas, afecciones crónicas, intervenciones médicas u otras afecciones que causan o están asociadas con daño tisular y una necesidad de reparación tisular adecuada para el tratamiento o alivio usando los métodos de la presente invención, incluyen, isquemia resultante de cirugía, quimioterapia, radioterapia o trasplante o injerto de células, tejidos u órganos.

[00376] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un donante de injerto de médula ósea o a un donante de células madre hematopoyéticas para aumentar la aptitud de un injerto de médula ósea de donante o un injerto de células madre hematopoyéticas de donante.

[00377] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH también puede administrarse a la médula ósea de un sujeto para aumentar las células madre en el sujeto o para aumentar la aptitud de la médula como injerto de donante.

[00378] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mitigar el rechazo del injerto de médula ósea, para mejorar la incorporación del injerto de médula ósea, para mejorar la incorporación de un injerto de células madre hematopoyéticas o un injerto de células madre de sangre de cordón umbilical, para mejorar la incorporación de un injerto de células madre hematopoyéticas o un injerto de células madre

de cordón umbilical y/o para disminuir el número de unidades de sangre de cordón umbilical necesarias para el trasplante en el sujeto. La administración puede ser, por ejemplo, después de tratar al sujeto o la médula ósea del sujeto con radioterapia, quimioterapia o terapia inmunosupresora.

[00379] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un receptor de un trasplante de médula ósea, de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de un trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical, para reducir la administración de otros tratamientos o factores de crecimiento.

[00380] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mejorar la recuperación de neutrófilos después de un trasplante de médula ósea, después de un trasplante de sangre de cordón umbilical, después de un trasplante con células madre hematopoyéticas, después de la quimioterapia convencional, después de la radioterapia y en individuos con neutropenias causadas por enfermedades que incluyen, pero sin limitación, anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, neutropenias de otras enfermedades de la médula ósea, neutropenia inducida por fármacos, neutropenias inmunitarias, neutropenia idiopática y después de infecciones por virus que incluyen, entre otros, VIH, CMV y parvovirus.

[00381] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mejorar la recuperación de plaquetas después de un trasplante de médula ósea, después de un trasplante de sangre de cordón umbilical, después de un trasplante con células madre hematopoyéticas, después de la quimioterapia convencional, después de la radioterapia y en individuos con neutropenias causadas por enfermedades que incluyen, pero sin limitación, anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, trombocitopenias causadas por otras enfermedades de la médula ósea, trombocitopenia inducida por fármacos, trombocitopenia inmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia idiopática y después de infecciones por virus que incluyen, pero sin limitación, VIH, CMV y parvovirus.

[00382] En otras realizaciones más, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mejorar la recuperación de la hemoglobina después de un trasplante de médula ósea, después de un trasplante de sangre de cordón umbilical, después de un trasplante con células madre hematopoyéticas, después de la quimioterapia convencional, después de la radioterapia y en individuos con neutropenias causadas por enfermedades que incluyen, pero sin limitación, anemia aplásica, mielodisplasia, mielofibrosis, anemia causada por otras

enfermedades de la médula ósea, anemia inducida por fármacos, anemias inmunomediadas, anemia por enfermedad crónica, anemia idiopática y después de infecciones por virus que incluyen, pero sin limitación, VIH, CMV y parvovirus.

[00383] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para aumentar el número de células madre de la médula ósea después del trasplante de médula ósea, después del trasplante de sangre del cordón umbilical, después del trasplante con células madre hematopoyéticas, después de la quimioterapia convencional, después de la radioterapia, en individuos con otras enfermedades de la médula ósea, en personas con citopenias después de infecciones víricas y en personas con citopenias.

[00384] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto para mejorar la respuesta a las citocinas administradas a individuos con citopenias que incluyen, pero sin limitación, neutropenia, trombocitopenia, linfocitopenia y anemia. Las citocinas cuyas respuestas pueden mejorarse mediante los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, SCF, y TPO-RA (agonista del receptor de trombopoyetina).

[00385] En realizaciones adicionales, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto o a un injerto de tejido de un sujeto para mitigar el rechazo del injerto, para mejorar la incorporación del injerto, para mejorar la incorporación del injerto después de tratar al sujeto o la médula ósea del sujeto con radioterapia, quimioterapia o terapia inmunosupresora, para conferir resistencia a los efectos tóxicos o letales de la exposición a la radiación, conferir resistencia al efecto tóxico de Cytoxan, al efecto tóxico de la fludarabina, al efecto tóxico de la quimioterapia o al efecto tóxico de la terapia inmunosupresora, para reducir la infección y/o para reducir la toxicidad pulmonar por radiación.

[00386] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un receptor de un trasplante de células madre tisulares, incluido, pero sin limitación, un trasplante con células madre hematopoyéticas, células madre neurales, células madre mesenquimales o células madre para otros tejidos, para acelerar la regeneración y reparación del tejido después del trasplante.

[00387] En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el propósito de aumentar los neutrófilos.

[00388] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede combinarse con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar los neutrófilos.

[00389] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00390] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00391] En algunas realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con un segundo agente, incluido Plerixafor, con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica.

[00392] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00393] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00394] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con un segundo agente, incluido Plerixafor, con el fin de aumentar el número y/o movilizar las células madre hematopoyéticas de sangre periférica para su uso en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

[00395] En otras realizaciones más, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con G-CSF con el fin de aumentar el número de células madre hematopoyéticas en la sangre o la médula ósea.

[00396] En otras realizaciones, la administración de un inhibidor de 15-PGDH puede ser en combinación con una citocina hematopoyética con el fin de aumentar el número de células madre hematopoyéticas en la sangre o la médula ósea.

[00397] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar y/o prevenir la fibrosis y diversas enfermedades, trastornos o afecciones fibróticas, y disminuir los síntomas fibróticos, tales como la deposición de colágeno, la expresión de citocinas inflamatorias y la infiltración de células inflamatorias.

[00398] En algunas realizaciones, un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección fibrótica incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad de efecto terapéutico de un inhibidor de 15-PGDH de modo que al menos un síntoma o característica de una enfermedad, trastorno o afección fibrótica, u otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionados, se reduzca en intensidad, gravedad o frecuencia o tenga un inicio tardío.

[00399] Tal como se usa en el presente documento, el término enfermedades, trastornos o afecciones "fibróticas" incluyen enfermedades, trastornos o afecciones caracterizados, en su totalidad o en parte, por la producción excesiva de material fibroso, incluida la producción excesiva de material fibrótico dentro de la matriz extracelular o el reemplazo de elementos de tejido normal a causa de la acumulación anormal, no funcional y/o excesiva de componentes asociados con la matriz. Las enfermedades, trastornos o afecciones fibróticas, pueden una incluir presentación aguda y crónica, clínica o subclínica, en la que sea evidente la biología o patología fibrogénica asociada.

[00400] Los ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones fibróticas incluyen esclerosis sistémica, fibroesclerosis multifocal, fibrosis sistémica nefrogénica, esclerodermia (incluida la morfea, morfea generalizada o esclerodermia lineal), enfermedad de injerto contra hospedador, fibrosis renal (incluida la esclerosis glomerular, fibrosis tubulointersticial renal, enfermedad renal progresiva o nefropatía diabética), fibrosis cardíaca (por ejemplo, fibrosis miocárdica), fibrosis pulmonar (por ejemplo, glomeruloesclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, silicosis, asbestosis, enfermedad pulmonar, enfermedad pulmonar fibrótica intersticial y fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia/radiación), fibrosis oral, fibrosis endomiocárdica, fibrosis deltoidea, pancreatitis, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, fascitis nodular, fascitis eosinofílica, síndrome de fibrosis general caracterizado por reemplazo del tejido muscular normal por tejido fibroso en diversos grados, fibrosis retroperitoneal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; mielofibrosis (fibrosis de la médula ósea), ergotismo inducido por fármacos, glioblastoma en el síndrome de Li-Fraumeni, glioblastoma esporádico, leucemia mieloide, leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo, cáncer ginecológico, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hansen, colitis collagenosa, fibrosis aguda, fibrosis de órganos específicos y similares.

[00401] Los trastornos fibróticos específicos de órganos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis quística, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis hepática, fibrosis renal, ENA y similares. Muchas enfermedades, trastornos o afecciones fibróticos tienen un depósito desordenado y/o exagerado de matriz extracelular en los tejidos afectados. La fibrosis puede estar asociada con inflamación, producirse como un síntoma de una enfermedad subyacente y/o estar provocada por un procedimiento quirúrgico o el proceso de curación de heridas. La fibrosis no controlada puede dar como resultado la destrucción de la arquitectura del órgano o tejido subyacente, comúnmente conocida como cicatrización.

[00402] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis de los mineros del carbón, neumoconiosis por carbón, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por inhalación de gases, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores nocivos, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos o hipertensión pulmonar y combinaciones de los mismos.

[00403] La fibrosis pulmonar se caracteriza por la formación progresiva de cicatrices en el tejido pulmonar acompañada de proliferación de fibroblastos, acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular y una estructura alveolar anormal. El tejido rígido y engrosado dificulta que los pulmones funcionen correctamente, lo que provoca problemas respiratorios, como disnea, que en última instancia pueden ser letales. La fibrosis pulmonar puede estar causada por una lesión pulmonar aguda, infección vírica, exposición a toxinas, radiación, enfermedad crónica, medicamentos o puede ser idiopática (es decir, una causa subyacente no descubierta).

[00404] Los hallazgos clásicos en la fibrosis pulmonar idiopática muestran cicatrización periférica difusa de los pulmones con pequeñas burbujas (conocidas como bullas) adyacentes al revestimiento externo de la superficie del pulmón, a menudo en la base de los pulmones. La fibrosis pulmonar idiopática a menudo tiene una progresión lenta e implacable. Al principio, los pacientes suelen referir una tos seca inexplicable. A continuación, aparece la

dificultad respiratoria (disnea) y empeora con el tiempo a causa de una reducción progresiva de la actividad. Con el tiempo, la disnea se vuelve incapacitante, y limita cualquier actividad e incluso cuando se está sentado. En casos más raros, la fibrosis puede progresar rápidamente y la disnea y la discapacidad aparecen en semanas o meses después del inicio de la enfermedad. Esta forma de fibrosis pulmonar se ha denominado síndrome de Hamman-Rich.

[00405] La hipertensión pulmonar se caracteriza por un aumento de la presión arterial de la vasculatura pulmonar, incluida la arteria pulmonar, la vena pulmonar y/o los capilares pulmonares. Una presión anormalmente alta sobrecarga el ventrículo derecho del corazón y hace que se expanda. Con el tiempo, el ventrículo derecho puede debilitarse y perder su capacidad para bombear suficiente sangre a los pulmones, lo que causa el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La hipertensión pulmonar puede producirse como resultado de otras afecciones, tales como la enfermedad hepática crónica y la cirrosis hepática; trastornos reumáticos como la esclerodermia o el lupus eritematoso sistémico (lupus); y afecciones pulmonares que incluyen tumores, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar puede provocar un estrechamiento de la vasculatura pulmonar que desemboca en hipertensión pulmonar.

[00406] La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar común que a menudo se asocia con bronquitis crónica o enfisema. Los síntomas a menudo pueden incluir tos, acumulación de moco, fatiga, sibilancias e infección respiratoria.

[00407] La bronquitis crónica y el enfisema son enfermedades de los pulmones en las que se estrechan las vías respiratorias. Esto provoca una limitación del flujo de aire hacia los pulmones y provoca dificultad respiratoria (disnea). En la práctica clínica, la EPOC se define por su flujo de aire característicamente bajo en las pruebas de función pulmonar.

[00408] El daño pulmonar y la inflamación en las vías respiratorias grandes desemboca en bronquitis crónica. En las vías respiratorias del pulmón, el sello distintivo de la bronquitis crónica es un mayor número (hiperplasia) y un mayor tamaño (hipertrofia) de las células caliciformes y las glándulas mucosas de las vías respiratorias. Como resultado, hay más moco de lo habitual en las vías respiratorias, lo que contribuye al estrechamiento de las vías respiratorias y provoca tos con esputo. Microscópicamente hay infiltración de las paredes de las vías respiratorias con células inflamatorias. La inflamación va seguida de cicatrices y remodelación que engrosan las paredes y también resulta en el estrechamiento de las vías respiratorias. A medida que avanza la bronquitis crónica, se produce metaplasia escamosa (un

cambio anormal en el tejido que recubre el interior de las vías respiratorias) y fibrosis (más engrosamiento y cicatrización de la pared de las vías respiratorias). La consecuencia de estos cambios es una limitación del flujo de aire y dificultad respiratoria.

[00409] El asma es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias. El asma provoca periodos recurrentes de respiración sibilante, opresión en el pecho, dificultad respiratoria y tos. La hinchazón y la sobreproducción de moco pueden provocar un mayor estrechamiento de las vías respiratorias y un empeoramiento de los síntomas. Existen indicios de que puede producirse una mayor degradación de la matriz en el asma, y esto puede contribuir a cambios mecánicos en las vías respiratorias en el asma (Roberts et al (1995) Chest 107: 111 S-117S, incorporado al presente documento por referencia en su totalidad). El tratamiento de la degradación de la matriz extracelular puede mejorar los síntomas del asma.

[00410] La fibrosis quística es una enfermedad genética multisistémica recesiva caracterizada por un transporte anormal de cloro y sodio a través del epitelio, que provoca secreciones espesas y viscosas en los pulmones, el páncreas, el hígado, el intestino y el aparato reproductor. La fibrosis quística está causada por una mutación en el gen de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La enfermedad pulmonar es el resultado de la obstrucción de las vías respiratorias debido a la acumulación de moco, la disminución del aclaramiento mucociliar y la inflamación resultante, que puede provocar lesiones fibróticas y cambios estructurales en los pulmones. El daño pulmonar fibrótico progresa con el tiempo y provoca que algunos pacientes con fibrosis quística necesiten un trasplante de pulmón.

[00411] Los síntomas comunes de los sujetos que padecen fibrosis quística incluyen, pero sin limitación, acumulación de moco espeso, abundante producción de flema, infecciones frecuentes del pecho, tos frecuente, disnea frecuente, inflamación, disminución de la capacidad para hacer ejercicio, infecciones oportunistas del pulmón y sinusitis (incluidas, pero sin limitación, por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium* y *Pseudomonas aeruginosa*), neumonía, tuberculosis, bronquiectasia, hemoptisis, hipertensión pulmonar (y la consiguiente insuficiencia cardíaca), hipoxia, insuficiencia respiratoria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, mucosidad en los senos paranasales, infección de los senos nasales, dolor facial, fiebre, rinorrea excesiva, desarrollo de pólipos nasales, complicaciones cardiorrespiratorias, diabetes relacionada con la FQ, prolapso rectal,

pancreatitis, malabsorción, obstrucción intestinal, insuficiencia pancreática exocrina, obstrucción de las vías biliares y cirrosis hepática.

[00412] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones fibróticas causados por la formación de adherencias posquirúrgicas. La formación de adherencias posquirúrgicas es una complicación habitual de la cirugía. La formación de adherencias por daño mecánico, isquemia e infecciones puede aumentar la morbilidad y la mortalidad después de la cirugía. Aunque los procedimientos quirúrgicos refinados pueden reducir la magnitud de la formación de adherencias, las adherencias rara vez se extirpan quirúrgicamente y se necesita una terapia complementaria eficaz. La reducción de la fibrosis asociada con este proceso podría reducir el dolor, la obstrucción y otras complicaciones de la cirugía y promover la curación y la recuperación.

[00413] Las heridas (por ejemplo, laceraciones, aberturas) en el tejido de mamíferos dan como resultado la rotura y coagulación del tejido de la microvasculatura en la cara de la herida. La reparación de dicho tejido representa una respuesta celular ordenada y controlada a la lesión. Las heridas de los tejidos blandos, independientemente del tamaño, se curan de manera similar. El crecimiento y la reparación de tejidos son sistemas biológicos en donde la proliferación celular y la angiogénesis se producen en presencia de un gradiente de oxígeno. Los cambios secuenciales morfológicos y estructurales que se producen durante la reparación de tejidos se han caracterizado en detalle y en algunos casos se han cuantificado (véase, por ejemplo, Hunt, T. K., et al., "Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing", en *The Surgical Wound*, págs. 1-18, ed. F. Dineen & G. Hildrick-Smith (Lea & Febiger, Philadelphia: 1981)). La morfología celular consta de tres zonas distintas. El espacio avascular central de la herida es deficiente en oxígeno, acidótico e hipercápnico y tiene niveles elevados de lactato. Adyacente al espacio de la herida hay una zona de gradiente de anemia local (isquemia) que está poblada por fibroblastos en división. Detrás de la zona principal hay un área de síntesis activa de colágeno caracterizada por fibroblastos maduros y numerosos capilares recién formados (es decir, neovascularización). Las Patentes de los Estados Unidos 5,015,629 y 7,022,675 (cada incorporada al presente documento por referencia) divulgan métodos y composiciones para aumentar la velocidad de reparación de heridas.

[00414] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para reducir o prevenir la formación de cicatrices en un sujeto administrándolos a un sujeto que necesita tratamiento. La formación de cicatrices es una parte natural del proceso de curación. La síntesis y deposición desordenada de colágeno en una herida pueden dar como resultado una formación de cicatriz excesiva, gruesa o elevada. En general, cuanto más grande es la herida, más tiempo tarda en curarse y mayor es la posibilidad de una cicatriz problemática.

[00415] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para reducir o prevenir la formación de cicatrices en la piel o la esclerodermia. Existen varios tipos de cicatrices en la piel. Las cicatrices hipertróficas son áreas elevadas de color rojo rosado ubicadas dentro de los bordes de la lesión original. A menudo se describen como pruriginosas. En algunos casos, las cicatrices hipertróficas se encogen y desaparecen por sí solas. Los queloides son áreas elevadas de color rojo oscuro que tienden a cubrir mucho más área que la de la lesión original. Incluso cuando se extirpan quirúrgicamente, los queloides tienden a reaparecer. Las cicatrices atróficas son depresiones de la piel, como las que a veces se forman a causa del acné extenso. Están causadas por inflamación que destruye el colágeno durante el proceso de reconstrucción, dejando una zona de hendidura.

[00416] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la esclerosis sistémica. La esclerosis sistémica es una enfermedad sistémica del tejido conjuntivo caracterizada por alteraciones de la microvasculatura, alteraciones del sistema inmunológico y por deposición masiva de colágeno y otras sustancias de la matriz en el tejido conjuntivo. La esclerosis sistémica es un trastorno generalizado clínicamente heterogéneo que afecta al tejido conjuntivo de la piel y órganos internos, tales como el tubo digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones. La reducción de la fibrosis resultante de la esclerosis sistémica puede mejorar los síntomas y/o prevenir más complicaciones en los tejidos afectados.

[00417] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis hepática. La fibrosis hepática puede resultar de una enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática inducida por virus, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, cirrosis biliar primaria, hepatopatía alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica (ENA), cirrosis asociada con ENA, obesidad, desnutrición proteica, arteriopatía coronaria, hepatitis

autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de α -1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción a fármacos y exposición a toxinas.

[00418] La esteatohepatitis no alcohólica (ENA) es una enfermedad hepática común. Se parece a la hepatopatía alcohólica, pero se presenta en personas que beben poco o nada de alcohol. La característica principal de la ENA es esteatosis hepática, junto con la inflamación y el daño. Sin embargo, la ENA puede ser grave y provocar cirrosis, en la que el hígado queda dañado y con cicatrices de forma permanente y deja de poder funcionar correctamente.

[00419] En general, la ENA es una enfermedad silenciosa con pocos o ningún síntoma. En general, los pacientes se sienten bien en las primeras etapas y solo comienzan a tener síntomas, tales como fatiga, pérdida de peso y debilidad, una vez que la enfermedad está más avanzada o se desarrolla la cirrosis. La progresión de ENA puede llevar años, incluso décadas. El proceso puede detenerse y, en algunos casos, incluso puede comenzar a revertirse por sí solo sin una terapia específica. En otros casos, la ENA puede empeorar lentamente, provocando cicatrices o fibrosis que aparecen y se acumulan en el hígado. A medida que la fibrosis empeora, se desarrolla cirrosis en la que el hígado se queda gravemente cicatrizado, endurecido e incapaz de funcionar normalmente. No todas las personas con ENA desarrollan cirrosis, pero una vez que hay cicatrices graves o cirrosis, hay pocos tratamientos que puedan detener la progresión. Una persona con cirrosis experimenta retención de líquidos, atrofia muscular, hemorragia intestinal e insuficiencia hepática. El trasplante de hígado es el único tratamiento para la cirrosis avanzada con insuficiencia hepática y el trasplante se realiza cada vez más en personas con ENA. La ENA está clasificada como una de las principales causas de cirrosis en los Estados Unidos, por detrás de la hepatitis C y la hepatopatía alcohólica.

[00420] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse para tratar o prevenir la fibrosis renal. La fibrosis renal puede ser el resultado de la diálisis posterior a una insuficiencia renal, la colocación de catéter, una nefropatía, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, enfermedad renal o insuficiencia renal terminal.

[00421] La fibrosis renal es el resultado de una formación excesiva de tejido conjuntivo fibroso en el riñón. La fibrosis renal causa morbilidad y mortalidad significativas y produce la necesidad de diálisis o trasplante de riñón. La fibrosis puede producirse en el componente filtrante o reabsorbente de la nefrona, la unidad funcional del riñón. Varios factores pueden contribuir a la formación de cicatrices renales, en particular los trastornos fisiológicos

implicados en la autorregulación de la filtración glomerular. Esto a su vez provoca el reemplazo de estructuras normales por matriz extracelular acumulada. Un espectro de cambios en la fisiología de las células individuales da lugar a la producción de numerosos fibrógenos peptídicos y no peptídicos que estimulan alteraciones en el equilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular que favorecen la formación de cicatrices.

[00422] En algunas realizaciones, los síntomas de la fibrosis de un órgano tisular pueden comprender inflamación. En estas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de 15-PGDH administrado al sujeto que lo necesita puede ser una cantidad eficaz para disminuir o reducir el número de células inflamatorias en el tejido u órgano. Se puede obtener una muestra relevante del sujeto para determinar la disminución o reducción en el número de células inflamatorias. En una realización no limitante, el efecto beneficioso puede evaluarse demostrando una reducción en el número de neutrófilos en el líquido del LBA del sujeto con fibrosis quística. El reclutamiento excesivo de neutrófilos en las vías respiratorias de los pacientes con FQ es un factor pronóstico significativo de la gravedad de la enfermedad pulmonar en la FQ y, por tanto, es una diana terapéutica importante. Los métodos para medir dichos recuentos de células se conocen bien en la técnica, incluidas, pero sin limitación, técnicas de FACS. En algunas realizaciones, el método puede comprender reducir el número de neutrófilos en el líquido del LBA del sujeto en comparación con el control. Puede usarse cualquier control adecuado para la comparación, tal como sujetos con fibrosis quística que no hayan sido tratados con inhibidores de 15-PGDH. En algunas realizaciones, una disminución en el número de células inflamatorias, tal como el número de neutrófilos, proporciona un beneficio clínico al sujeto. En diversas realizaciones, la reducción en el número de células inflamatorias es de al menos el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 50 % o más en comparación con el control.

[00423] En otra realización, el efecto beneficioso de los inhibidores de 15-PGDH puede evaluarse mediante una reducción en uno o más biomarcadores inflamatorios en una muestra relevante del sujeto. En diversas realizaciones limitantes, el biomarcador inflamatorio puede comprender o consistir en una o más citocinas o citocinas inflamatorias asociadas con la fibrosis. Dichas citocinas pueden incluir, por ejemplo, IL1 β , MIP2 (por ejemplo, CCL3 o CCL4), IFN δ , TGF β , TNF α , IL-6, MCP-1, IL2 e IL-10 en líquido del LBA. Los métodos para medir la cantidad de dichos biomarcadores se conocen bien en la técnica, entre los que se incluyen, pero sin limitación, los ELISA. Por tanto, en esta realización, los métodos

pueden comprender además la reducción de una cantidad de uno o más biomarcadores inflamatorios en una muestra del sujeto en comparación con el control.

[00424] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden usarse en un método para disminuir o reducir la secreción de colágeno o la deposición de colágeno en un tejido u órgano, tal como el pulmón, el hígado, la piel o el corazón de un sujeto. El método puede incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de 15-PGDH al sujeto que lo necesita. El sujeto puede tener o estar en riesgo de una secreción excesiva de colágeno o deposición de colágeno en el tejido u órgano, tal como el riñón, el pulmón, el hígado, los intestinos, el colon, la piel o el corazón. En general, la secreción excesiva de colágeno o la deposición de colágeno en un órgano es el resultado de una lesión o una agresión. Dichas lesiones y agresiones son específicas de un órgano. Los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse durante un período de tiempo suficiente para disminuir o reducir el nivel de deposición de colágeno en el tejido u órgano, total o parcialmente. Un período de tiempo suficiente puede ser durante una semana, o entre 1 semana y 1 mes, o entre 1 y 2 meses, o 2 meses o más. Para una afección crónica, los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse ventajosamente durante un período de por vida.

[00425] Los inhibidores de 15-PGDH usados para tratar la enfermedad, trastorno o afección fibrótico y/o reducir la deposición de colágeno pueden identificarse mediante ensayos en los que se aplican supuestos compuestos inhibidores a células que expresan 15-PGDH y luego se determinan los efectos funcionales sobre la actividad de 15-PGDH. Las muestras o ensayos que comprenden 15-PGDH que se tratan con un inhibidor potencial se comparan con muestras de control sin el inhibidor para examinar el alcance del efecto. A las muestras de control (no tratadas con moduladores) se les asigna un valor de actividad relativa de 15-PGDH del 100 %. La inhibición de 15-PGDH se logra cuando el valor de actividad de 15-PGDH con respecto al control es de aproximadamente el 80 %, opcionalmente el 50 % o el 25 %, el 10 %, el 5 % o el 1 %. Adicionalmente, en un organismo modelo, la señalización de PGE₂ estimula la regeneración del hígado y aumenta la supervivencia después de la exposición a agentes hepatotóxicos, tales como el paracetamol. Por tanto, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para aumentar la regeneración del hígado después de la resección hepática, en otros entornos que incluyen después de una cirugía hepática, después de una donación de hígado vivo o

después de recibir un trasplante de hígado o para aumentar la regeneración del hígado y aumentar la supervivencia después de la exposición a agentes hepatotóxicos, que incluyen, entre otros, paracetamol y compuestos similares.

[00426] También se han usado análogos de PGE1 en el tratamiento de la disfunción eréctil. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse solos o en combinación con una prostaglandina para el tratamiento de la disfunción eréctil.

[00427] Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren al uso de los inhibidores de 15-PGDH en combinación con corticoesteroides para tratar la inflamación y/o reducir la actividad aberrante del sistema inmunitario en un sujeto que lo necesita. Se ha observado que los corticoesteroides administrados a un sujeto pueden inducir la expresión de 15-PGDH en el tejido del sujeto. Se ha observado que la administración de un inhibidor de 15-PGDH en combinación con un corticoesteroide potencia los efectos antiinflamatorios y/o inmunosupresores del corticoesteroide, a la vez que atenúa los efectos adversos y/o citotóxicos inducidos por los corticoesteroides. El tratamiento de trastornos inflamatorios y/o inmunitarios mediante la administración de inhibidores de 15-PGDH en combinación con corticoesteroides puede aumentar la eficacia terapéutica y puede permitir que los corticoesteroides se administren, en algunos casos, en dosis más bajas para lograr efectos similares, y en otros casos, a dosis más altas y durante periodos de tiempo prolongados con efectos adversos o citotóxicos atenuados y/o reducidos. Las realizaciones adicionales en el presente documento se refieren al uso de inhibidores de 15-PGDH en combinación con inhibidores de TNF alfa para tratar la inflamación y/o reducir la actividad aberrante del sistema inmunitario en un sujeto que lo necesita.

[00428] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse en combinación con corticoesteroides y/o inhibidores de TNF para tratar trastornos intestinales, gastrointestinales o del intestino. Los trastornos intestinales, gastrointestinales o del intestino pueden incluir úlcera oral, enfermedad gingival, gastritis, colitis, colitis ulcerosa, úlceras gástricas, enteropatía inflamatoria y enfermedad de Crohn. Tal como se describe a continuación, se ha observado que los inhibidores de la actividad deshidrogenasa de cadena corta, tales como los inhibidores de 15-PGDH, pueden administrarse a un sujeto que lo necesita, solos o en combinación con corticoesteroides para tratar trastornos intestinales,

gastrointestinales o del intestino, tales como úlceras orales, enfermedad gingival, gastritis, colitis, colitis ulcerosa, úlceras gástricas, enteropatía inflamatoria y enfermedad de Crohn.

[00429] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden usarse en una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de lesiones o enfermedades orales, intestinales y/o gastrointestinales o enteropatía inflamatoria (EI), tales como enfermedad de Crohn, úlceras orales, enfermedad gingival, gastritis, colitis, colitis ulcerosa y úlceras gástricas. La gastritis y la úlcera gástrica, representantes de las enfermedades gastrointestinales, se definen como las afecciones donde se digiere la membrana mucosa gastrointestinal por la acción el ácido gástrico, formándose una úlcera. En general, en las paredes del estómago que consisten en mucosa, submucosa, capa muscular y serosa, la úlcera gástrica daña incluso la submucosa y la capa muscular, mientras que la gastritis daña solo la mucosa. Aunque las tasas de morbilidad de la gastritis y la úlcera gástrica son relativamente altas, las causas de las mismas aún no se han aclarado. Hasta ahora se sabe que están provocadas por un desequilibrio entre factores agresivos y factores defensivos, es decir, el aumento de factores agresivos, tales como el aumento de la secreción de ácido gástrico o pepsina, o la disminución de factores defensivos, tales como el déficit estructural o morfológico de la membrana mucosa gástrica, la disminución de la secreción de moco e iones bicarbonato, la disminución de la producción de prostaglandinas o similares.

[00430] Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para la gastritis y la úlcera gástrica comprenden diversos fármacos para fortalecer los factores defensivos, tales como un antiácido, que no afecta a la secreción de ácido gástrico pero neutraliza el ácido gástrico ya producido, un inhibidor de la secreción de ácido gástrico, un promotor de la secreción de prostaglandinas y un agente de recubrimiento para las paredes del estómago. Especialmente, se sabe que las prostaglandinas son esenciales para mantener el mecanismo de protección y defensa de la membrana mucosa gástrica (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)). En vista de lo anterior, dado que los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento muestran una actividad supresora o inhibidora frente a 15-PGDH, que degrada las prostaglandinas que protegen la membrana mucosa gástrica, pueden ser eficaces para la prevención o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, entre otras, la gastritis y la úlcera gástrica.

[00431] Además, los corticoesteroides y los antagonistas del TNF alfa se usan en ambos casos en el tratamiento la colitis ulcerosa y de pacientes con EI. En modelos de ratón, los

inhibidores de 15-PGDH aceleran la curación de la colitis ulcerosa. Se ha observado que la administración de corticoesteroides a ratones eleva los niveles de 15-PGDH en el colon, un efecto que debería reducir la eficacia terapéutica de los corticoesteroides en el tratamiento de la colitis. Esto sugiere que la combinación de un corticoesteroide con un inhibidor de 15-PGDH debería ser más eficaz en el tratamiento de la colitis (y la EI) que el uso de cualquiera de los agentes de manera individual.

[00432] De manera similar, los presentes inventores han demostrado que el TNF-alfa suprime la expresión de 15-PGDH en el colon. Esto sugiere que los antagonistas de TNF-alfa aumentarán la expresión de 15-PGDH en el colon, un efecto que debería reducir la eficacia terapéutica de los corticoesteroides en el tratamiento de la colitis. Esto sugiere que la combinación de un antagonista de TNF-alfa, por ejemplo, el anticuerpo quimérico REMICADE (infliximab), con un inhibidor de 15-PGDH debería ser más eficaz en el tratamiento de la colitis (y la EI) que el uso de cualquiera de los agentes de manera individual.

[00433] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH y corticoesteroides o inhibidores de 15-PGDH e inhibidores de TNF pueden proporcionarse en una composición o formulación tópica que se usa para tratar la inflamación y/o la actividad aberrante del sistema inmunitario asociada con afecciones médicas, tales como dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis eccematosa, dermatitis numular, dermatitis de contacto irritante, dermatitis de contacto alérgica (tales como exposición a hiedra venenosa, exposición a roble venenoso y exposición a zumaque venenoso), dermatitis seborreica, dermatitis por estasis y otras dermatosis sensibles a los esteroides.

[00434] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH y corticoesteroides o inhibidores de 15-PGDH e inhibidores de TNF proporcionados en una composición tópica pueden usarse para tratar, por ejemplo, acné vulgar, alopecia, alopecia areata, vitíligo, eccema, eccema xerótico, queratosis pilar, liquen plano, liquen escleroso, liquen estriado, liquen simple crónico, prurigo nodular, lupus eritematoso discoide, infiltrado linfocitario de Jessner/Kanof, linfocitoma cutáneo, piodermia gangrenosa, prurito anal, sarcoidosis, condrodermatitis nodular del hélix y otros trastornos inflamatorios.

[00435] Las afecciones médicas tratadas con inhibidores de 15-PGDH y corticoesteroides o

los inhibidores de 15-PGDH e inhibidores de TNF también pueden incluir, por ejemplo, queloides, cicatrices hipertróficas, mixedema pretibial y otros trastornos dermatológicos infiltrativos. Las afecciones médicas adicionales incluyen, por ejemplo, granuloma anular, necrobiosis lipoídica diabética, sarcoidosis y otros granulomas no infecciosos.

[00436] En otras realizaciones más, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con corticoesteroides o inhibidores de TNF para la cicatrización de heridas, regeneración de tejidos y/o reparación de tejidos. Entre las diversas prostaglandinas, se sabe que PGE₂ sirve como mediador de la cicatrización de heridas. Por tanto, a los sujetos que están recibiendo esteroides, incluidos los que cicatrizan las heridas tras someterse a una cirugía, se les puede administrar un inhibidor de 15-PGDH para potenciar la PGE₂ y promover la curación de las heridas.

[00437] Adicionalmente, se ha demostrado que el aumento de los niveles de prostaglandinas estimula la señalización a través de la vía de señalización de Wnt a través del aumento de la actividad transcripcional mediada por beta-catenina. Se sabe que la señalización de Wnt es una ruta clave empleada por las células madre tisulares. Por tanto, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para aumentar el número de células madre tisulares con fines que incluirían promover la regeneración o reparación tisular en sujetos que reciben tratamiento con corticoesteroides. Además, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden utilizarse para promover la regeneración de tejidos o la reparación de órganos adicionales que pueden incluir, pero sin limitación, cerebro, ojo, córnea, retina, pulmón, corazón, estómago, intestino delgado, páncreas, células beta pancreáticas, riñón, hueso, cartílago y nervio periférico.

[00438] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede usarse como un sensibilizador a los glucocorticoides para tratar la insensibilidad a los glucocorticoides, restaurar la sensibilidad a los corticoesteroides, mejorar la sensibilidad a los glucocorticoides y/o revertir la insensibilidad a los glucocorticoides en un sujeto que experimenta dependencia de corticoesteroides o resistencia a los corticoides o falta de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides. Los efectos terapéuticos de los inhibidores de 15-PGDH cuando se usan como sensibilizador a los glucocorticoides incluyen, pero sin limitación, ahorro de esteroides en pacientes dependientes de corticoesteroides, mejor capacidad de respuesta o tolerancia a los corticoesteroides, lograr eficacia mediante el uso de una dosis más baja de corticoesteroides, prevenir en individuos en riesgo el desarrollo de respuestas refractarias o

resistencia o exacerbaciones en respuesta a exposiciones a antígenos, infecciones, ejercicio o irritantes, lograr funciones inmunitarias óptimas, respuestas más fáciles para el sujeto o paciente cuando la administración de esteroides se reduce o retira o después de la administración prolongada de corticoesteroides, disminución de los riesgos de desarrollar acontecimientos adversos relacionados con los corticoesteroides, tales como infecciones oportunistas, osteopenia, fractura patológica, diabetes, cataratas y combinaciones de los mismos.

[00439] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH puede administrarse a un sujeto en combinación con el corticoesteroide para tratar insensibilidad a los glucocorticoides, restaurar la sensibilidad a los corticoesteroides, mejorar la sensibilidad a los glucocorticoides, y/o revertir la insensibilidad a los glucocorticoides en un sujeto que experimenta dependencia de corticoesteroides o resistencia a los corticoides o falta de respuesta o intolerancia a los corticoesteroides. Las afecciones relacionadas con la insensibilidad a los glucocorticoides pueden incluir una variedad de trastornos/enfermedades inmunoinflamatorios tratados con esteroides cuando la terapia no logra el control de la enfermedad o no es eficaz o es intolerante o es dependiente de los corticoesteroides y combinaciones de los mismos.

[00440] En otras realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH y el corticoesteroide o el inhibidor de 15-PGDH y el inhibidor de TNF pueden administrarse a un sujeto que presenta una o más enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la insensibilidad a los glucocorticoides, seleccionados entre el grupo que consiste en asma resistente a glucocorticoides, artritis reumatoide refractaria, enteropatía inflamatoria refractaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística, colitis ulcerosa refractaria, niños con enfermedad de Crohn grave, asma refractaria a corticoesteroides, neumonía intersticial descamativa refractaria a corticoesteroides, miopatías inflamatorias refractarias, miastenia grave refractaria, pénfigo vulgar refractario, pacientes con AR refractaria al metotrexato, síndrome nefrótico refractario, esclerosis múltiple refractaria, enfermedad similar al esprúe refractaria, sarcoidosis resistente a los esteroides, lesiones mucosas refractarias del pénfigo vulgar, síndrome de Schnitzler refractario, dermatitis resistente de cabeza y cuello, dermatitis atópica refractaria grave, púrpura trombocitopénica idiopática refractaria, miositis orbitaria refractaria, linfomas refractarios o recurrentes, pacientes críticos con septicemia o síndrome

de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia suprarrenal relativa, rosácea, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, síndrome de la persona rígida, lupus eritematoso sistémico dependiente de corticoesteroides, esclerosis múltiple dependiente de corticoesteroides, asma sintomática dependiente de corticoesteroides, síndrome de Sjögren primario, vasculitis sistémica, polimiositis, trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades hiperproliferativas, lupus, artrosis, rinosinusitis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, rinitis alérgica, urticaria, angioedema hereditario, tendinitis, bursitis, hepatitis activa crónica autoinmune, cirrosis, rechazo de trasplante, psoriasis, dermatitis, neoplasias, leucemia, mieloma, linfomas, insuficiencia suprarrenal aguda, fiebre reumática, enfermedad granulomatosa, proliferación/apoptosis inmunitaria, supresión y regulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS), hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocinas de Th1/Th2, enfermedad renal crónica, lesión de la médula espinal, edema cerebral, trombocitopenia, síndrome de Little, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmune, uveítis, pénfigo vulgar, pólipos nasales, septicemia, infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones por rickettsias, infecciones parasitarias, diabetes tipo II, obesidad, síndrome metabólico, depresión, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, síndrome de Cushing, ansiedad, trastornos del sueño, mejora de la memoria y el aprendizaje, glaucoma inducido por glucocorticoides, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, enfermedad del suero, dermatitis herpetiforme bullosa, dermatitis de contacto, eritrodermia exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, tiroiditis no supurativa, oftalmía simpática, uveítis, afecciones inflamatorias oculares que no responden a los esteroides tópicos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa al mismo tiempo que la quimioterapia adecuada, neumonitis por hipersensibilidad, bronquiolitis obliterante idiopática con neumonía organizada, neumonías eosinofílicas idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) asociada con hipoxemia que se produce en un individuo VIH(+) que también está en tratamiento con antibióticos anti-PCP apropiados, una diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o por lupus

eritematoso, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, artritis psoriásica, policondritis recidivante, triquinosis con afectación neurológica o miocárdica y meningitis tuberculosa.

[00441] Se apreciará que pueden usarse otros inhibidores de 15-PGDH en los métodos descritos en el presente documento. Estos otros inhibidores de 15-PGDH pueden incluir inhibidores de 15-PGDH conocidos que incluyen, por ejemplo, compuestos de tetrazol de las fórmulas (I) y (II),

compuestos de 2-alquilidenaminoxiacetamida de fórmula (I), compuestos heterocíclicos de las fórmulas (VI) y (VII) y compuestos de pirazol de fórmula (III) descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2006/0034786 y la Patente de los Estados Unidos n.º 7,705,041; compuestos de benciliden-1,3-tiazolidina de fórmula (I) descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2007/0071699; compuestos de fenilfurilmetiltiazolidin-2,4-diona y feniltienilmetiltiazolidin-2,4-diona descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2007/0078175; derivados de tiazolidindiona descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2011/0269954; compuestos de fenilfurano, feniltiofeno o fenilpirazol descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 7,294,641; los ácidos 5-(fenilazo 3,5-disustituidos)-2-hidroxbenceno-acéticos y sus sales y lactonas descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 4,725,676; compuestos azo descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 4,889,846; e inhibidores de 15-PGHD descritos en el documento PCT/US2014/060761 y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2015/0072998A1, todas las cuales se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

[00442] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una composición farmacéutica o composición cosmética, dependiendo de la afección o trastorno patológico o cosmético que se está tratando. Una composición farmacéutica que contiene los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento como principio activo puede fabricarse mezclando el derivado con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o diluyendo los inhibidores de 15-PGDH con un diluyente de acuerdo con métodos convencionales. La composición farmacéutica puede contener además cargas, antiohesivos, lubricantes, agentes humectantes, agentes aromatizantes, agentes emulsionantes, conservantes y similares. La composición farmacéutica se puede formular en una formulación adecuada de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica de modo que pueda proporcionar una liberación

inmediata, controlada o sostenida de los inhibidores de 15-PGDH después de administrarse a un mamífero.

[00443] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse en una forma farmacéutica oral o parenteral. La forma farmacéutica sólida para administración oral puede fabricarse añadiendo excipiente, si es necesario, junto con aglutinante, disgregantes, lubricantes, agentes colorantes, y/o aromatizantes, a los inhibidores de 15-PGDH y dando forma a la mezcla resultante en forma de comprimidos, píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, polvo o cápsulas. Los aditivos que se pueden añadir en la composición pueden ser los habituales en la técnica. Por ejemplo, los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, silicato y similares. Los aglutinantes ilustrativos incluyen agua, etanol, propanol, jarabe dulce, solución de sacarosa, solución de almidón, solución de gelatina, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfonato cálcico y polipirrolidona. Los ejemplos del disgregante incluyen almidón seco, arginato de sodio, agar en polvo, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido esteárico y lactosa. Además, pueden usarse como lubricante talco purificado, estearatos, borato de sodio y polietilenglicol; y puede usarse sacarosa, piel de naranja amarga, ácido cítrico y ácido tartárico, como agentes aromatizantes. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede prepararse en formulaciones en aerosol (por ejemplo, pueden nebulizarse) para su administración por inhalación.

[00444] Los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden combinarse con agentes aromatizantes, tampones, agentes estabilizantes y similares e incorporarse en formas farmacéuticas líquidas orales, tales como soluciones, jarabes o elixires de acuerdo con métodos convencionales. Un ejemplo de tampones puede ser citrato de sodio. Los ejemplos de agentes estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábica y gelatina.

[00445] En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden incorporarse en una forma farmacéutica inyectable, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa añadiendo ajustadores de pH, tampones, agentes estabilizantes, relajantes, anestésicos tópicos. Los ejemplos de ajustadores de pH y tampones incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio. Los ejemplos de agentes estabilizantes incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Los

anestésicos tópicos pueden ser procaína clorhidrato, lidocaína clorhidrato y similares. Los relajantes pueden ser cloruro de sodio, glucosa y similares.

[00446] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden incorporarse en supositorios de acuerdo con métodos convencionales añadiendo a los mismos portadores farmacéuticamente aceptables que se conocen en la técnica, por ejemplo, polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao o triglicéridos de ácidos grasos, si es necesario, junto con tensioactivos como Tween.

[00447] La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas farmacéuticas como se analizó anteriormente y luego administrarse por diversas vías, entre las que se incluyen la vía oral, inhalatoria, transdérmica, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En algunas realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral, intravenosa o intraperitoneal. La dosis puede ser una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad farmacéuticamente eficaz puede ser, por ejemplo, una cantidad del inhibidor de 15-PGDH para tratar o mejorar la alopecia, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad gastrointestinal, las heridas y la enfermedad renal. La cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto se determinará adecuadamente en función del tipo y la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad, el sexo, el peso corporal y el estado físico de los pacientes que van a tratarse, la vía de administración, la duración de la terapia y similares. En general, la cantidad eficaz del compuesto puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente 1 a 1,000 mg en la administración oral, de aproximadamente 0.1 a 500 mg en la administración intravenosa, de aproximadamente 5 a 1,000 mg en la administración rectal. En general, la dosis diaria para adultos se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 5,000 mg, preferentemente de aproximadamente 1,000 mg pero no puede determinarse de manera uniforme porque depende de la edad, el sexo, el peso corporal y el estado físico de los pacientes que van a tratarse. La formulación puede administrarse una vez al día o varias veces al día con una dosis dividida.

[00448] Las composiciones cosméticas que contienen el inhibidor de 15-PGDH pueden incluir cualquier sustancia o preparación destinada a entrar en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, vello corporal y sistema capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes o las mucosas bucales, con la finalidad, exclusiva o principalmente, de limpiarlas, de perfumarlas, de modificar su aspecto y/o de corregir los olores corporales y/o protegerlos o de mantenerlos en buen estado.

[00449] La composición cosmética puede comprender un medio cosméticamente aceptable que puede ser agua o una mezcla de agua y al menos un disolvente seleccionado entre disolventes orgánicos hidrófilos, disolventes orgánicos lipófilos, disolventes orgánicos anfífilos y mezclas de los mismos.

[00450] Para aplicación tópica, la composición cosmética puede administrarse en forma de soluciones o suspensiones acuosas, alcohólicas, hidroalcohólicas u oleosas, o como una dispersión del tipo loción o suero, como emulsiones que tengan consistencia líquida o semilíquida o que sean pastosas, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W, aceite/agua) o viceversa (W/O, agua/aceite) o emulsiones múltiples, de un polvo libre o compactado que va a usarse tal cual o que se incorpora en un medio fisiológicamente aceptable, o también como microcápsulas o micropartículas, o como dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Por tanto, puede ser en forma de pomada balsámica, tintura, leches, una crema, una pomada, un polvo, un parche, una compresa impregnada, una solución, una emulsión o dispersión vesicular, una loción, geles acuosos o anhidros, un *spray*, una suspensión, un champú, un aerosol o una espuma. Puede ser anhidro o acuoso. También puede comprender preparaciones sólidas que forman jabones o tortas limpiadoras.

[00451] Las composiciones cosméticas pueden comprender en particular una composición para el cuidado del cabello, y en particular un champú, una loción fijadora, una loción de tratamiento, una crema o gel de peinado, lociones reestructurantes para el cabello, una mascarilla, etc. Las composiciones cosméticas pueden ser una crema, una loción para el cabello, un champú o un acondicionador. Estos se pueden utilizar en particular en tratamientos con una aplicación que puede ir o no seguida de aclarado o bien en forma de champú. También se prevé una composición en forma de espuma o también en forma de *spray* o aerosol, que en estos casos comprende un propulsor a presión. Por tanto, puede estar en forma de loción, suero, leche, crema, gel, pomada balsámica, pomada, polvo, bálsamo, parche, almohadilla impregnada, torta o espuma.

[00452] En particular, las composiciones para la aplicación en el cuero cabelludo o el cabello pueden estar en forma de loción para el cuidado del cabello, por ejemplo para la aplicación diaria o dos veces por semana, de un champú o de un acondicionador del cabello, en particular dos veces por semana o aplicación semanal, de un jabón líquido o sólido para la limpieza del cuero cabelludo, de aplicación diaria, de un producto modelador del peinado

(laca, fijador o gel de peinado), de una mascarilla de tratamiento o de un gel o crema espumoso para la limpieza del cabello. Estos también pueden estar en forma de tinte o mascarilla para el cabello para aplicar con un cepillo o un peine.

[00453] Además, para la aplicación tópica en las pestañas o el vello corporal, las composiciones pueden presentarse en forma de mascarilla pigmentada o no pigmentada, para aplicarse con un cepillo en las pestañas o como alternativa, en el vello de la barba o el bigote. Para la administración de una composición por inyección, la composición puede estar en forma de loción acuosa o suspensión aceitosa. Para uso oral, la composición puede estar en forma de cápsulas, gránulos, jarabes orales o comprimidos. De acuerdo con una realización particular, la composición se presenta en forma de crema o loción capilar, champú, acondicionador capilar o mascarilla para el cabello o para las pestañas.

[00454] De manera conocida, las composiciones cosméticas también pueden contener adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, fragancias, cargas, filtros UV, absorbentes de olores y colorantes. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las habitualmente utilizadas en el campo de la cosmética y son, por ejemplo, del 0.1 % al 20 %, en particular menores o iguales al 10 % del peso total de la composición. En función de su naturaleza, estos adyuvantes pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en los liposomas.

[00455] En algunas realizaciones, el inhibidor de 15-PGDH se puede administrar en una terapia combinada o terapia de combinación que incluye la administración de un inhibidor de 15-PGDH con uno o más agentes activos adicionales. La expresión "terapia combinada" o "terapia de combinación" abarca la administración del inhibidor de 15-PGDH y uno o más agentes terapéuticos como parte de un régimen de tratamiento específico previsto para proporcionar un efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo normalmente durante un período definido (normalmente minutos, horas, días o semanas en función de la combinación seleccionada). "Terapia combinada" o "terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. Se puede lograr una administración sustancialmente

simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una dosis individual que tenga una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples dosis individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede realizarse por cualquier vía adecuada que incluye, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través del tejido de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

[00456] En algunas realizaciones, el agente activo adicional se puede seleccionar en particular entre inhibidores de lipoxigenasa como se describen en el documento EP 648488, inhibidores de bradicinina descritos en particular en el documento EP 845700, prostaglandinas y sus derivados, en particular las descritas en los documentos WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, los agonistas o antagonistas de los receptores de prostaglandinas y los análogos de prostaglandinas no prostanoicos, tal como se describen en los documentos EP 1175891 y EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 o WO 01/72268.

[00457] En otras realizaciones, los inhibidores de 15-PGDH pueden administrarse en combinación con agentes activos, tales como vasodilatadores, agonistas prostanoideos, antiandrógenos, ciclosporinas y sus análogos, antimicrobianos, triterpenos, solos o como mezcla. Los vasodilatadores pueden incluir agonistas de los canales de potasio, incluido el minoxidil y sus derivados, aminexil y los compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 3,382,247, 5,756,092, 5,772,990, 5,760,043, 5,466,694, 5,438,058, 4,973,474, cromacalina y diazóxido. Los antiandrógenos pueden incluir inhibidores de 5.alfa.-reductasa, tales como finasterida y los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5,516,779, acetato de ciproterona, ácido azelaico, sus sales y sus derivados, y los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5,480,913, flutamida y los compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5,411,981, 5,565,467 y 4,910,226. Los compuestos antimicrobianos pueden incluir derivados de selenio, ketoconazol, triclocarbán, triclosán, piritiona de zinc, itraconazol, ácido piridínico, hinokitiol, mipirocina, y los compuestos descritos en el documento EP 680745, clorhidrato de clinicina, peróxido de benzoilo o bencilo y minociclina. Los agentes antiinflamatorios pueden incluir inhibidores específicos de Cox-2, como por ejemplo NS-398 y DuP-697 (B. Batistini et al., DN&P 1994;

7 (8): 501-511) y/o inhibidores de lipoxigenasas, en particular 5-lipoxigenasa, como por ejemplo zileuton (F. J. Alvarez y R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11):1465-1473).

[00458] Otros compuestos activos, que pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas y/o cosméticas pueden incluir aminexil y sus derivados, 60-[(9Z,12Z)octadec-9,12-dienoil]hexapiranos, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, estradiol, maleato de clorfeniramina, derivados de clorofilina, colesterol, cisteína, metionina, nicotinato de bencilo, mentol, aceite de menta, pantotenato de calcio, pantenol, resorcinol, inhibidores de la proteína cinasa C, prostaglandina H sintasa 1 o activadores de COX-1 o activadores de COX-2, inhibidores de glicosidasa, inhibidores de glicosaminoglicanasas, ésteres de ácido pirolutámico, ácidos hexosacáridos o acilhexosacáridos, etilenarilos sustituidos, aminoácidos N-acilados, flavonoides, derivados y análogos de ascomicina, antagonistas de histamina, triterpenos, tales como ácido ursólico y los compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5,529,769, la patente de los Estados Unidos n.º 5,468,888, la patente de los Estados Unidos n.º 5,631,282, saponinas, inhibidores de proteoglicanasas, agonistas y antagonistas de estrógenos, pseudopterinas, citocinas y promotores del factor de crecimiento, inhibidores de IL-1 o IL-6, promotores de IL-10, inhibidores de TNF, vitaminas, tales como vitamina D, análogos de vitamina B12 y pantotenol, hidroxiaácidos, benzofenonas, ácidos grasos esterificados e hidantoína.

[00459] Las composiciones farmacéuticas y/o cosméticas que incluyen el inhibidor de 15-PGDH descrito en el presente documento pueden contener adicionalmente, por ejemplo, al menos un compuesto seleccionado entre prostaglandinas, en particular prostaglandina PGE₁, PGE₂, sus sales, sus ésteres, sus análogos y sus derivados, en particular los descritos en los documentos WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, en particular agonistas de los receptores de prostaglandinas. En particular, puede contener al menos un compuesto, tal como los agonistas (en forma ácida o en forma de precursor, en particular en forma de éster) del receptor de prostaglandina F_{2α}, tal como por ejemplo latanoprost, fluprostenol, cloprostenol, bimatoprost, unoprostona, los agonistas (y sus precursores, en particular los ésteres, tales como travoprost) de los receptores de prostaglandina E₂ tales como 17-fenil PGE₂, viprostol, butaprost, misoprostol, sulprostona, 16,16-dimetil PGE₂, 11-desoxi PGE₁, 1-desoxi PGE₁, los agonistas y sus precursores, en particular ésteres, del receptor de prostaciclina (IP) como cicaprost, iloprost, isocarbaciclina, beraprost, eprostenol, treprostnil, los agonistas y sus precursores, en particular los ésteres, del receptor de

prostaglandina D₂ tales como BW245C (ácido(4S)-(3-[(3R,S)-3-ciclohexil-3-isopropil]-2,5-dioxo)-4-imidazolidinheptanoico), BW246C ((4R)-(3-[ácido(3R,S)-3-ciclohexil-3-isopropil]-2,5-dioxo)-4-imidazolidinheptanoico), los agonistas y su precursores, en particular los ésteres, del receptor para los tromboxanos A₂ (TP) tales como I-BOP ([1S-[1a,2a(Z),3b(1E,3S),4a]]-7-[3-ácido[3-hidroxi-4-[4-(yodofenoxi)-1-butenil]-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-2-il]-5-heptenoico).

[00460] Ventajosamente, la composición puede incluir al menos un inhibidor de 15-PGDH como se ha definido anteriormente y al menos una prostaglandina o un derivado de prostaglandina como por ejemplo las prostaglandinas de la serie 2 incluidas, en particular PGF_{2α} y PGE₂ en forma salina o en forma de precursores, en particular de los ésteres (por ejemplo, ésteres isopropílicos), sus derivados tales como 16,16-dimetil PGE₂, 17-fenil PGE₂ y 16,16-dimetil PGF_{2α} 17-fenil PGF_{2α}, prostaglandinas de la serie 1 tales como 11-desoxiprostaglandina E1, 1-desoxiprostaglandina E1 en forma salina o éster, sus análogos, en particular latanoprost, travoprost, fluprostenol, unoprostona, bimatoprost, cloprostenol, viprostol, butaprost, misoprostol, sus sales o sus ésteres.

[00461] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

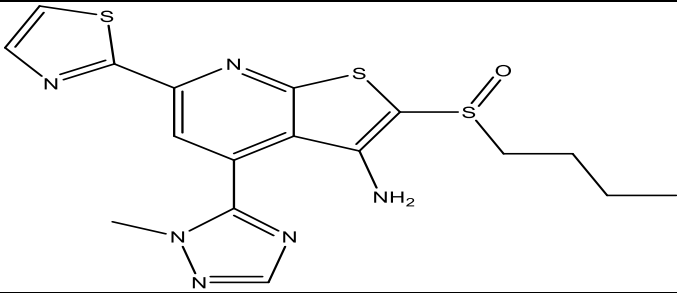
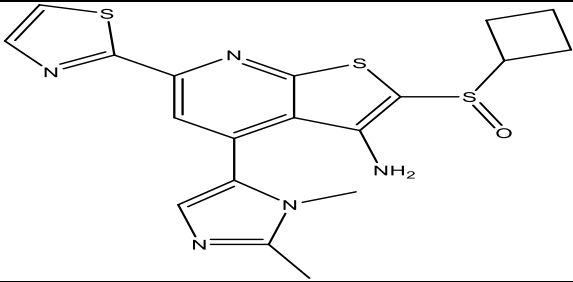
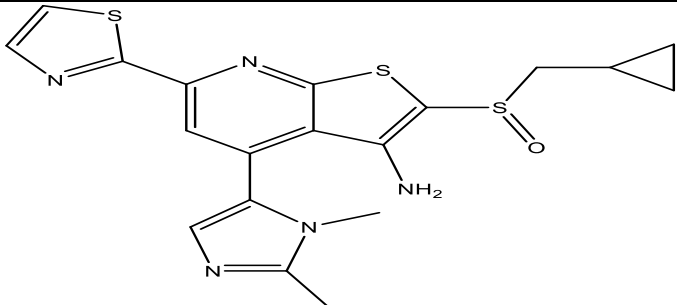
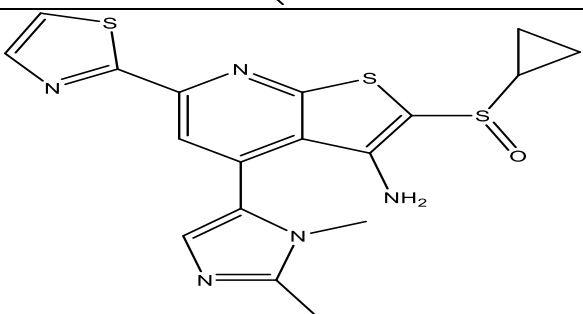
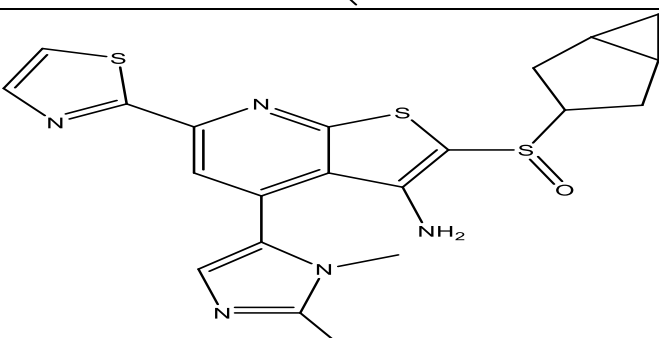
Ejemplo A. Análisis de inhibidores de 15-PGDH de la presente invención

[00462] Este ejemplo proporciona datos acerca de los inhibidores de 15-PGDH usando un ensayo descrito en la Patente de los Estados Unidos n.º 9,790,233, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. Los datos clasifican la CI₅₀ de cada compuesto para inhibir la actividad enzimática de 15-PGDH recombinante en un ensayo *in vitro* de la siguiente manera: <2.5 nM (***), ≥2.5 nM y ≤10 nM (**) o >10 nM (*). La 15-PGDH recombinante es humana a menos que se especifique lo contrario.

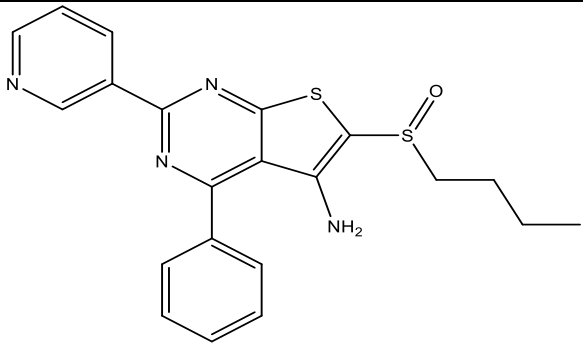
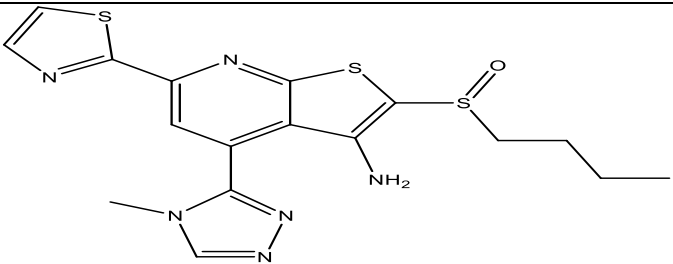
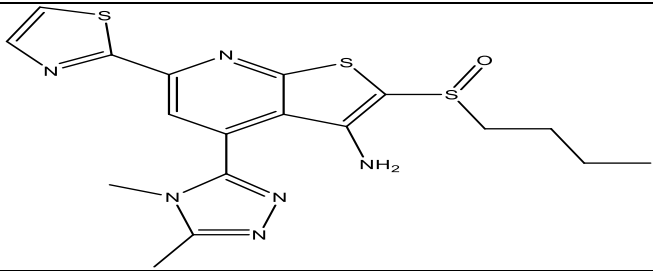
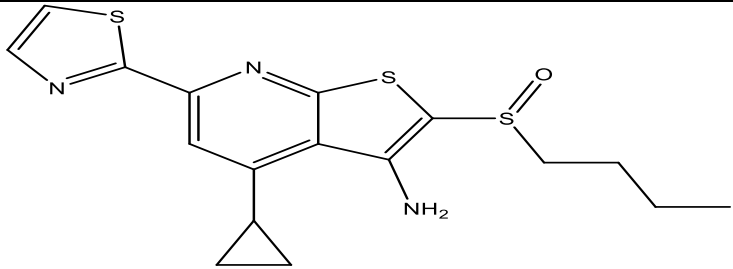
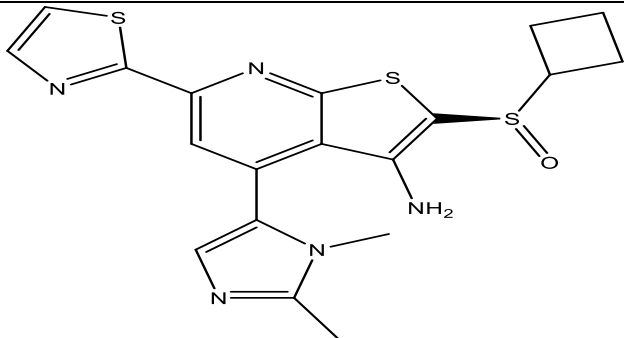
TABLA 1

Nombre de la molécula	Estructura	Ensayo PDGH-CI ₅₀
-----------------------	------------	------------------------------

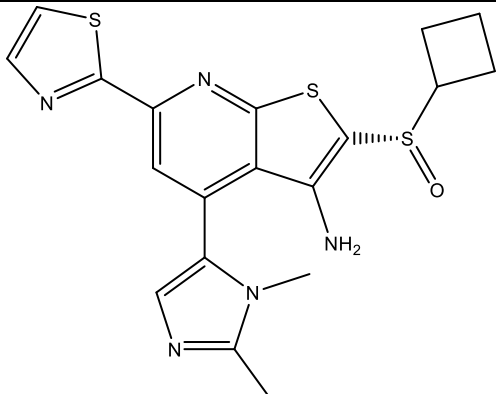
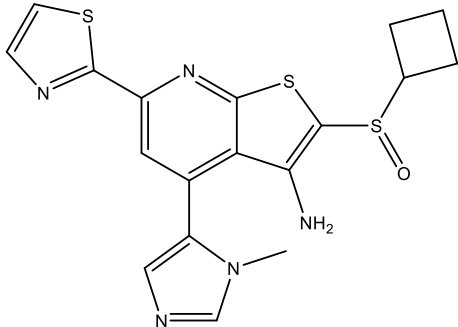
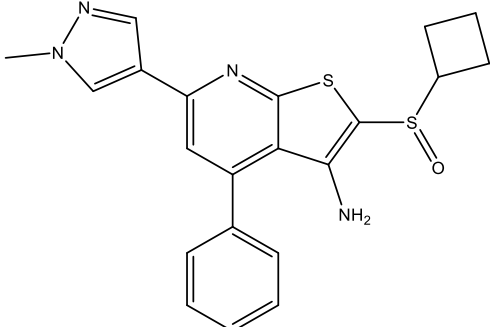
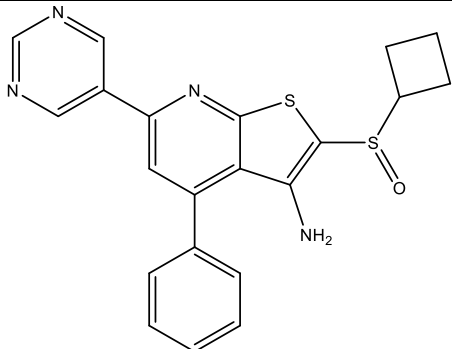
-159-

1		***
2		***
3		**
4		**
5		***

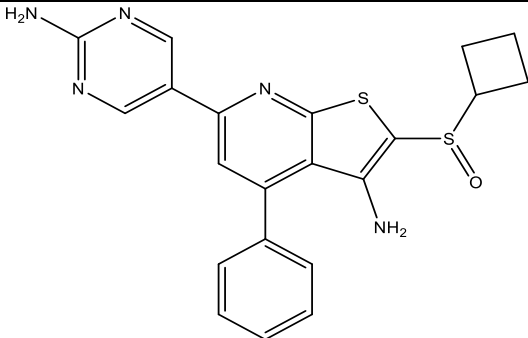
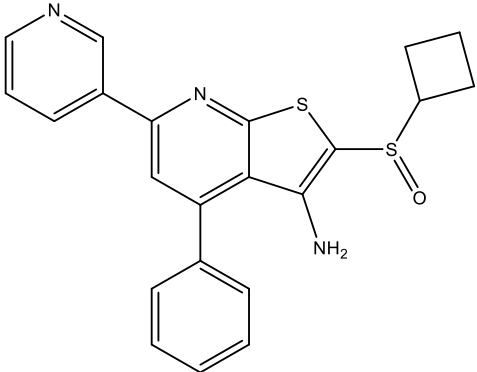
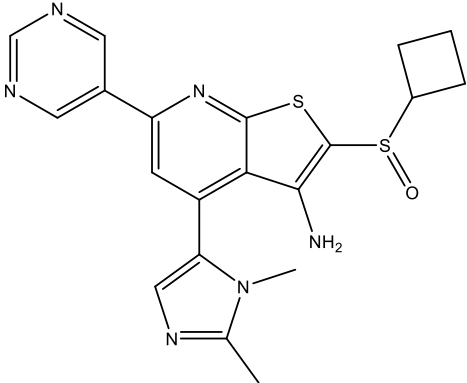
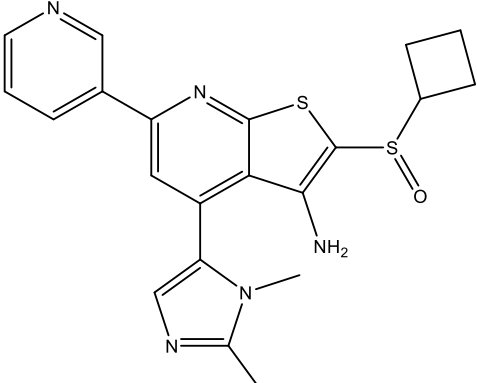
-160-

6	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2sc3nc(cc3n2C4=CC=CC=C4)c5cccnc5</chem>	***
7	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2sc3nc4cc(cc4n3C5=CN(C)N=C5)c6cc7c(n6)sc7</chem>	***
8	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2sc3nc4cc(cc4n3C5=CN(C)N=C5)c6cc7c(n6)sc7</chem>	***
9	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2sc3nc4cc(cc4n3C5=CC6CC6)cc5</chem>	***
10	 <chem>C1CC(C1)S(=O)(=O)c2c(N)c3sc4nc5cc(cc5n4C6=CN(C)N=C6)c7cc8c(n7)sc8</chem>	***

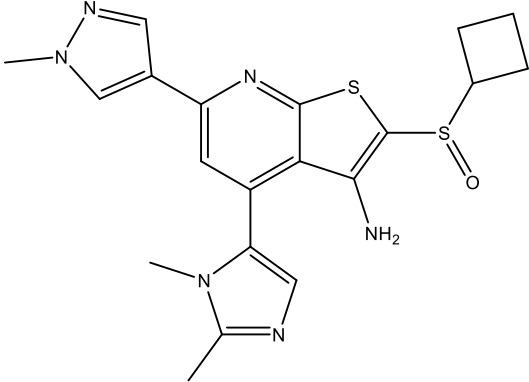
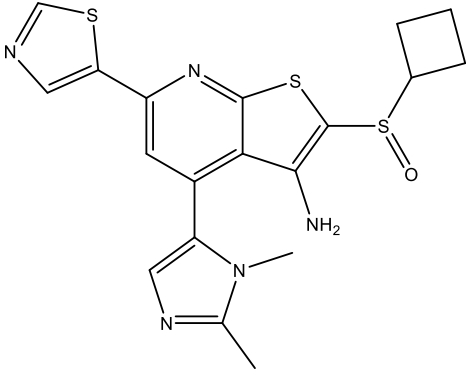
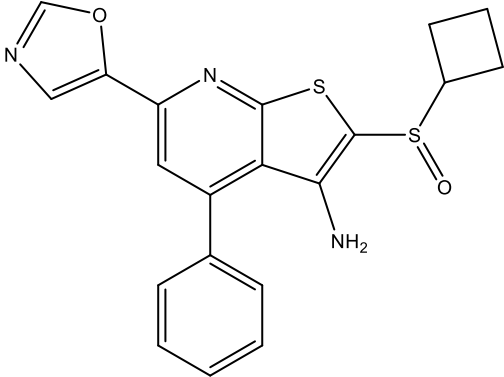
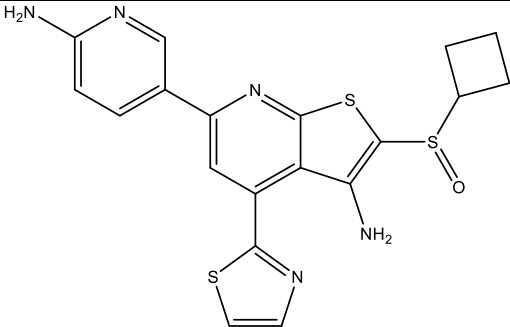
-161-

11		*
12		***
13		***
14		***

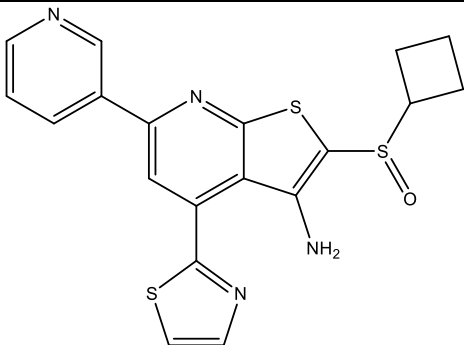
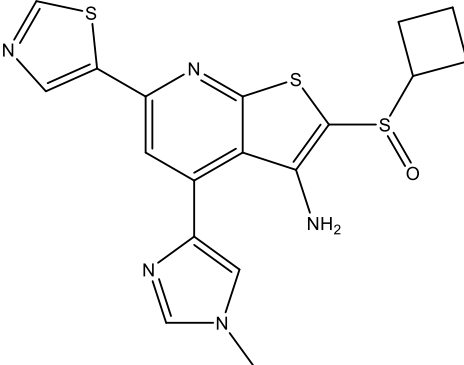
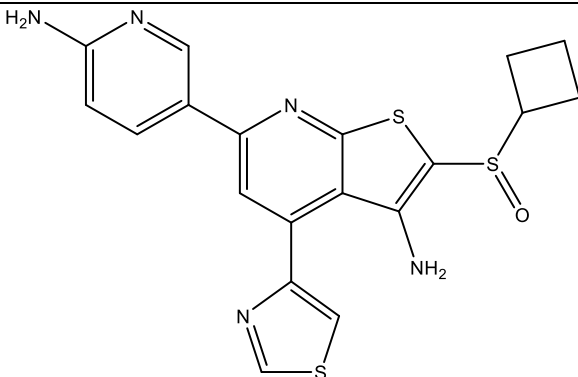
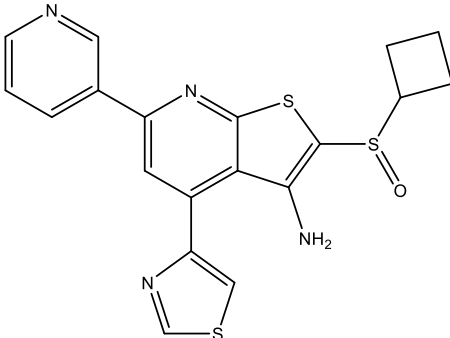
-162-

15	 <chem>Nc1nc2c(nc3ccccc3n2c1S(=O)(=O)C4CCCC4)c5ccc(N)cc5</chem>	***
16	 <chem>Nc1nc2c(nc3ccccc3n2c1S(=O)(=O)C4CCCC4)c5ccc(N)cc5</chem>	***
17	 <chem>Cn1cnc2c1c3c(nc4ccccc4n3c2S(=O)(=O)C5CCCC5)c6ccc(N)cc6</chem>	***
18	 <chem>Cn1cnc2c1c3c(nc4ccccc4n3c2S(=O)(=O)C5CCCC5)c6ccc(N)cc6</chem>	***

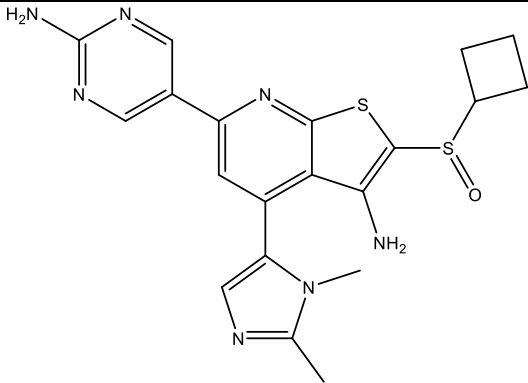
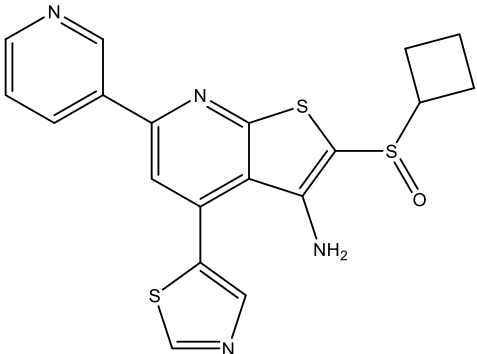
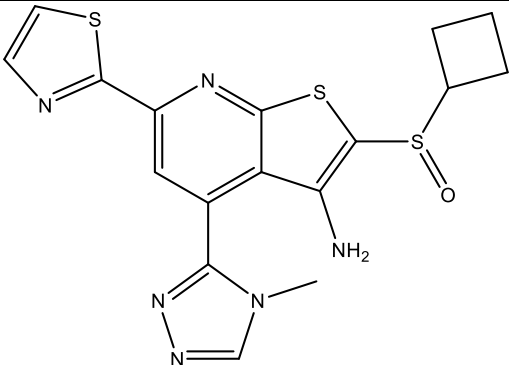
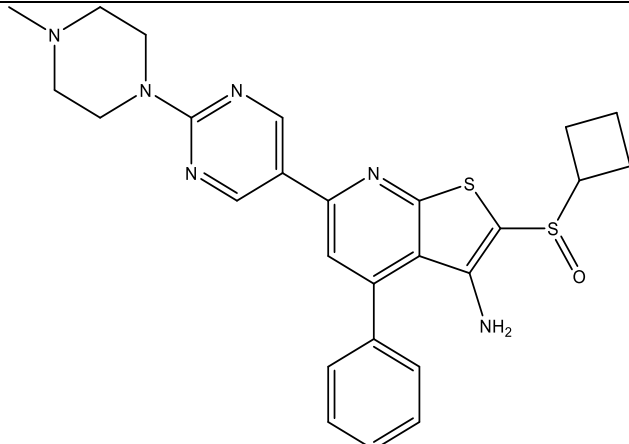
-163-

19		***
20		***
21		***
22		***

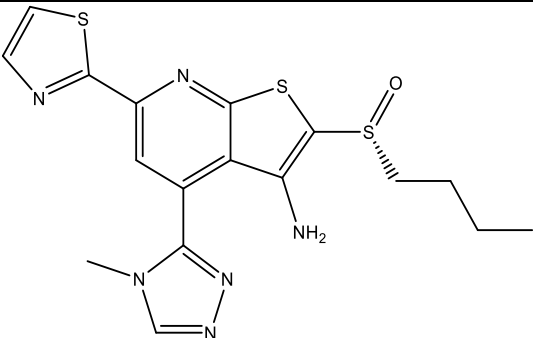
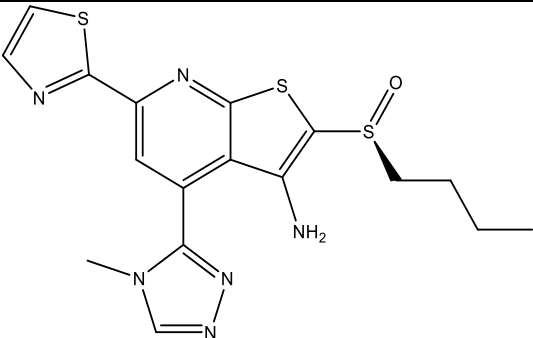
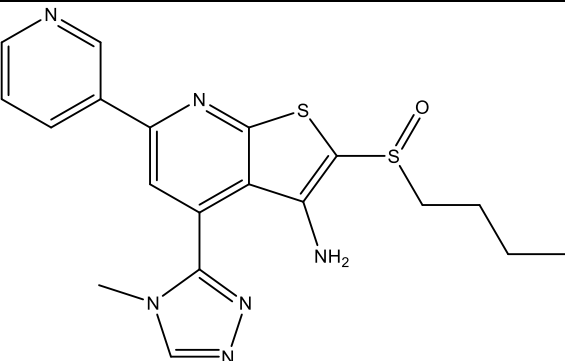
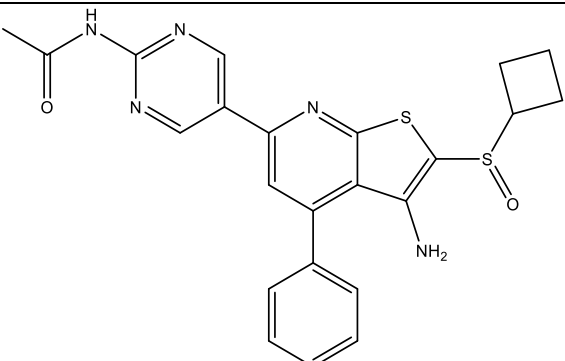
-164-

23		***
24		***
25		***
26		***

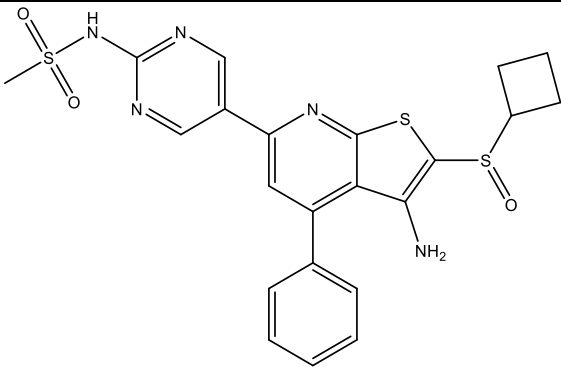
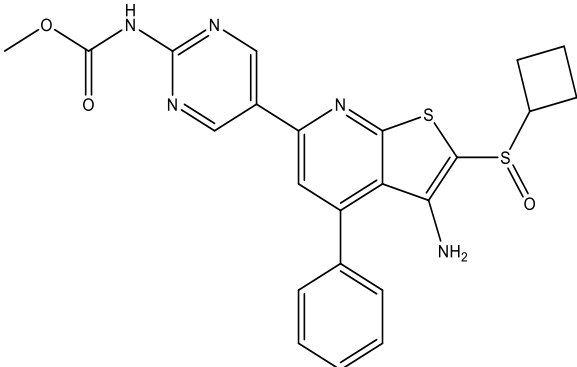
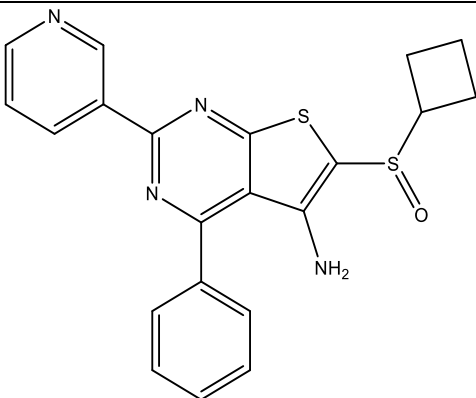
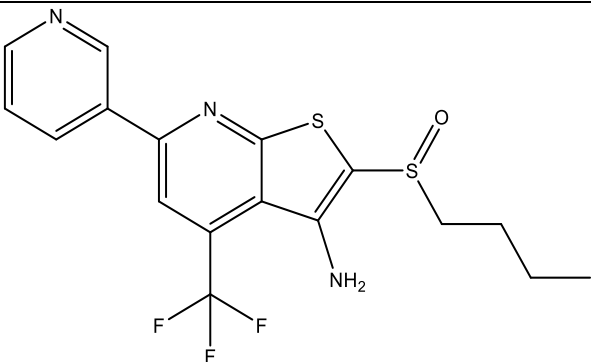
-165-

27		***
28		***
29		***
30		***

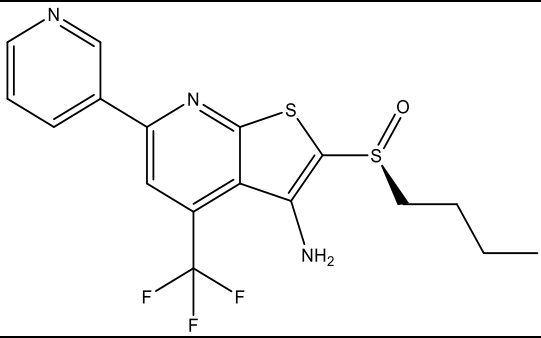
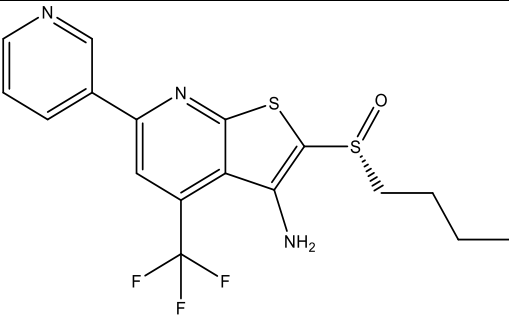
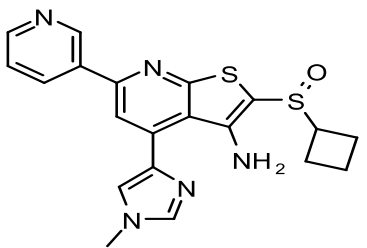
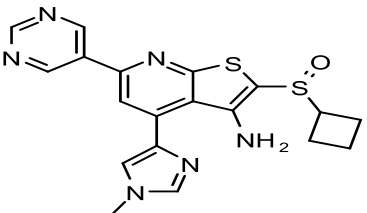
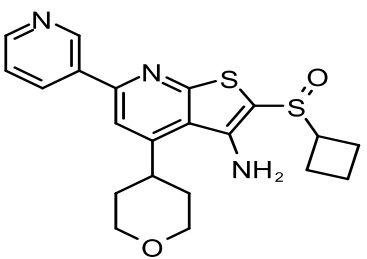
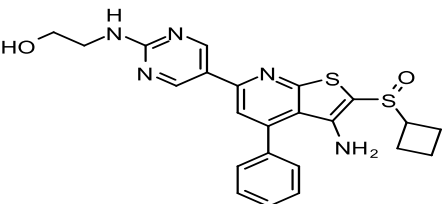
-166-

31		***
32		*
33		***
34		***

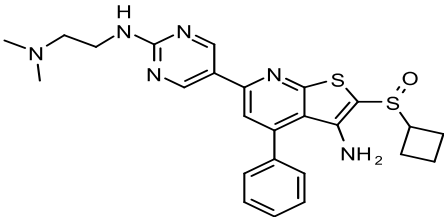
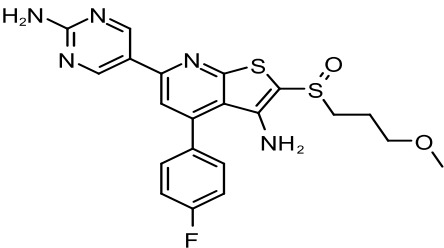
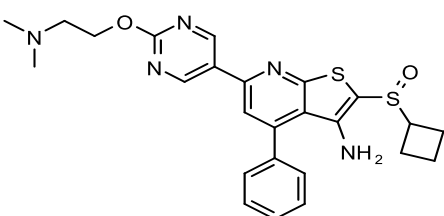
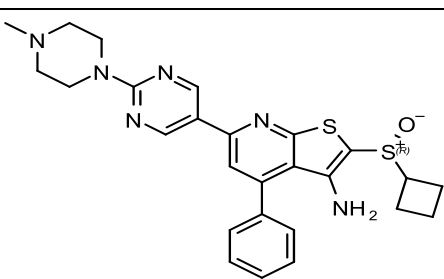
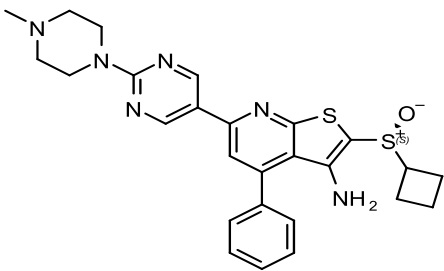
-167-

35		***
36		***
37		***
38		***

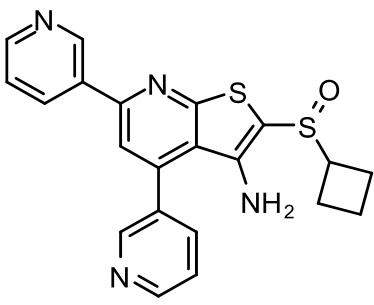
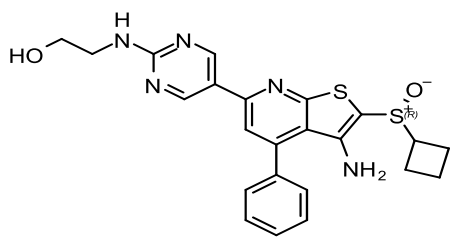
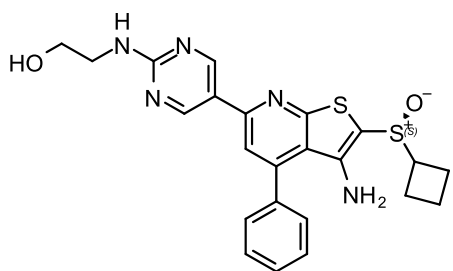
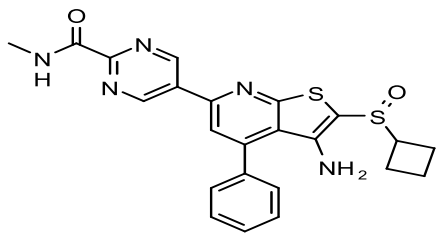
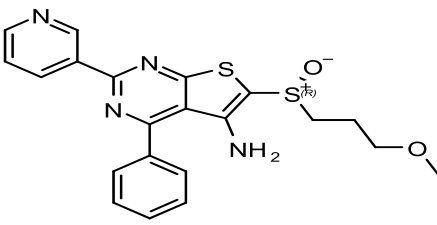
-168-

39		***
40		***
41		***
42		***
43		***
44		***

-169-

45		*
46		***
47		**
48		***
49		*

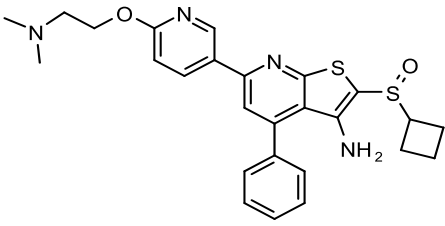
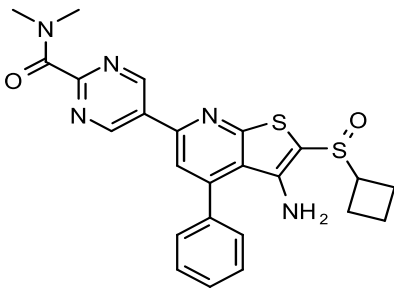
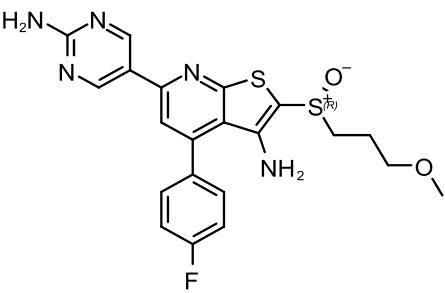
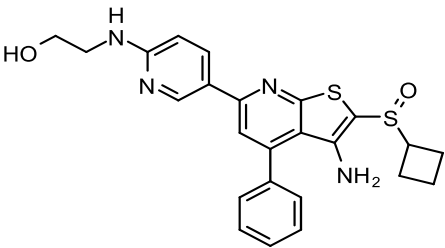
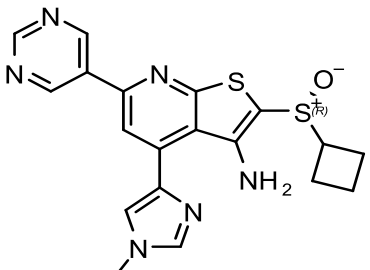
-170-

50		***
51		***
52		*
53		***
54		***

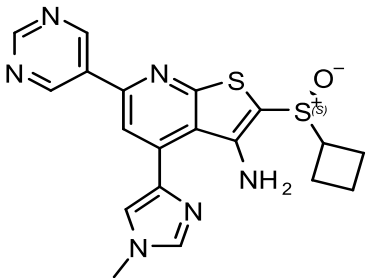
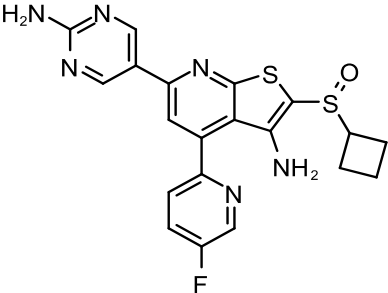
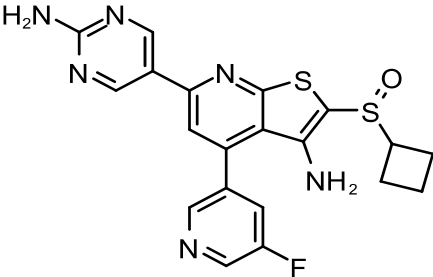
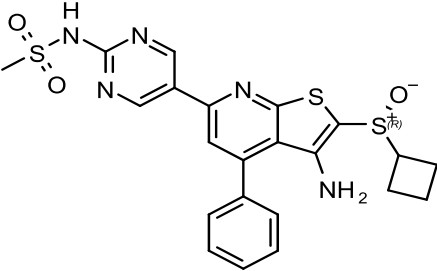
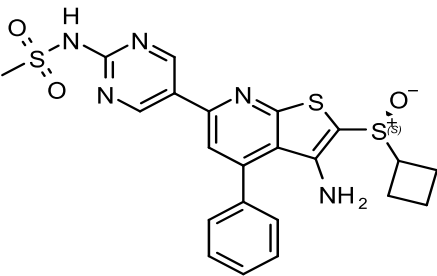
-171-

55		***
56		***
57		***
58		***
59		*

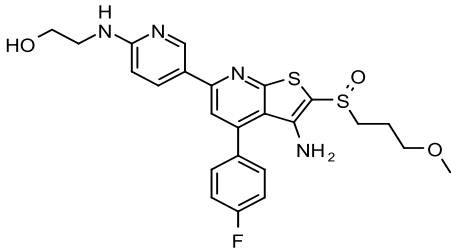
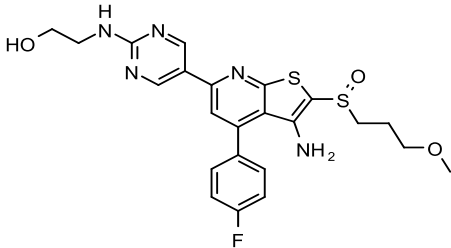
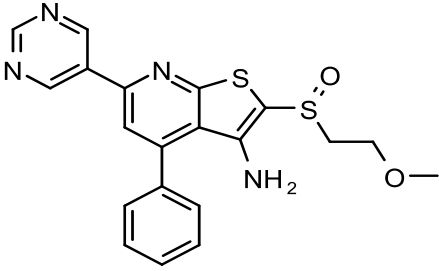
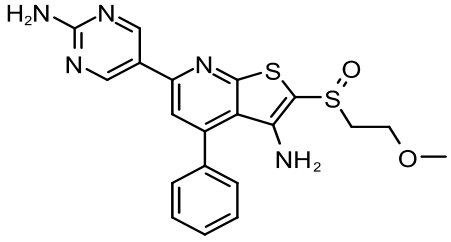
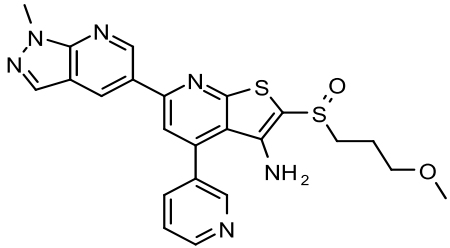
-172-

60		**
61		**
62		***
63		***
64		***

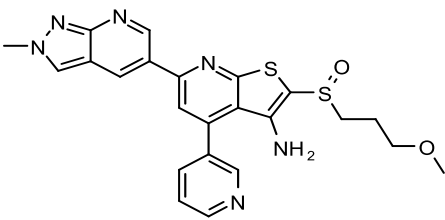
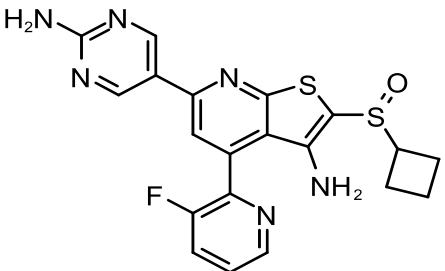
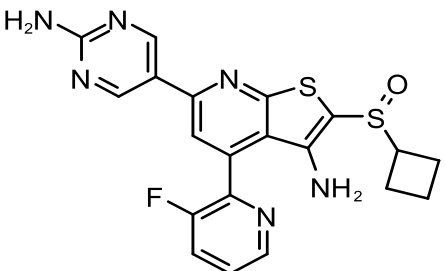
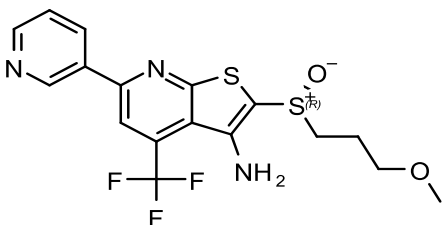
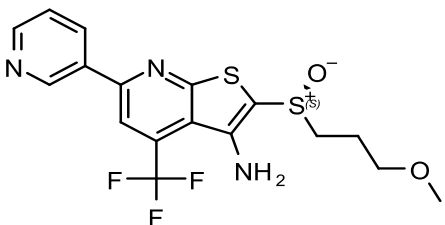
-173-

65		*
66		***
67		***
68		***
69		*

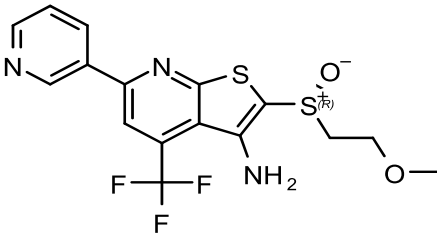
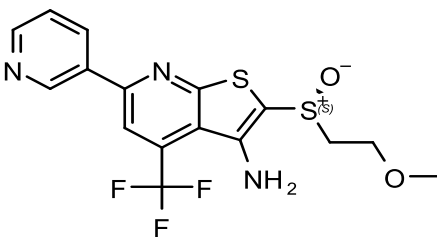
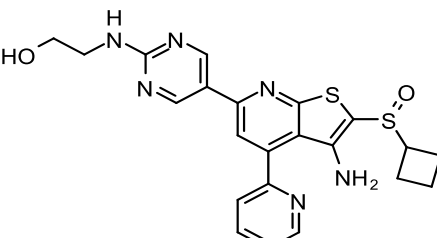
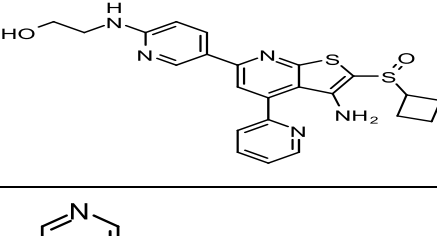
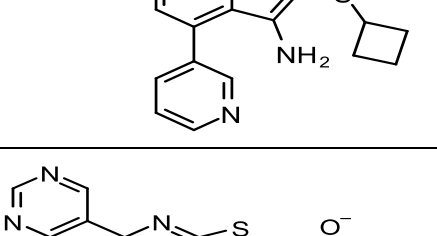
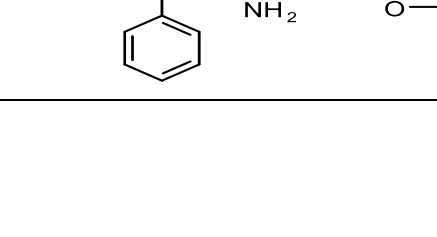
-174-

70		**
71		**
72		***
73		***
74		***

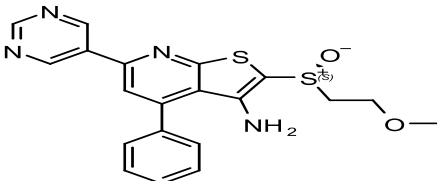
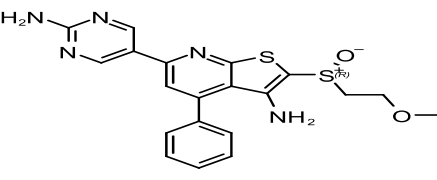
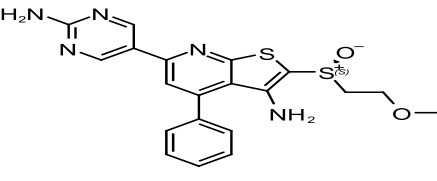
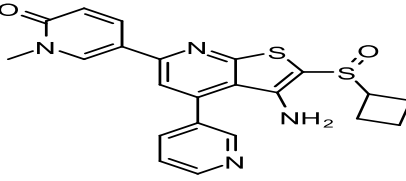
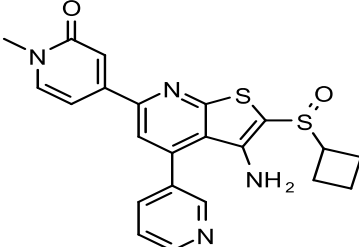
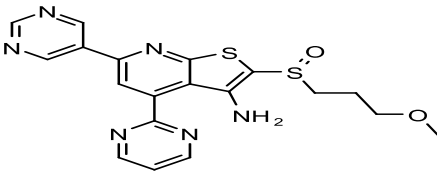
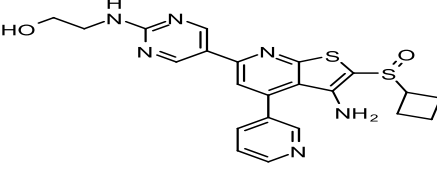
-175-

75		***
76		***
77		***
78		***
79		*

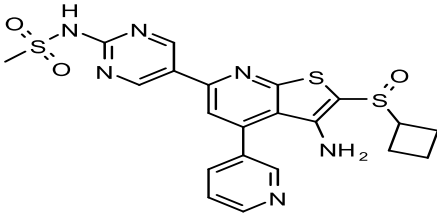
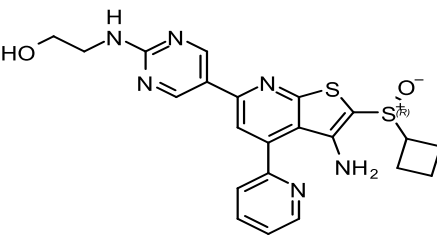
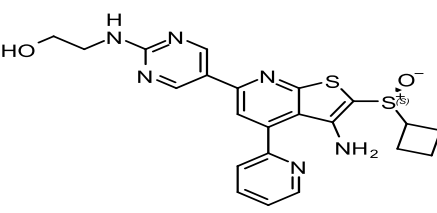
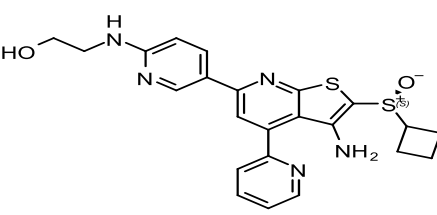
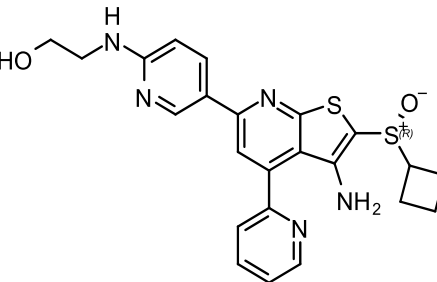
-176-

80		***
81		*
82		***
83		***
84		***
85		***

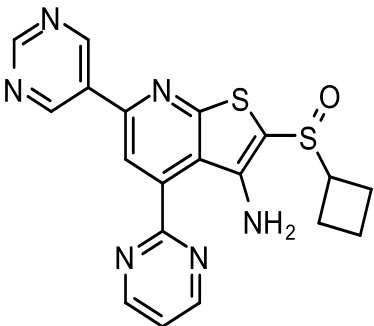
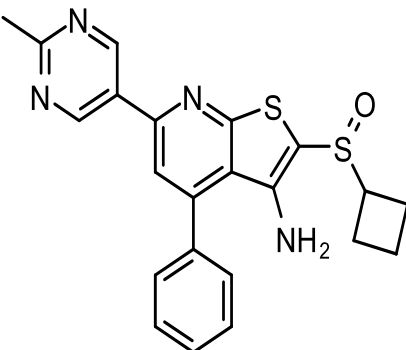
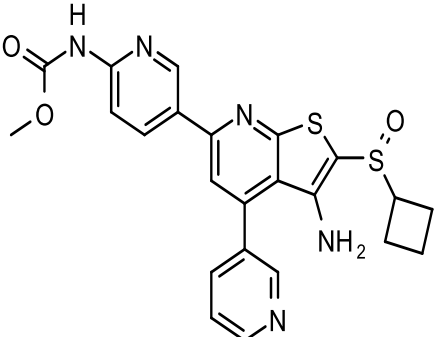
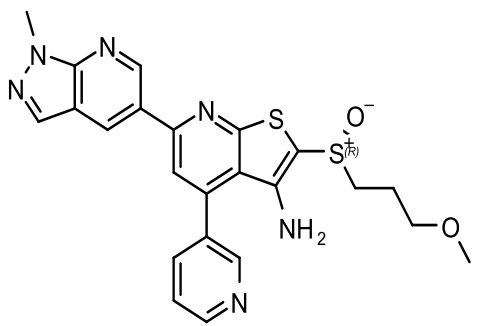
-177-

86		*
87		***
88		*
89		***
90		**
91		***
92		***

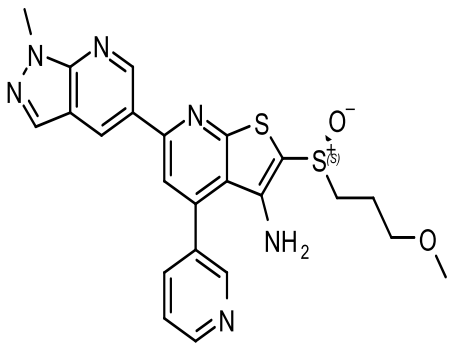
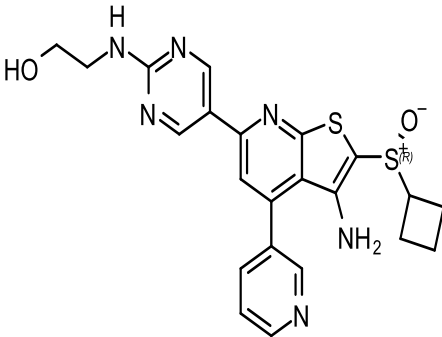
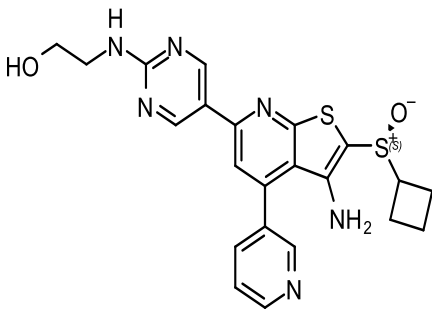
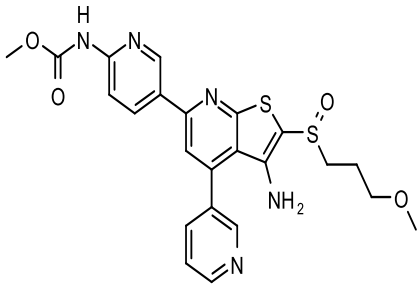
-178-

93		***
94		***
95		*
96		***
97		***

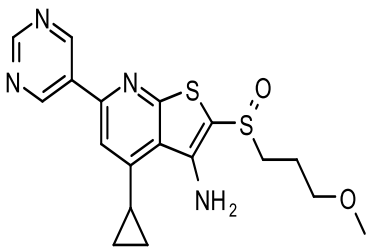
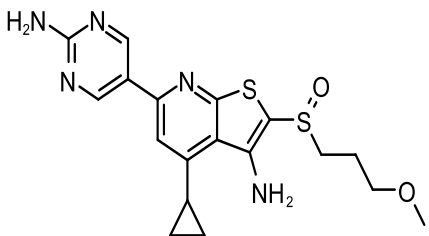
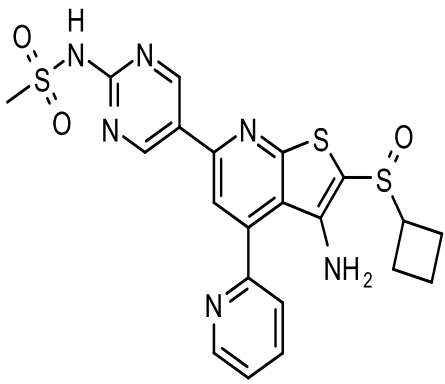
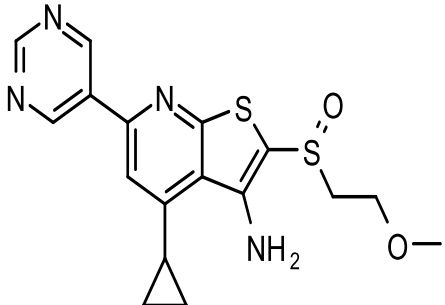
-179-

98		***
99		***
100		***
101		***

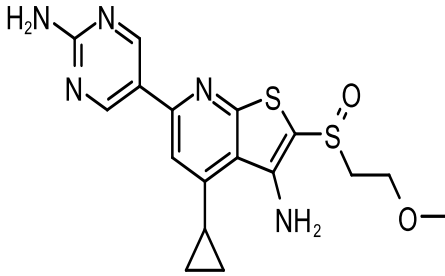
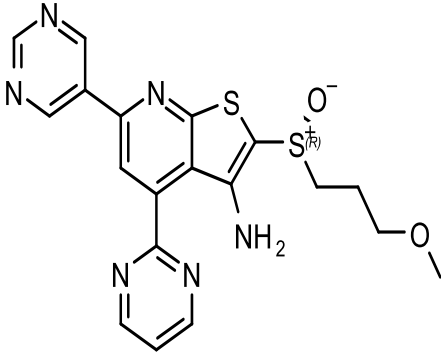
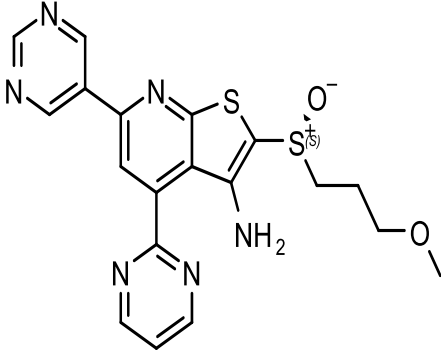
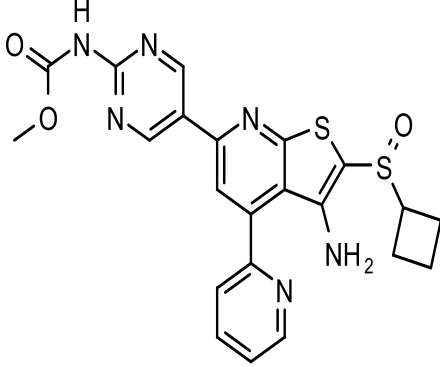
-180-

102		*
103		***
104		*
105		**

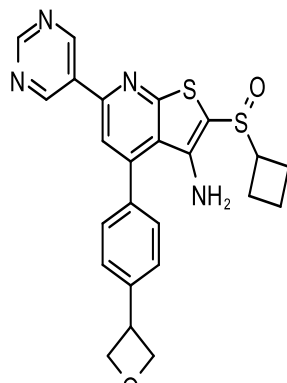
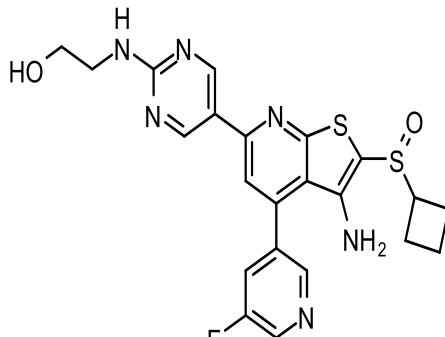
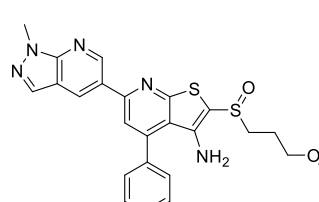
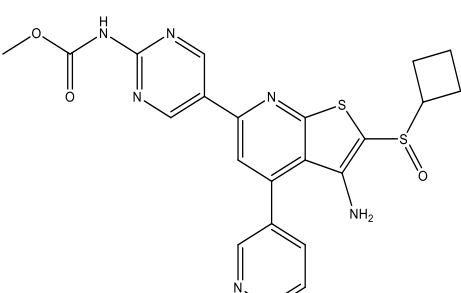
-181-

106		***
107		***
108		***
109		***

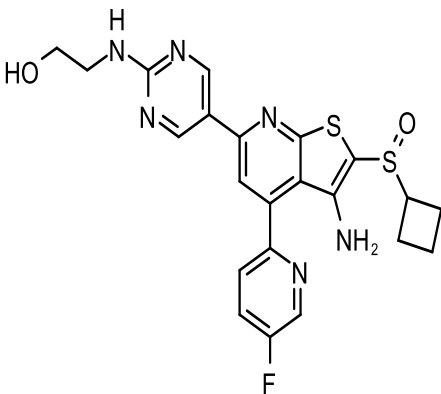
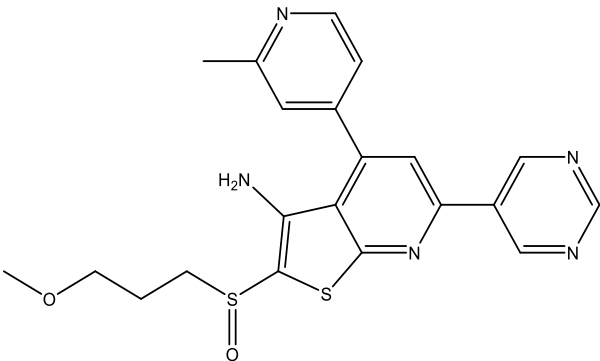
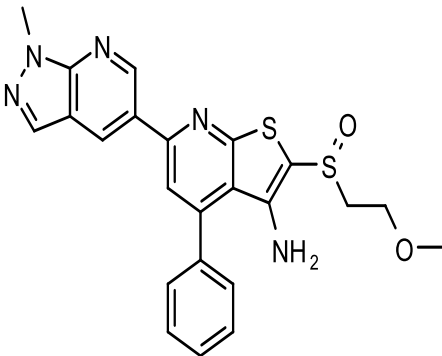
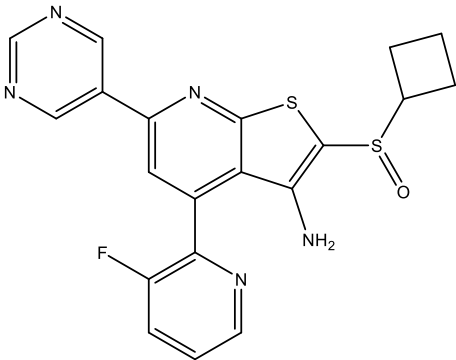
-182-

110		***
111		****
112		*
113		**

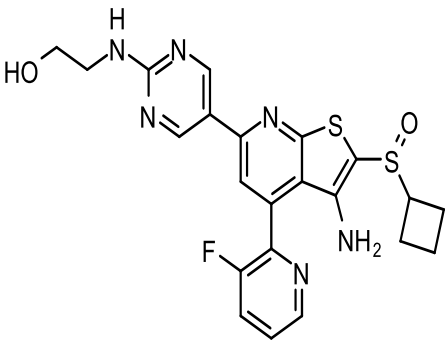
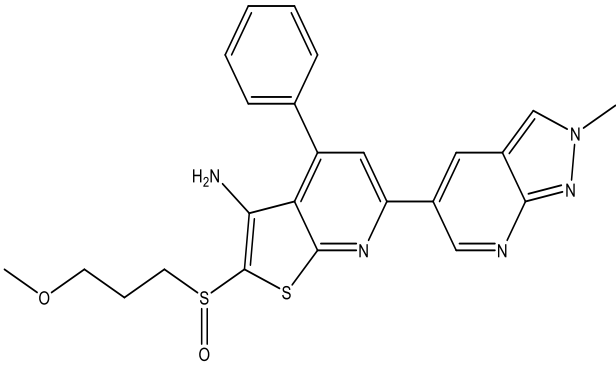
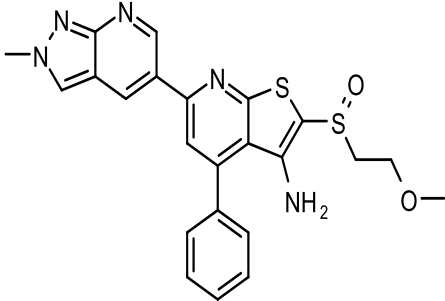
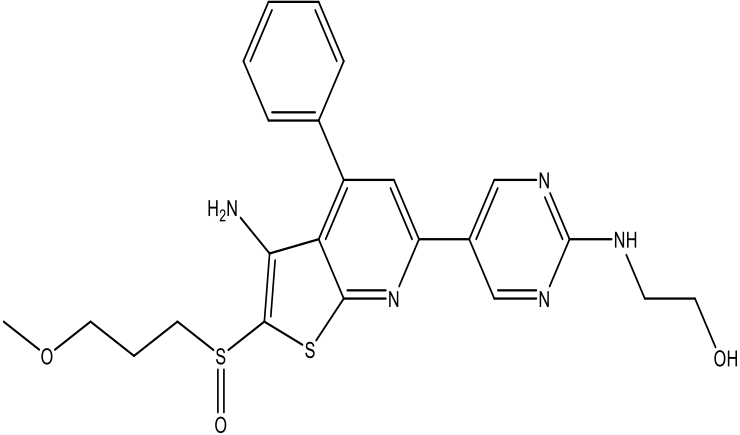
-183-

114		***
115		***
116		**
117		**

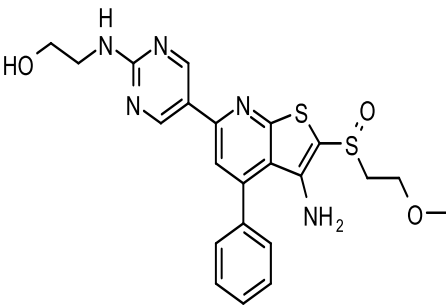
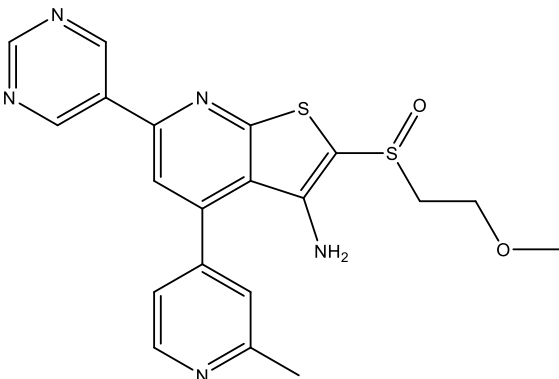
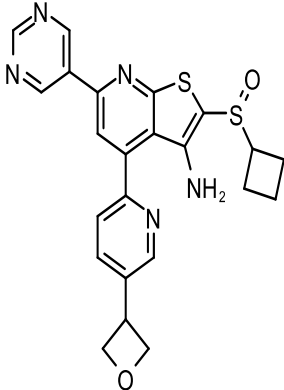
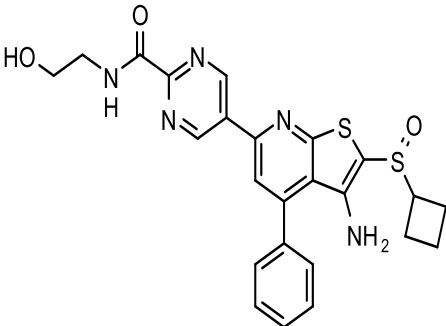
-184-

118		**
119		***
120		***
121		***

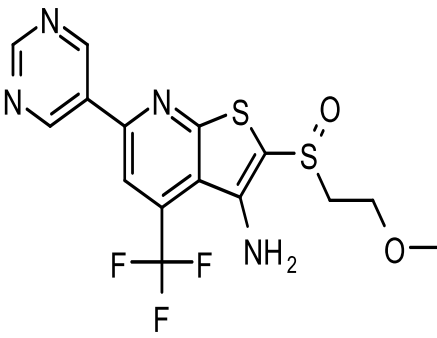
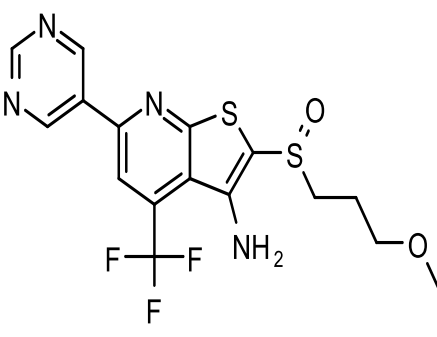
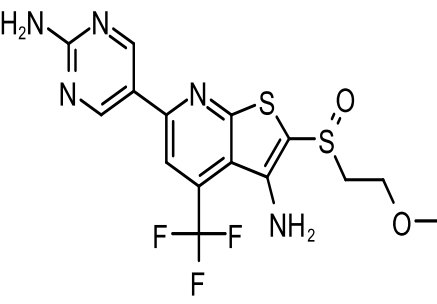
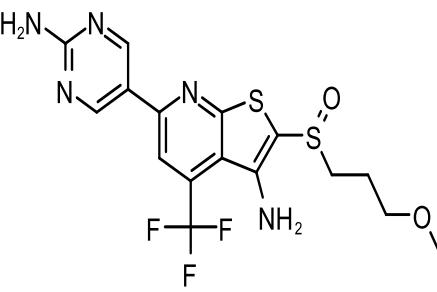
-185-

122		***
123		***
124		***
125		***

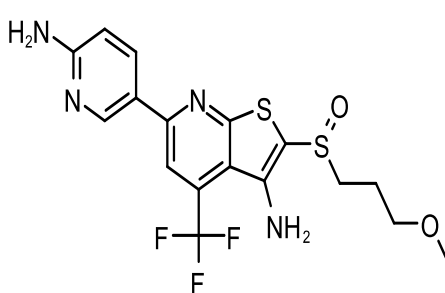
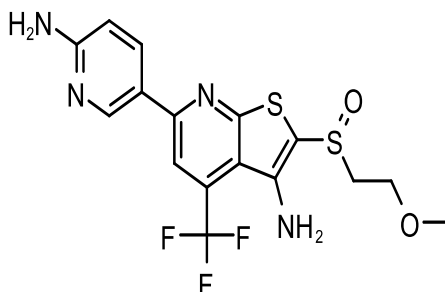
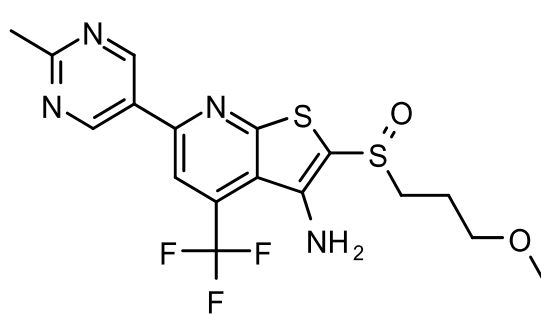
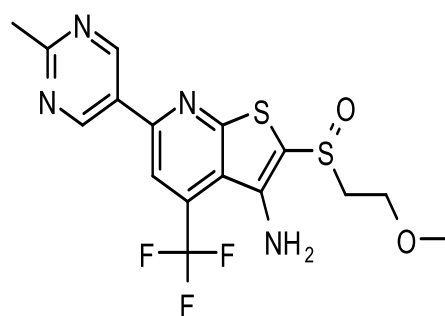
-186-

126		***
127		***
128		***
129		***

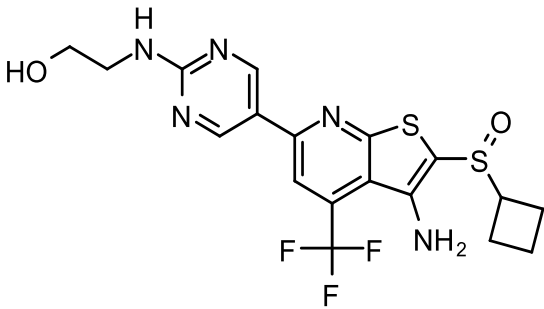
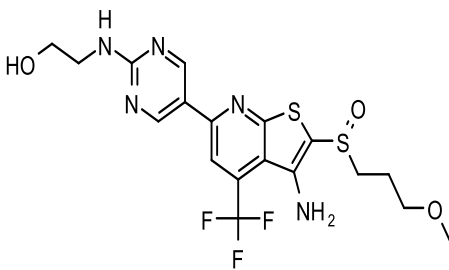
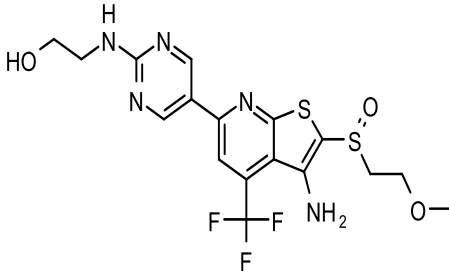
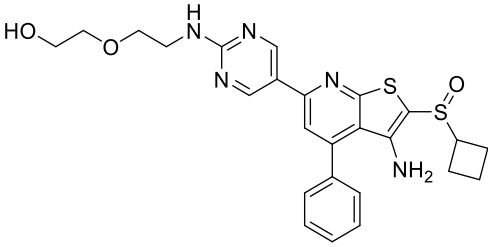
-187-

130		***
131		***
132		***
133		***

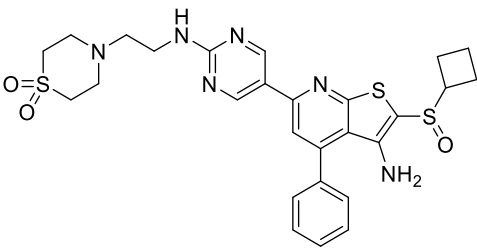
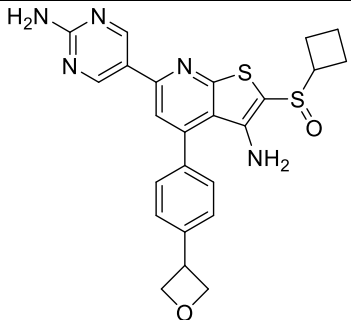
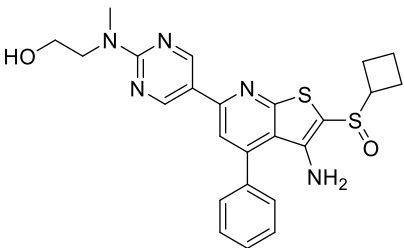
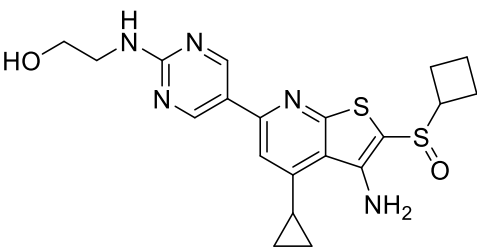
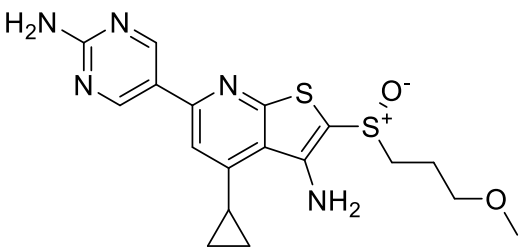
-188-

134		**
135		**
136		**
137		***

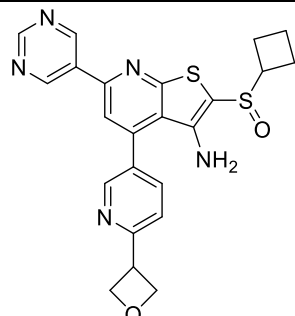
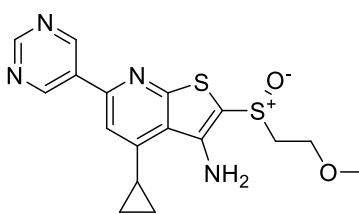
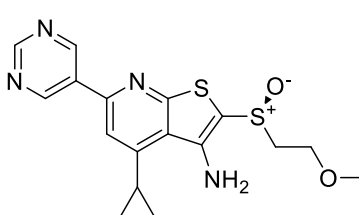
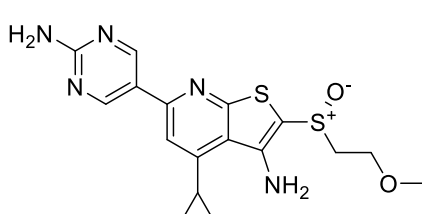
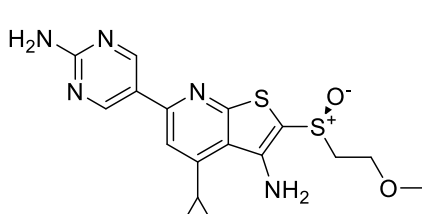
-189-

138		**
139		**
140		**
141		***

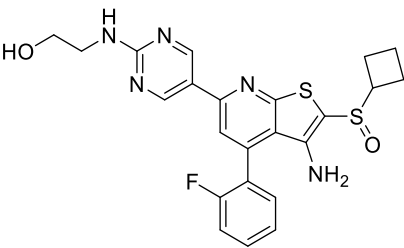
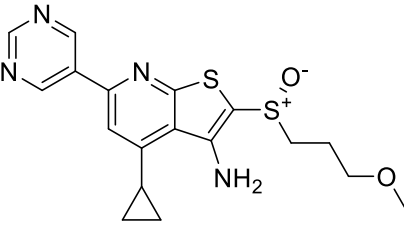
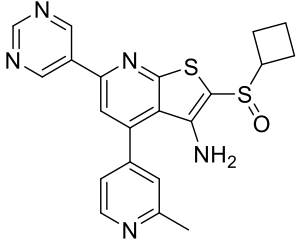
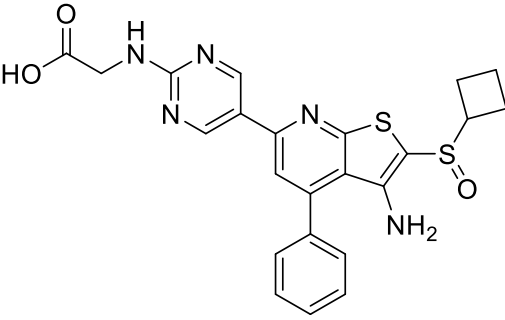
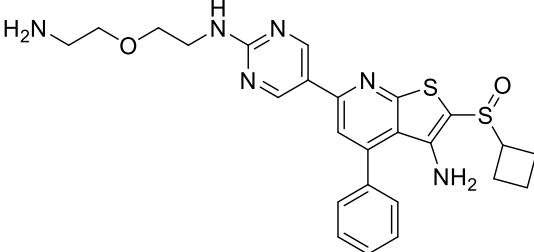
-190-

142		***
143		***
144		***
145		***
146		***

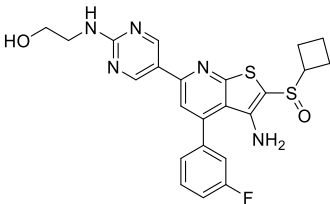
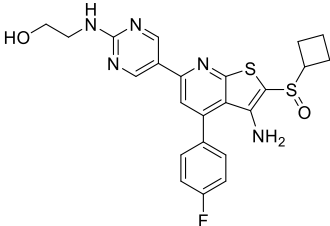
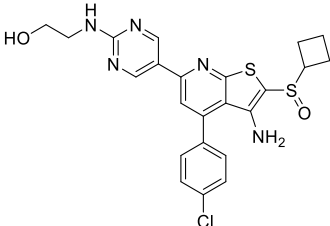
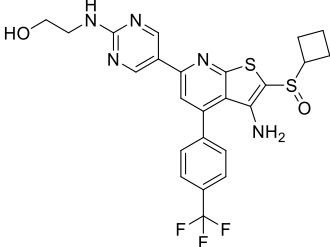
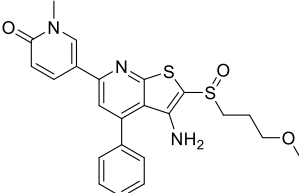
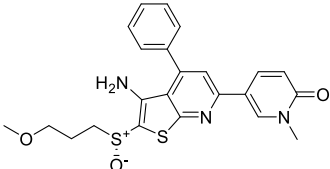
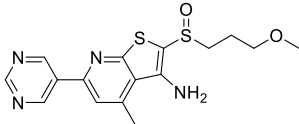
-191-

147		***
148		***
149		*
150		***
151		*

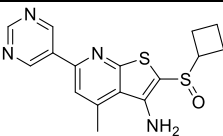
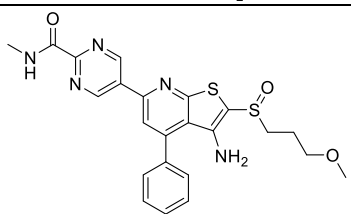
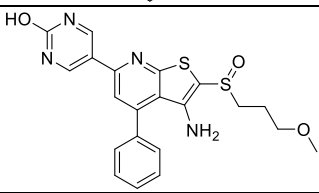
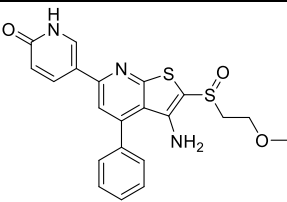
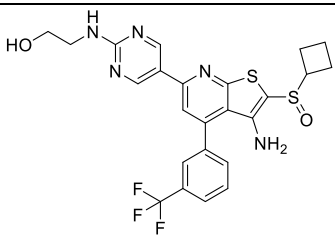
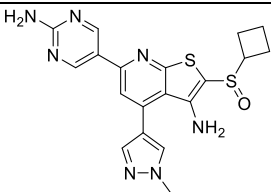
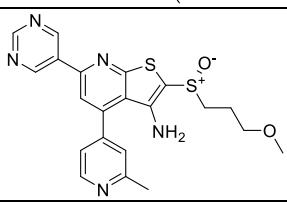
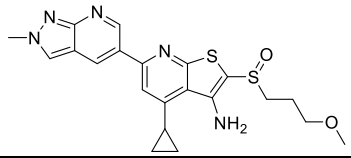
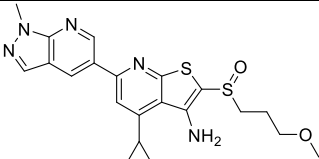
-192-

152		***
153		***
154		***
155		***
156		***

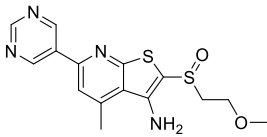
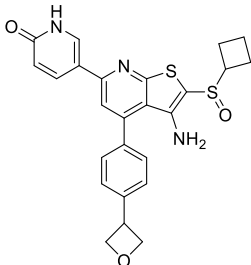
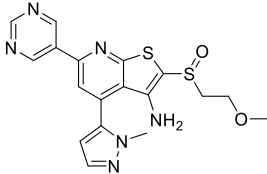
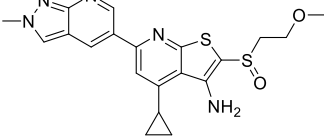
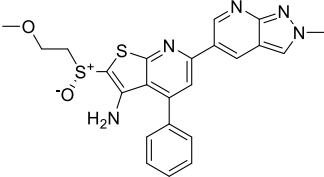
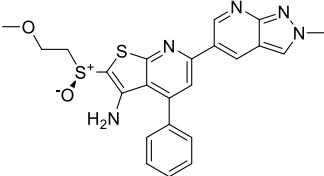
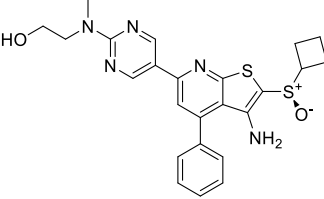
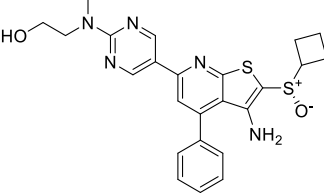
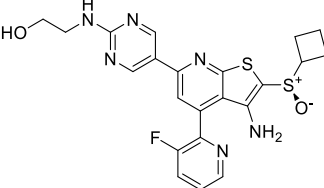
-193-

157		***
158		**
159		***
160		**
161		***
162		***
163		***

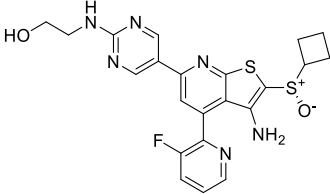
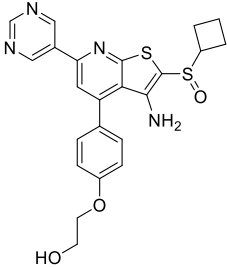
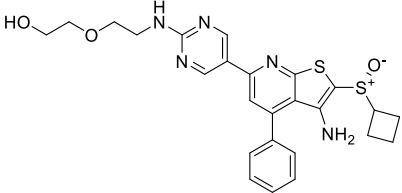
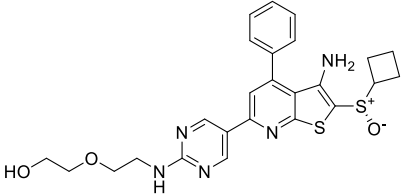
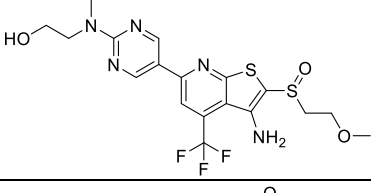
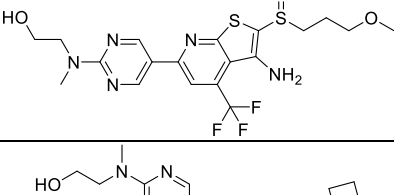
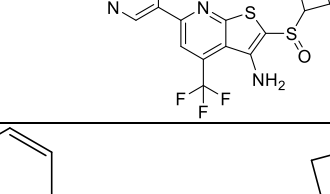
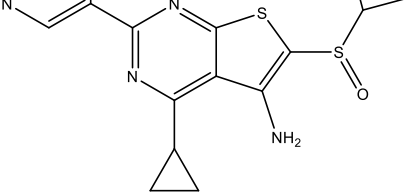
-194-

164		***
165		**
166		**
167		***
168		**
169		***
170		***
171		***
172		**

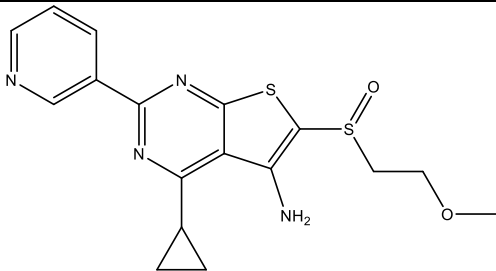
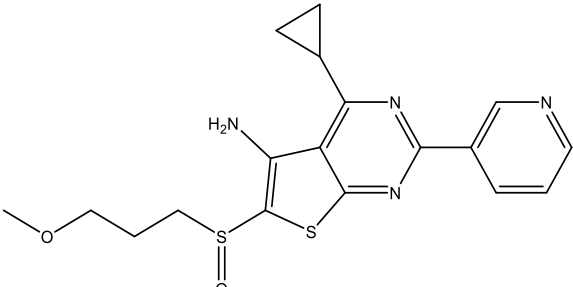
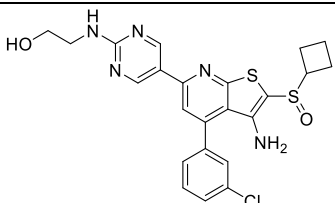
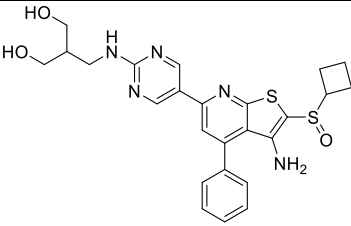
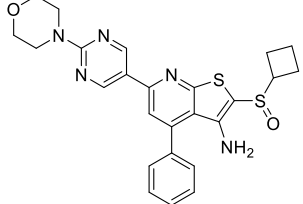
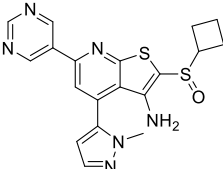
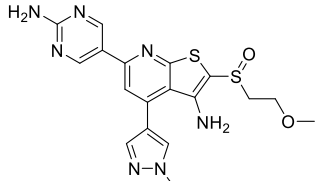
-195-

173		***
174		**
175		**
176		****
177		**
178		*
179		****
180		*
181		***

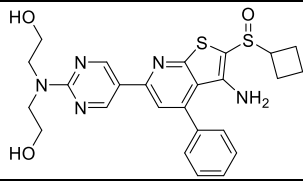
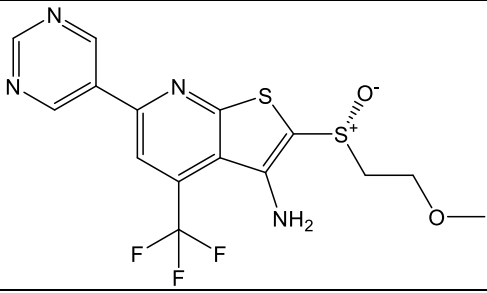
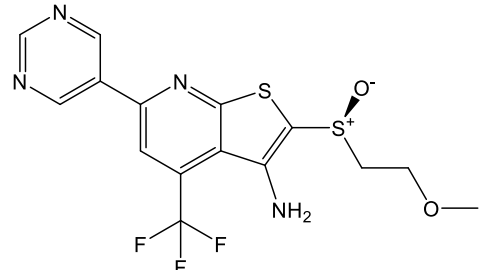
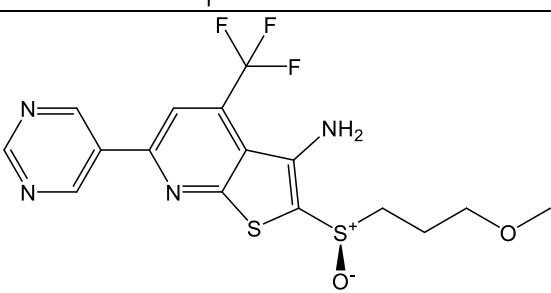
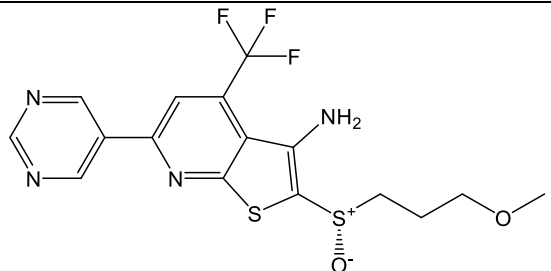
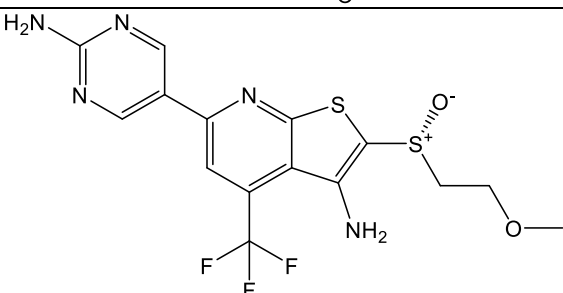
-196-

182		*
183		***
184		***
185		*
186		**
187		**
188		**
189		***

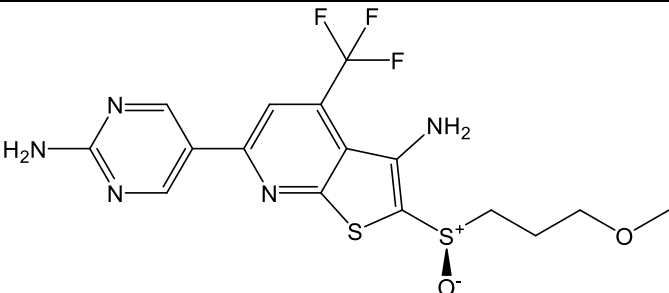
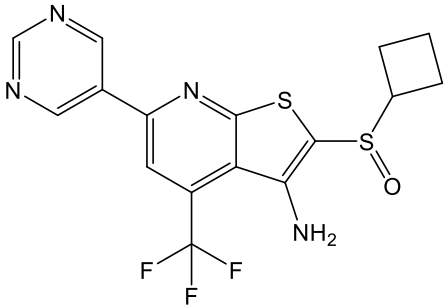
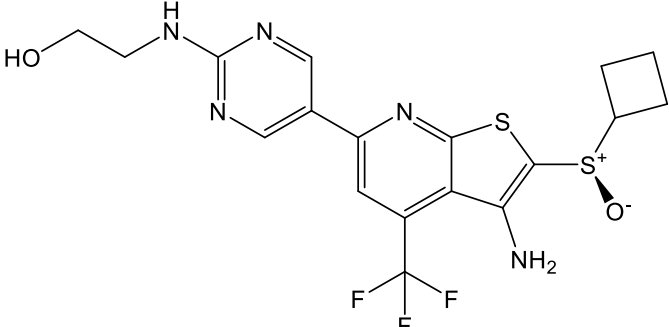
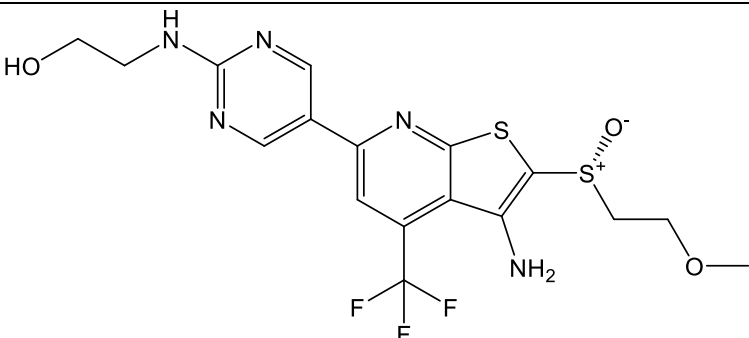
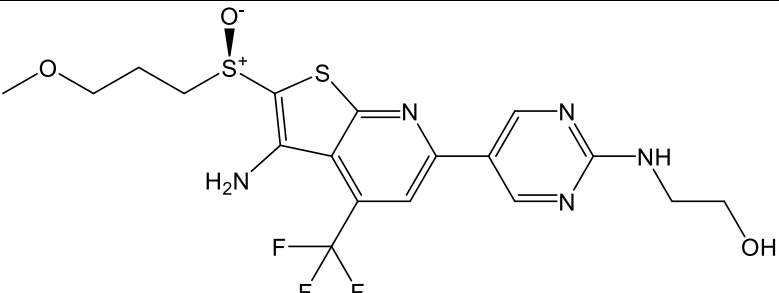
-197-

190		***
191		**
192		***
193		***
194		**
195		***
196		***

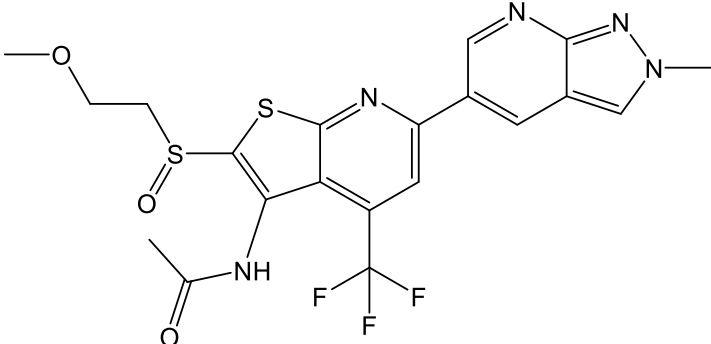
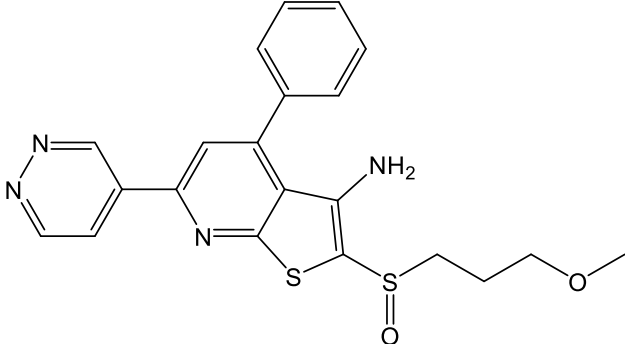
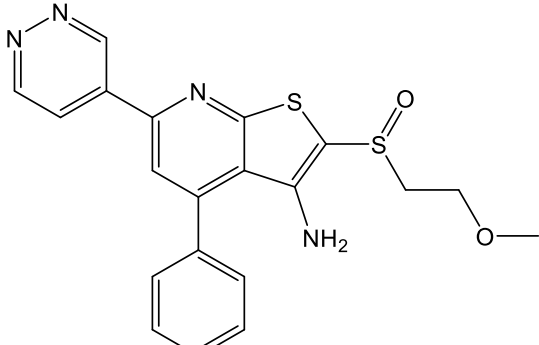
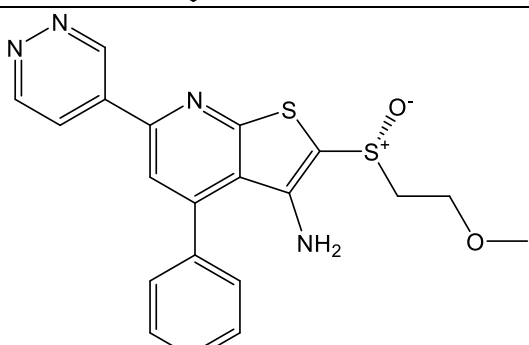
-198-

197		****
198		***
199		*
200		****
201		*
202		****

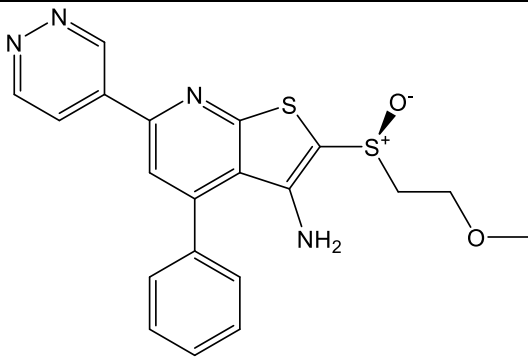
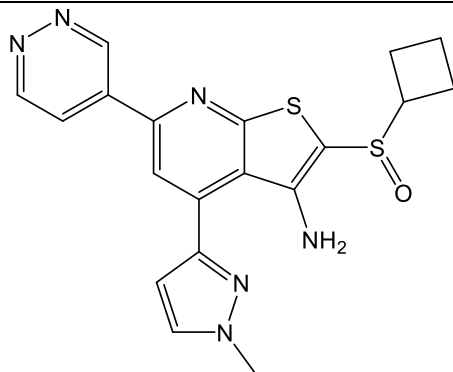
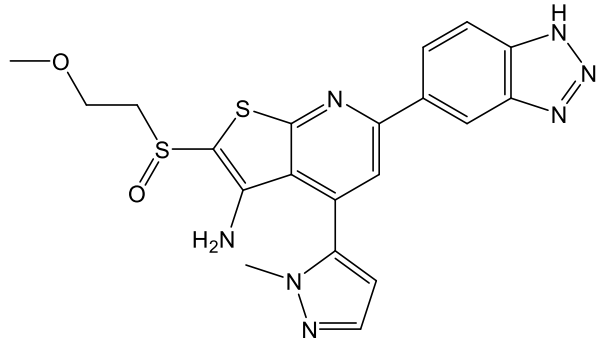
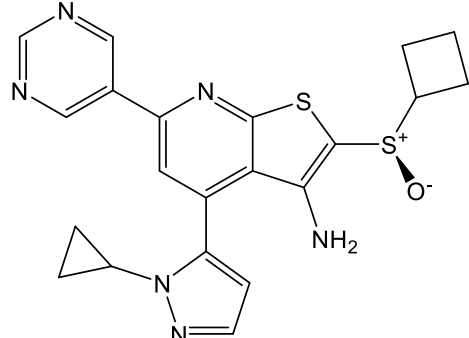
-199-

203		***
204		***
205		***
206		***
207		***

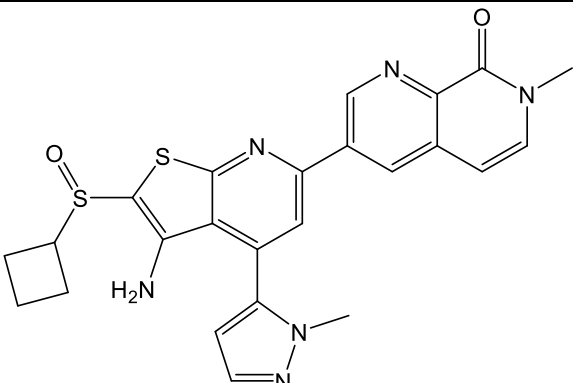
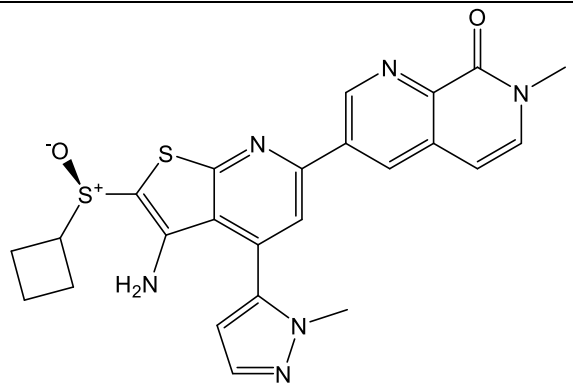
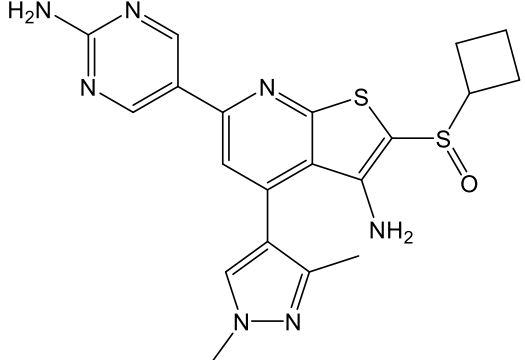
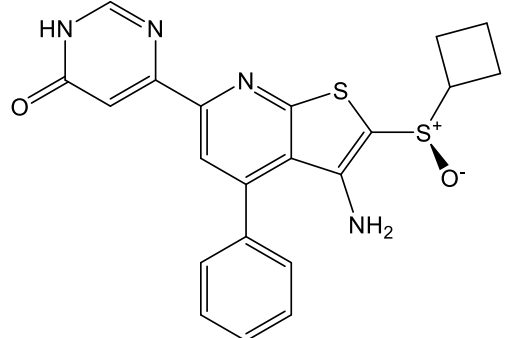
-200-

208		*
209		***
210		***
211		***

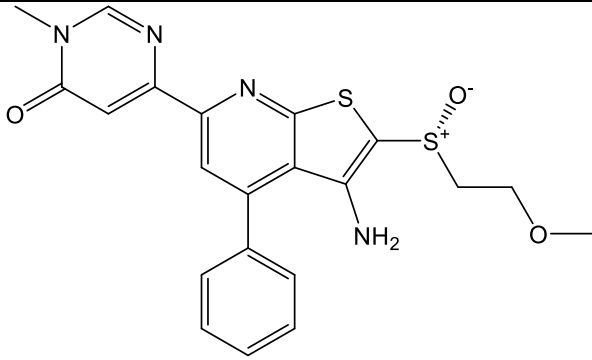
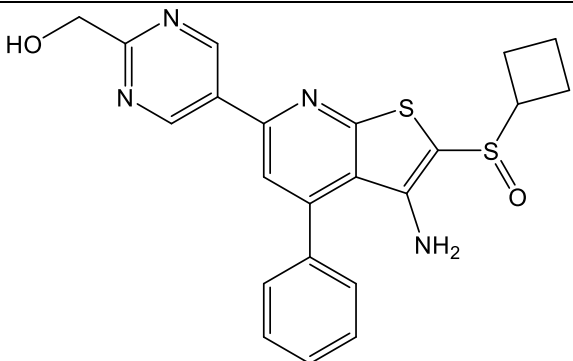
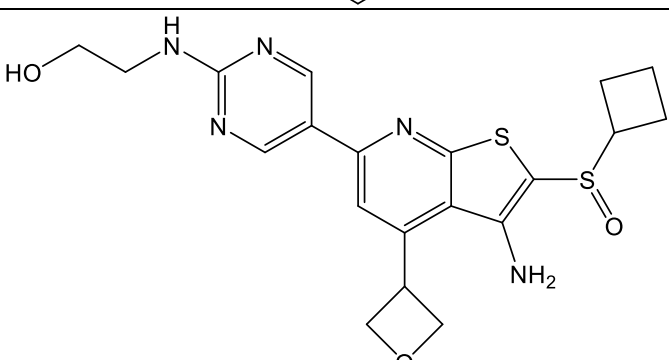
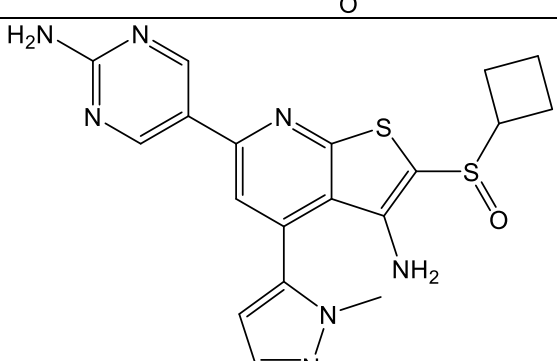
-201-

212		*
213		***
214		***
215		***

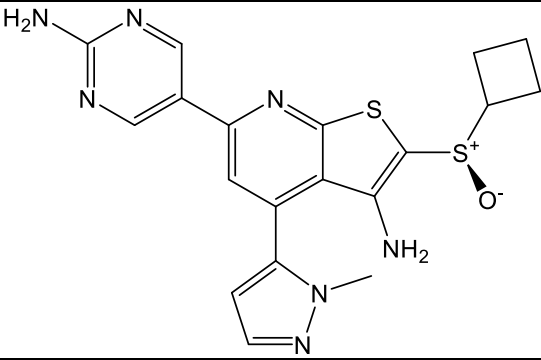
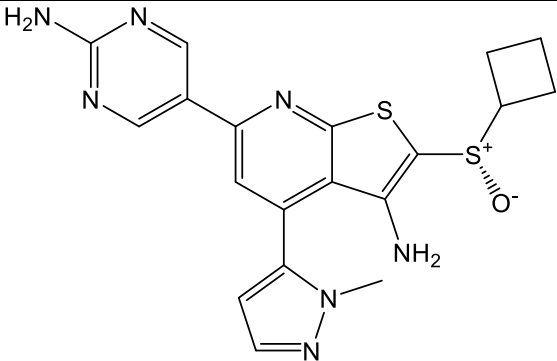
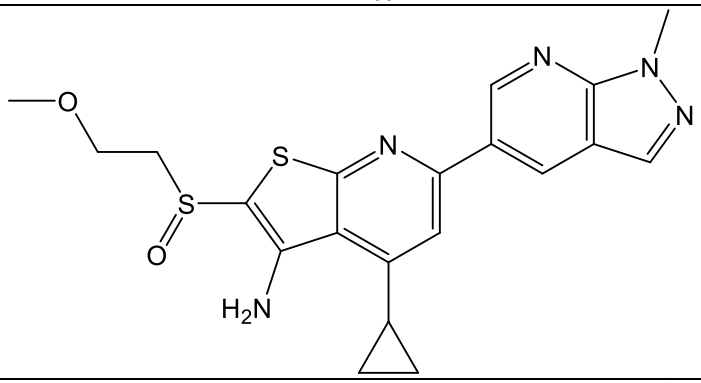
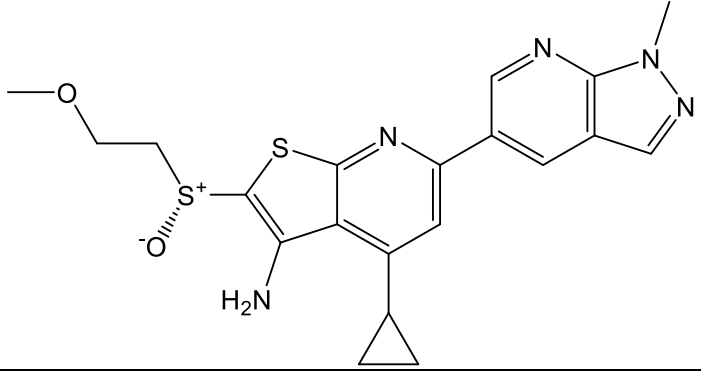
-202-

216		***
217		***
218		***
219		***

-203-

220		***
221		***
222		***
223		***

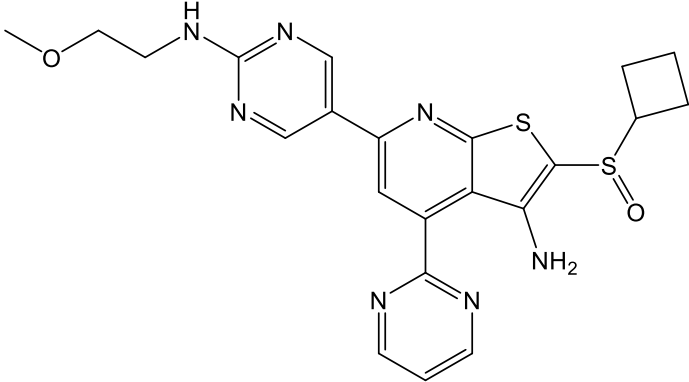
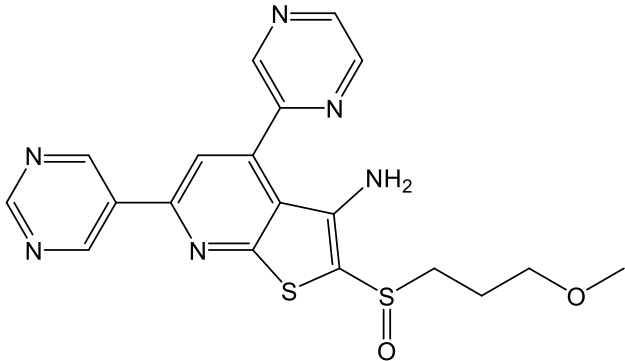
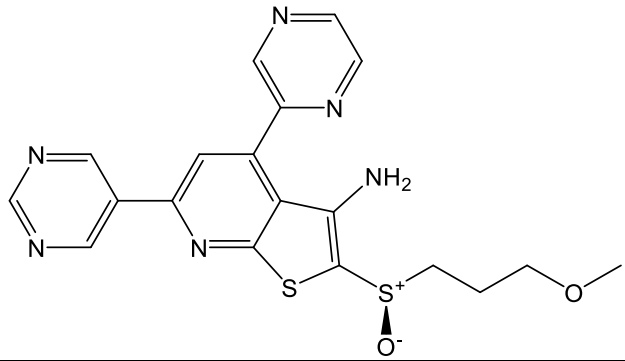
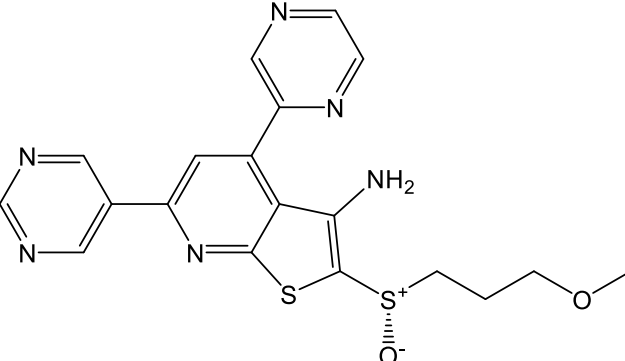
-204-

224		***
225		*
226		***
227		***

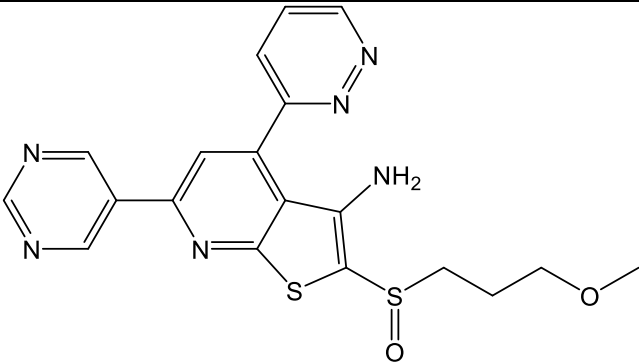
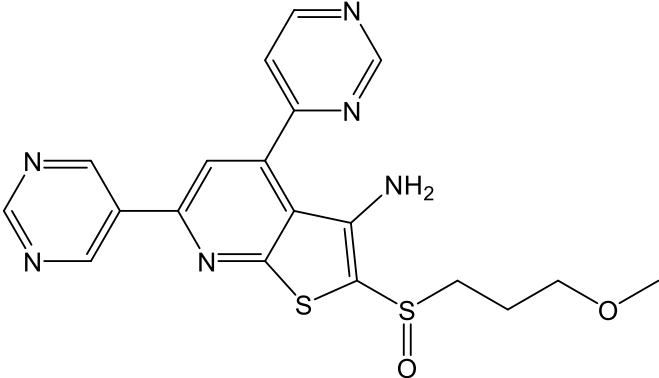
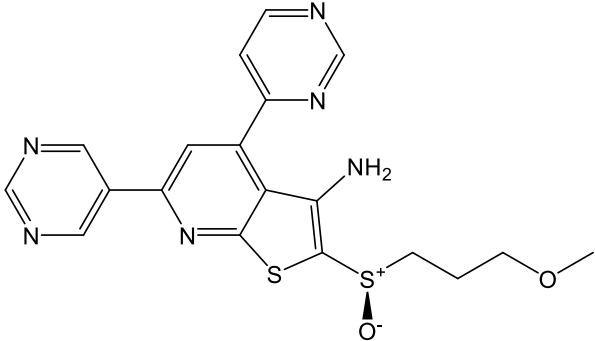
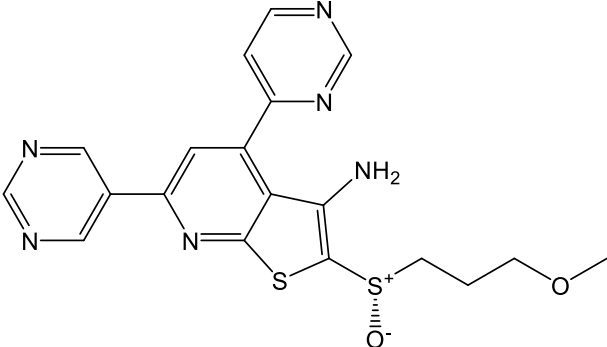
-205-

228		*
229		***
230		***
231		*

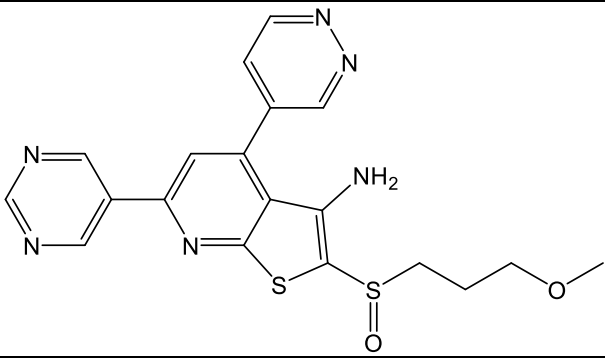
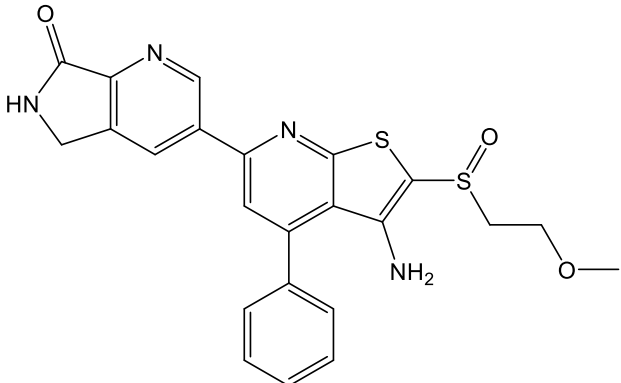
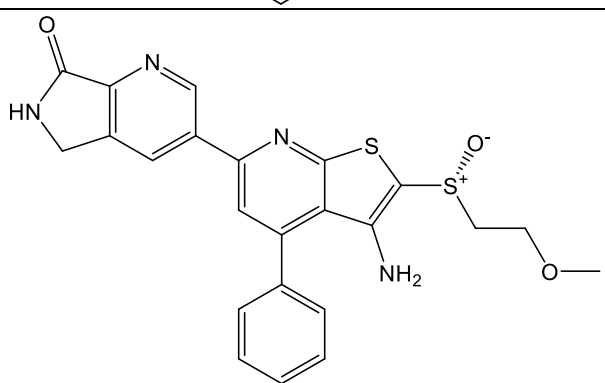
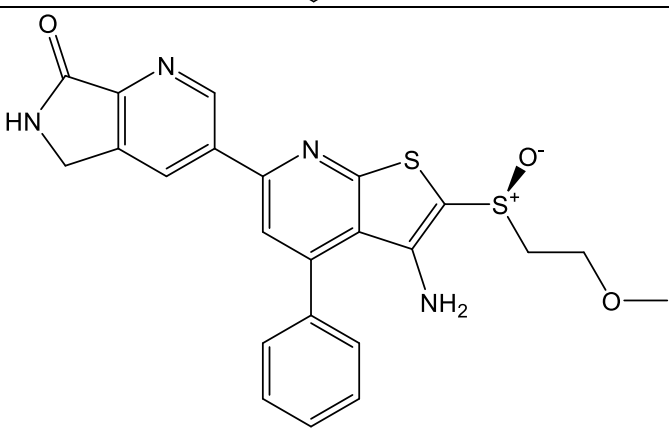
-206-

232		***
233		***
234		*
235		***

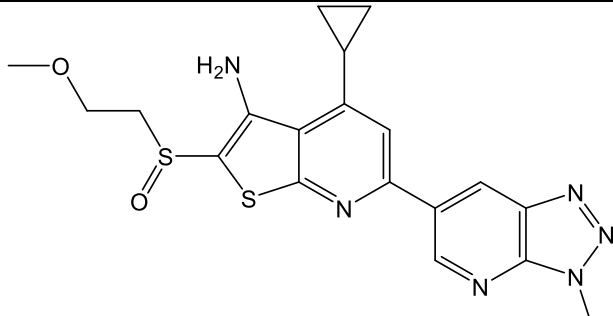
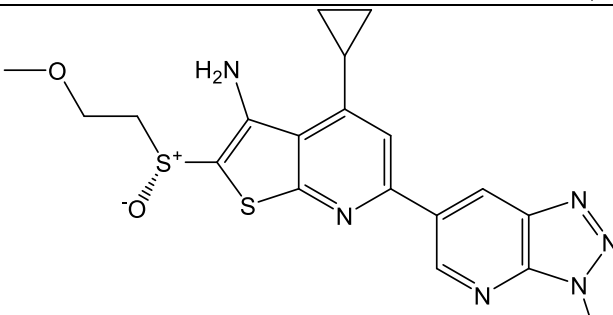
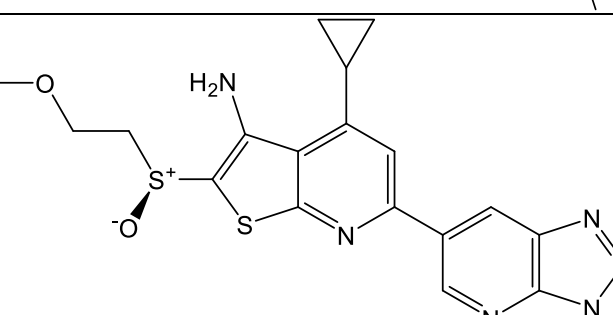
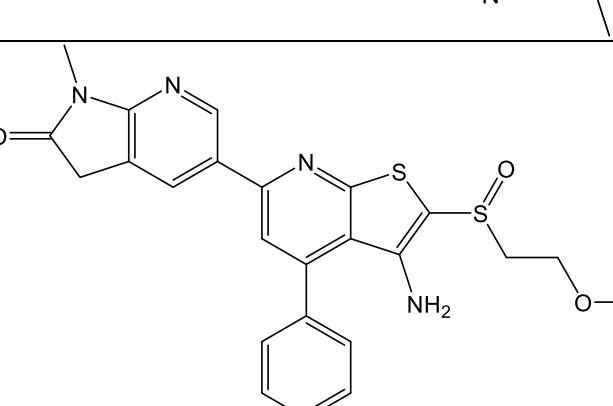
-207-

236		***
237		***
238		***
239		*

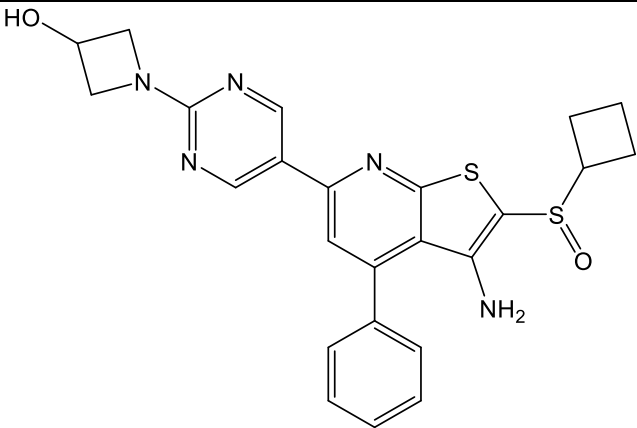
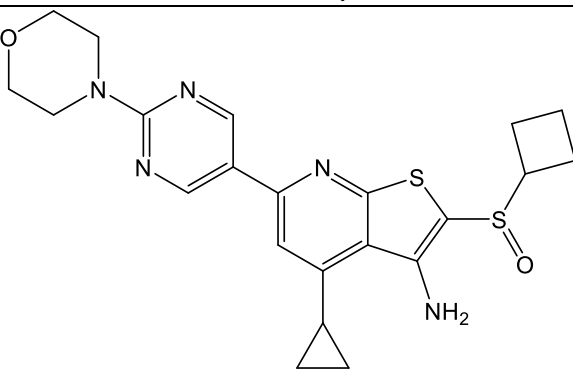
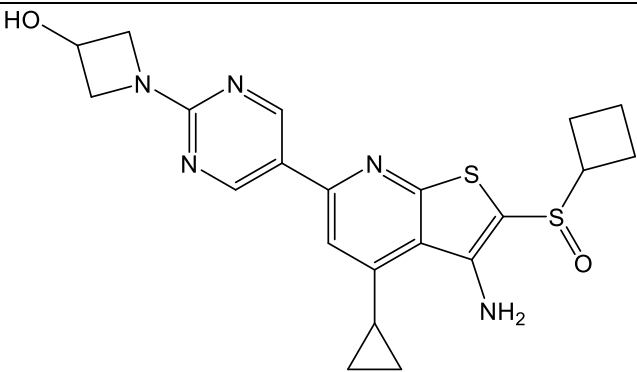
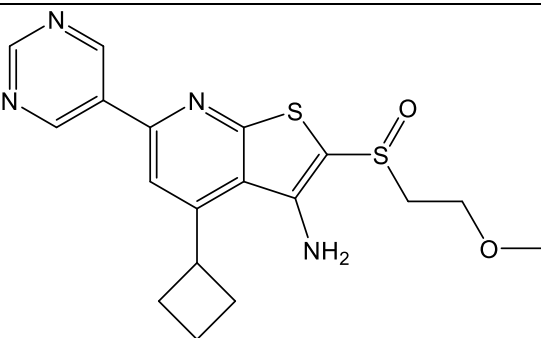
-208-

240		**
241		***
242		***
243		*

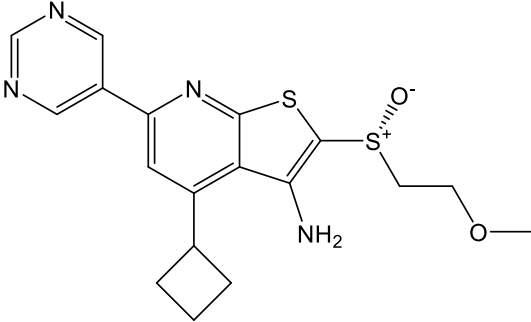
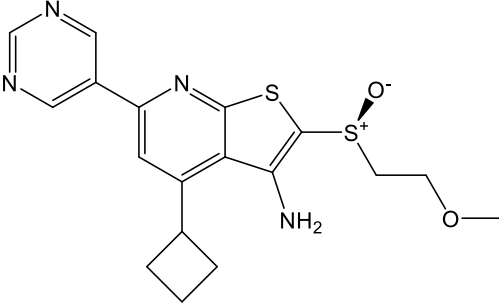
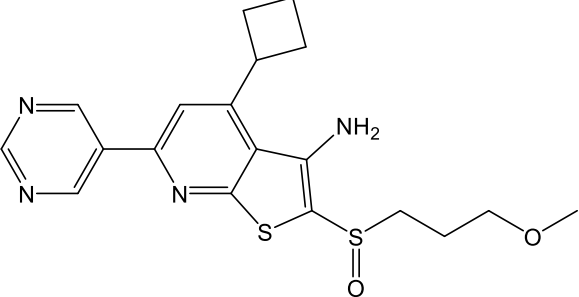
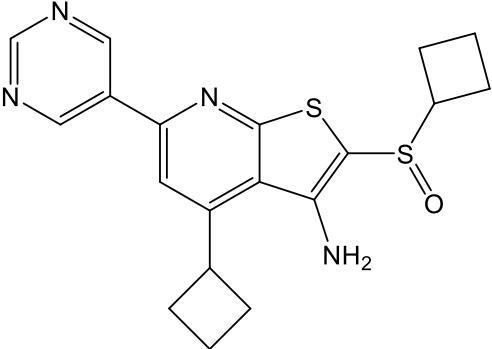
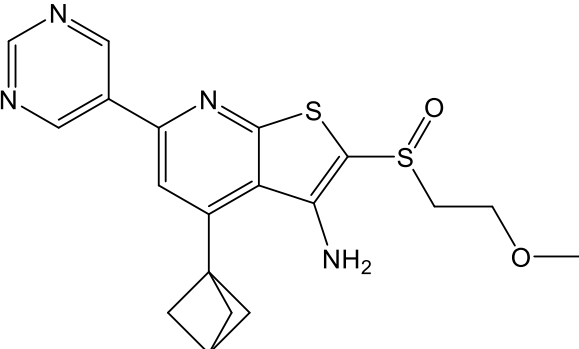
-209-

244		***
245		***
246		*
247		***

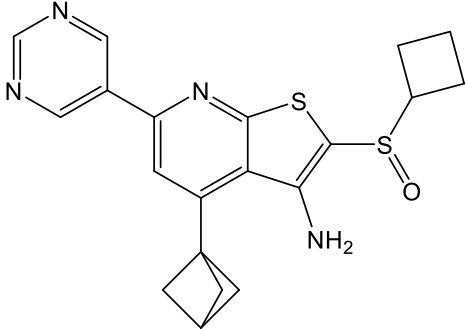
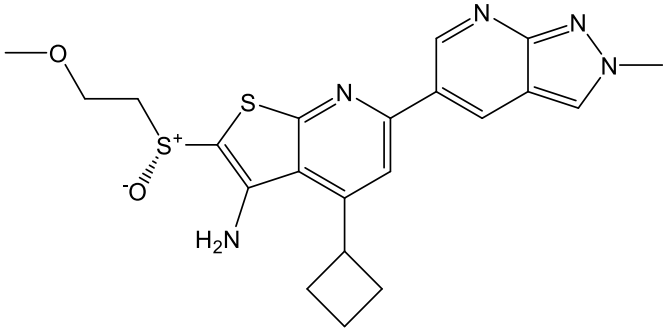
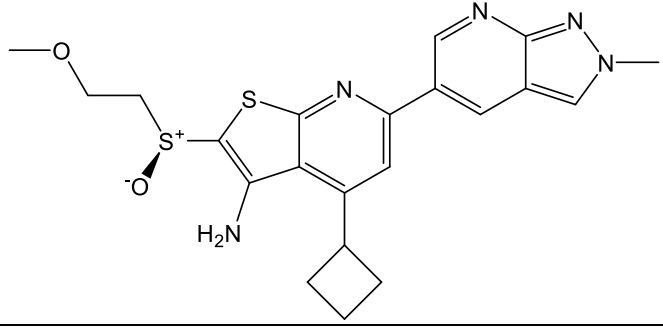
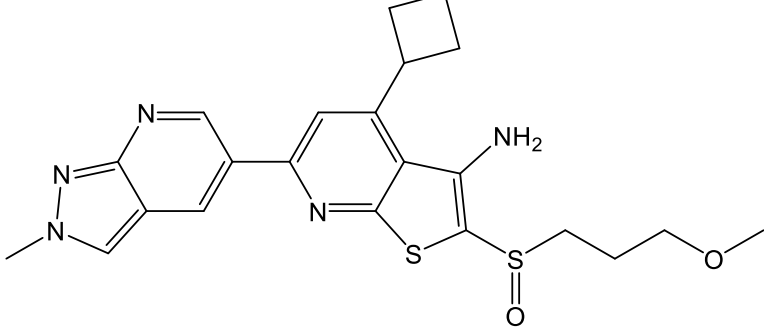
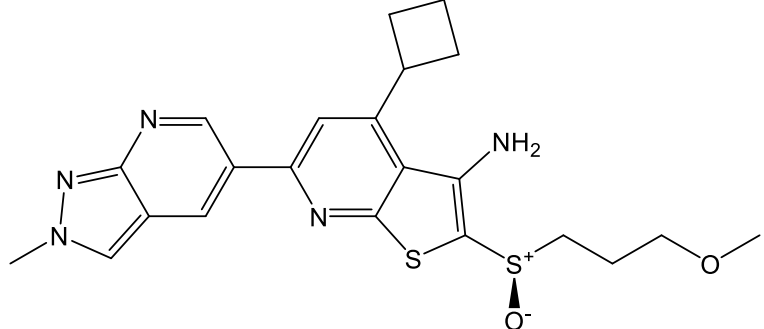
-210-

248		***
249		***
250		***
251		***

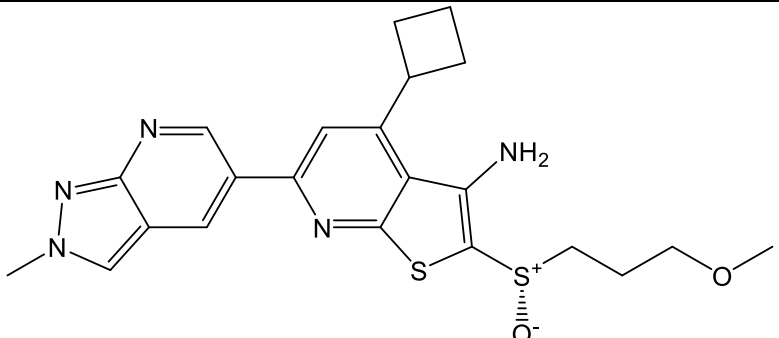
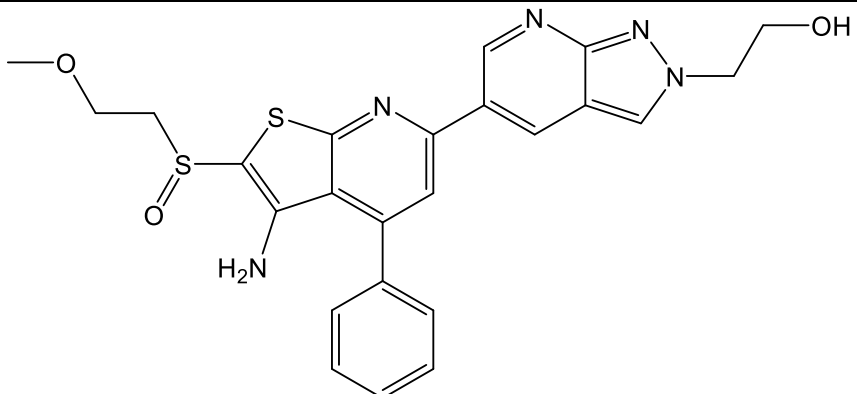
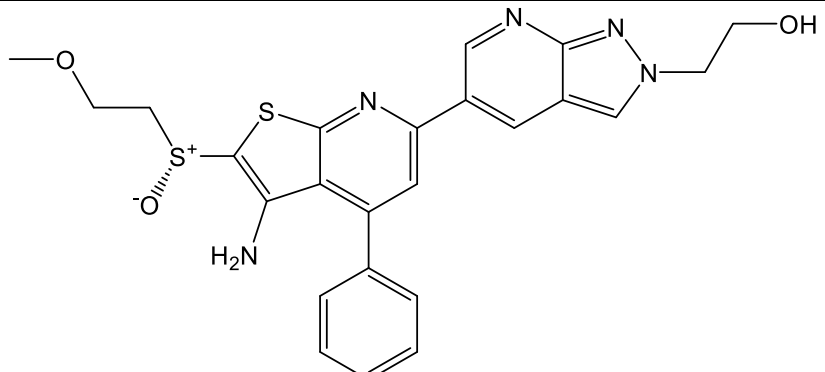
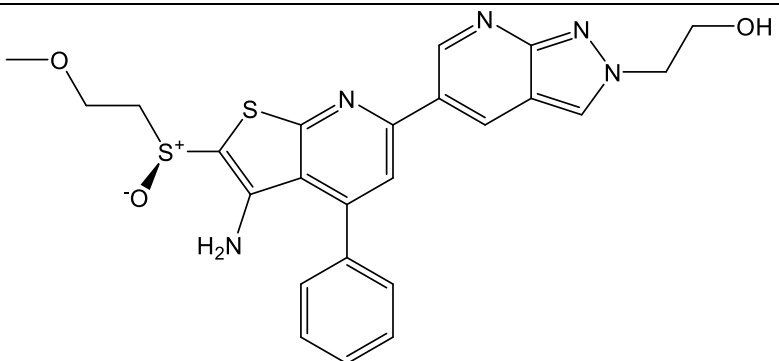
-211-

252		***
253		*
254		***
255		***
256		***

-212-

257		***
258		***
259		*
260		***
261		***

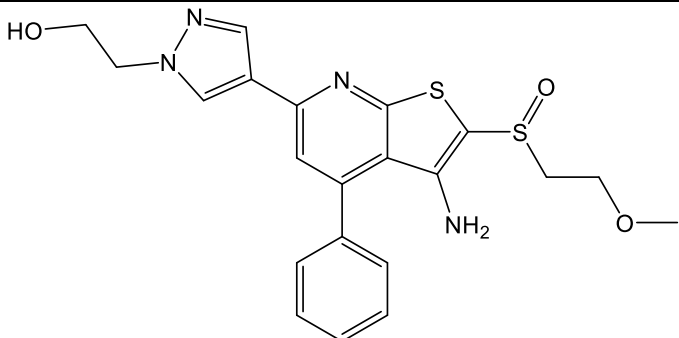
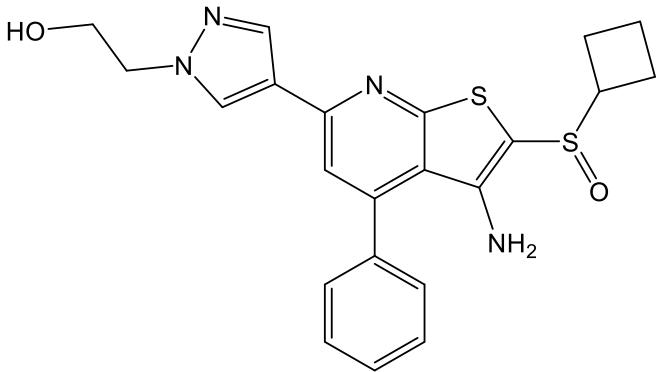
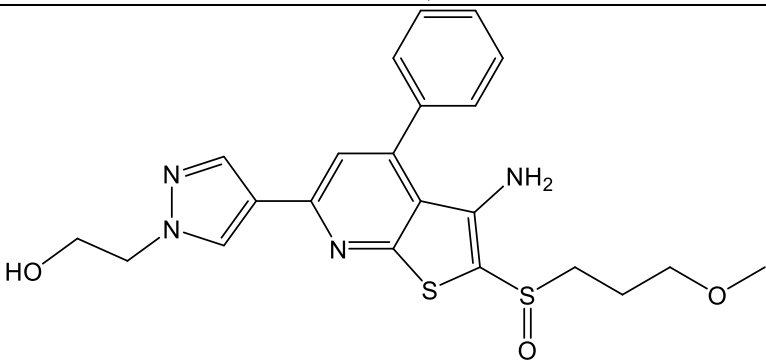
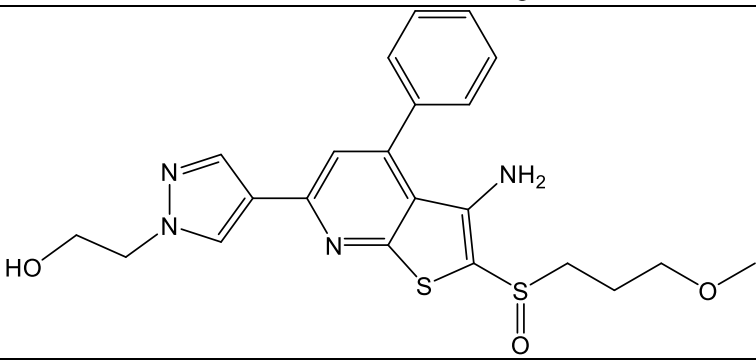
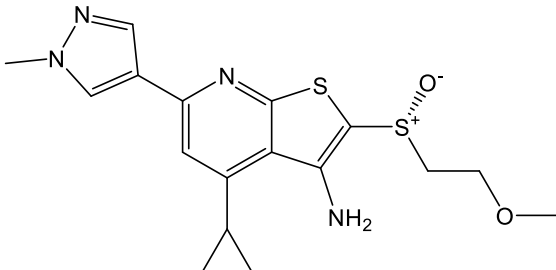
-213-

262		*
263		***
264		***
265		*

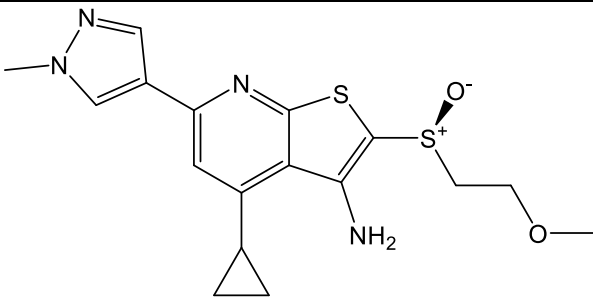
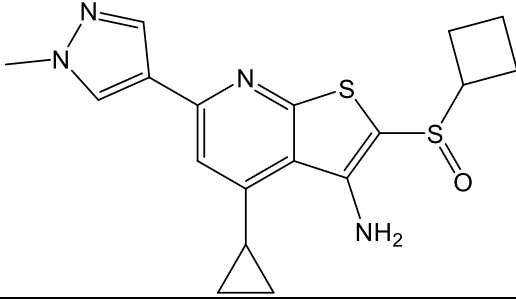
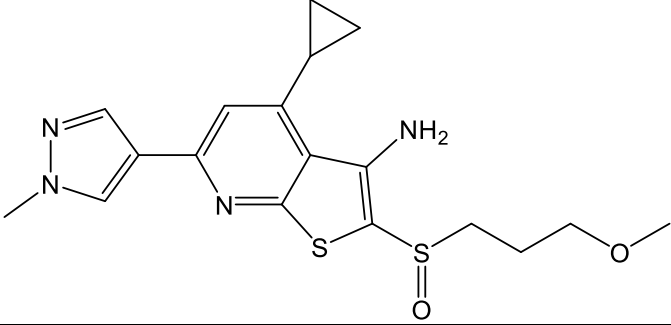
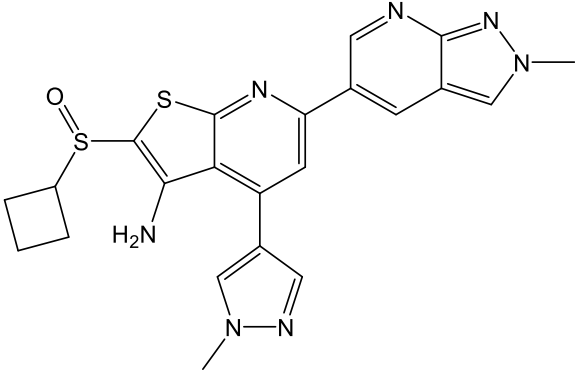
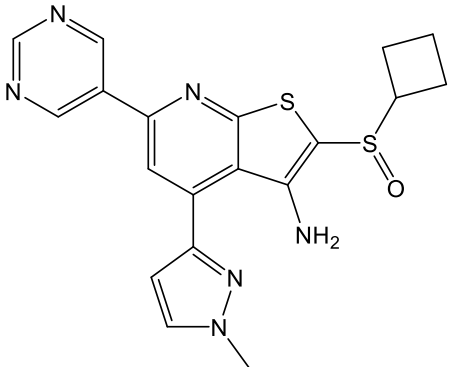
-214-

266		***
267		***
268		*
269		***
270		***

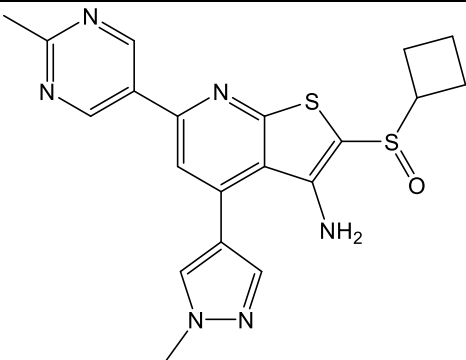
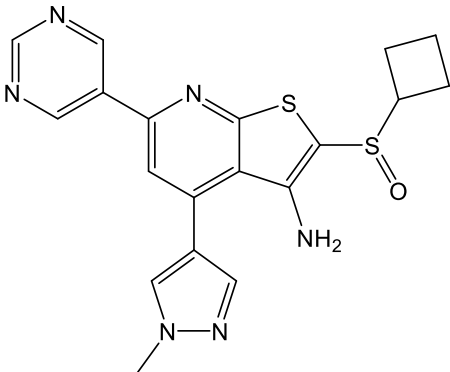
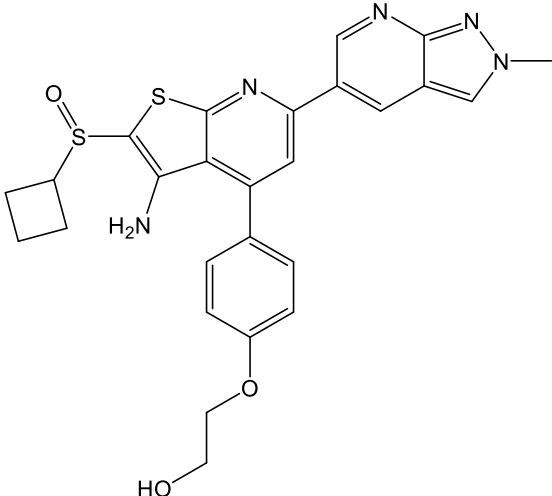
-215-

271		***
272		***
273		***
274		***
275		***

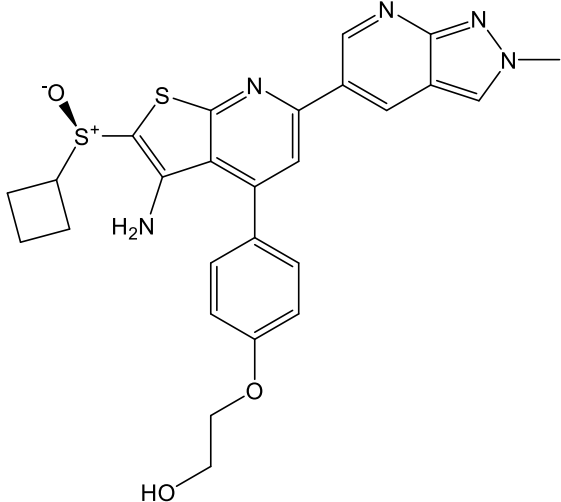
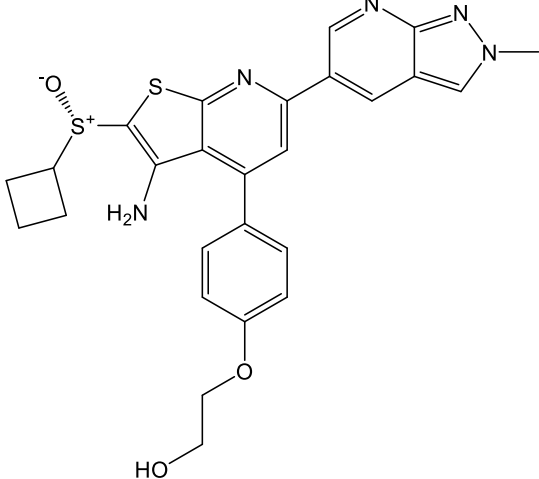
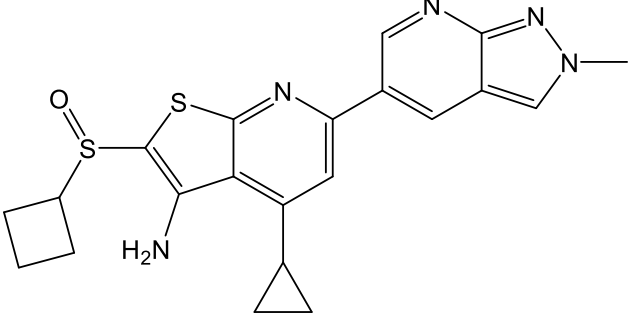
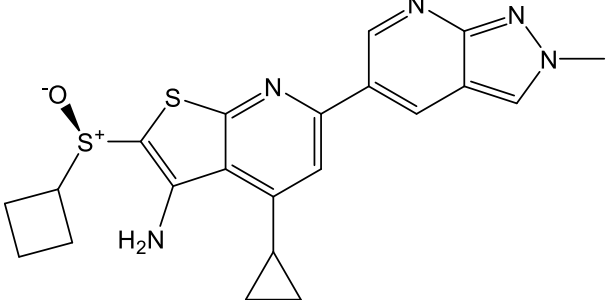
-216-

276		*
277		***
278		***
279		**
280		***

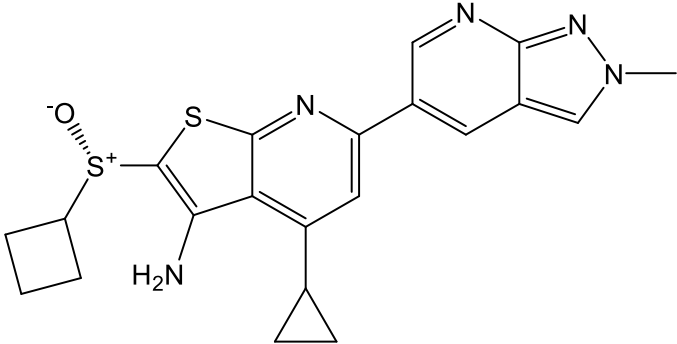
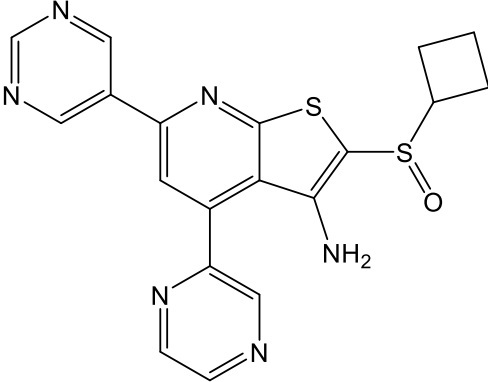
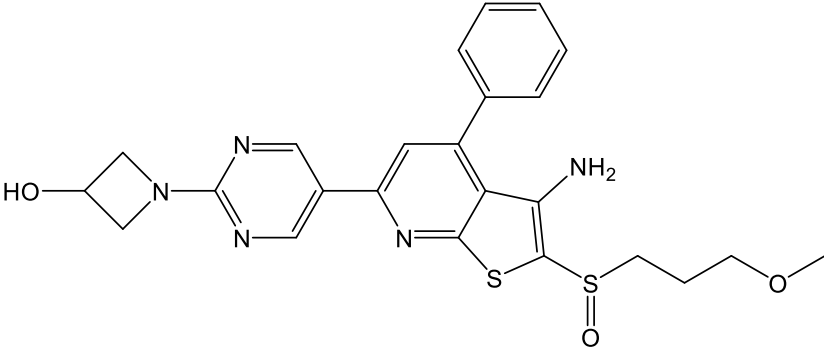
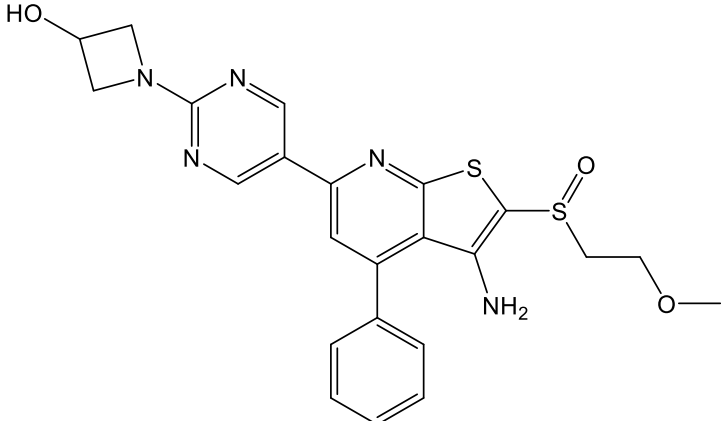
-217-

281		***
282		***
283		***

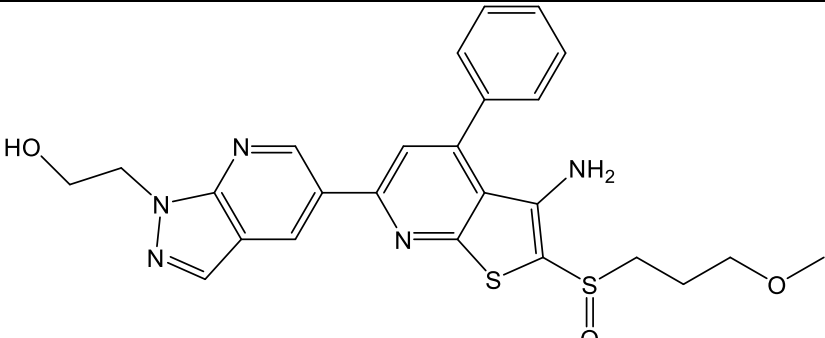
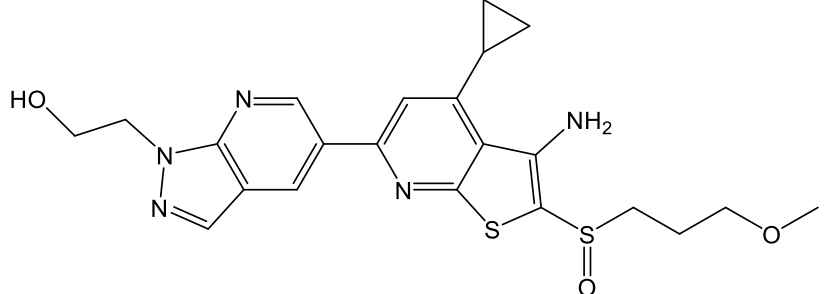
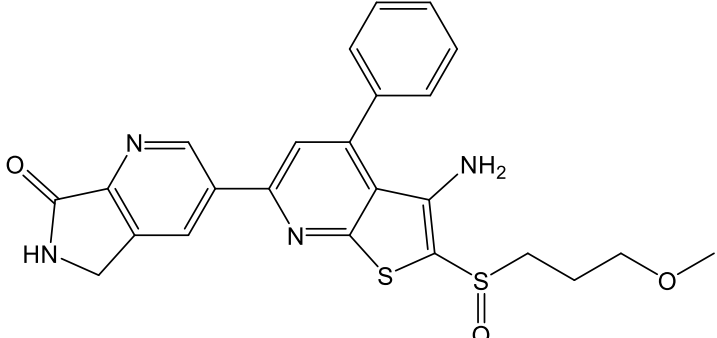
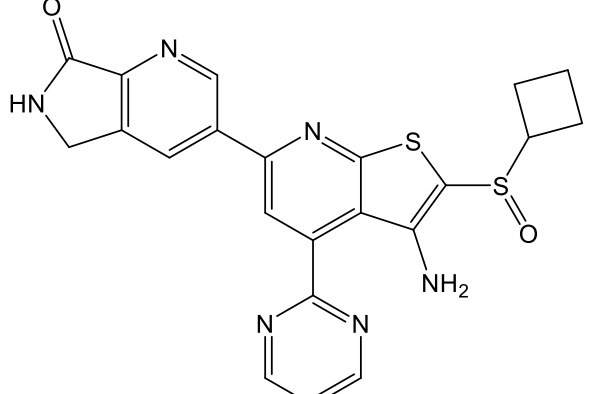
-218-

284		***
285		**
286		***
287		***

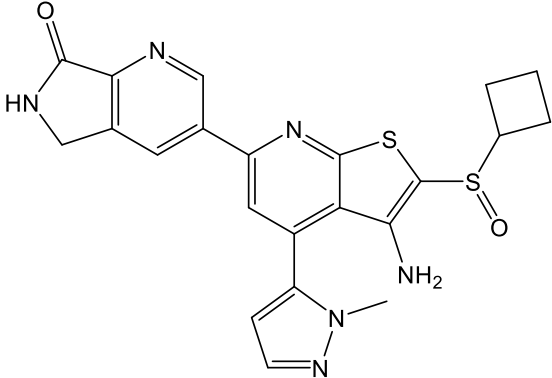
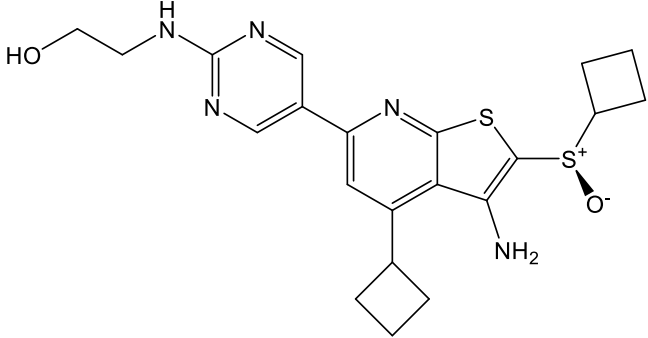
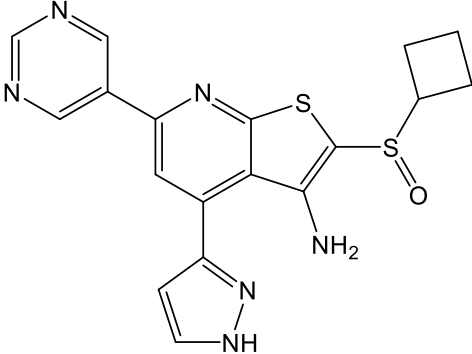
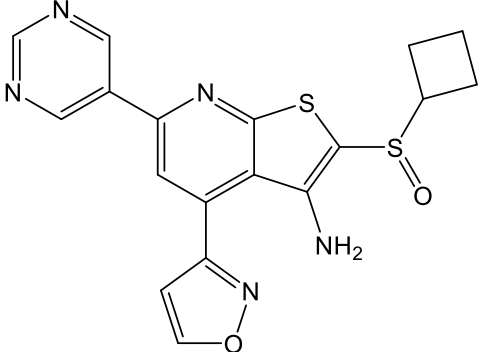
-219-

288		*
289		***
290		**
300		**

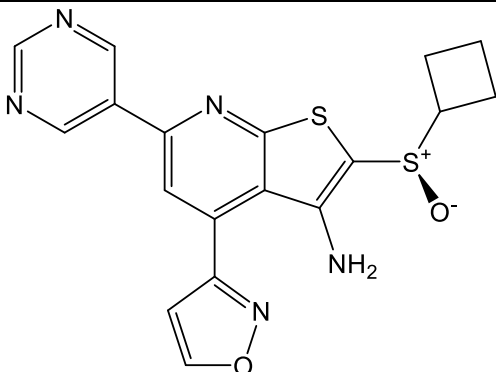
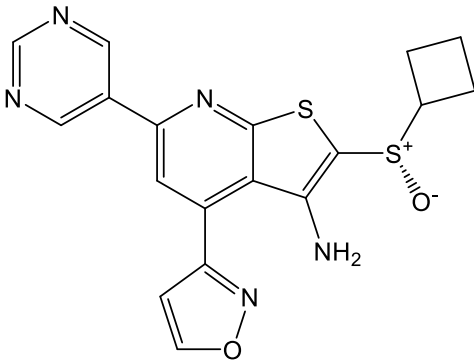
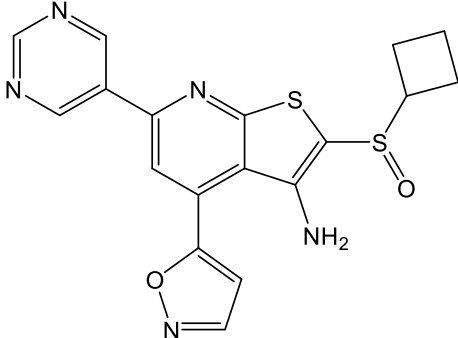
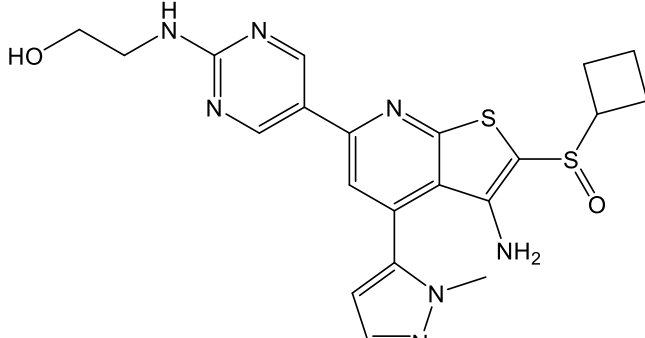
-220-

301		**
302		**
303		***
304		**

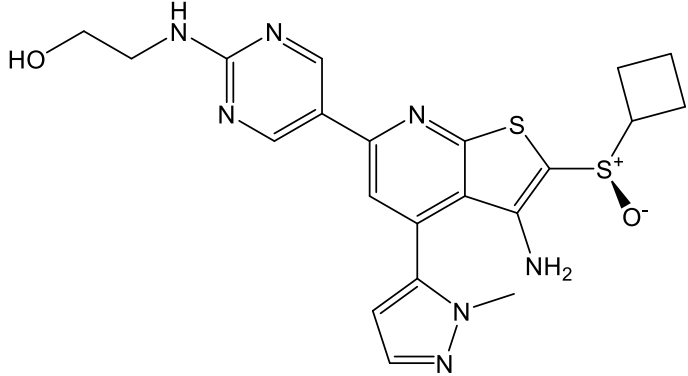
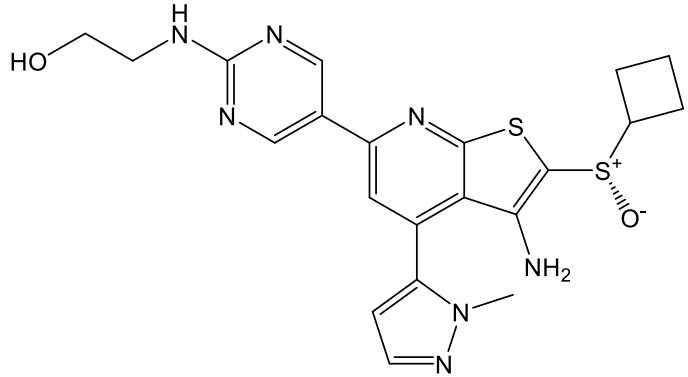
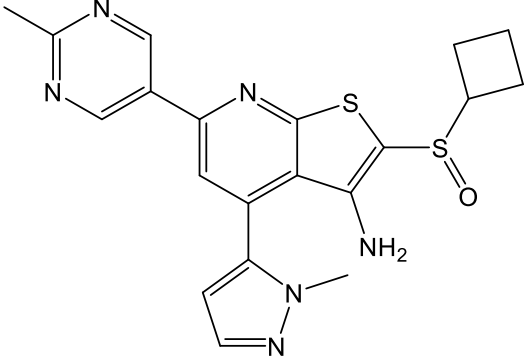
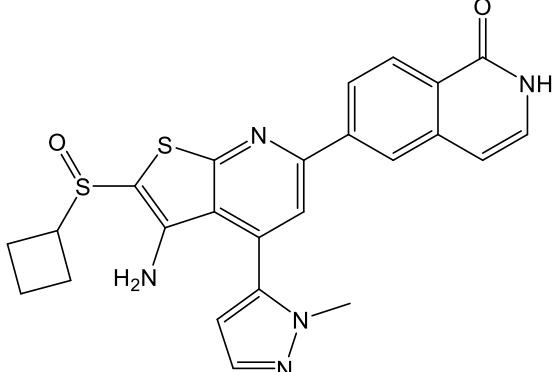
-221-

305		***
306		***
307		***
308		***

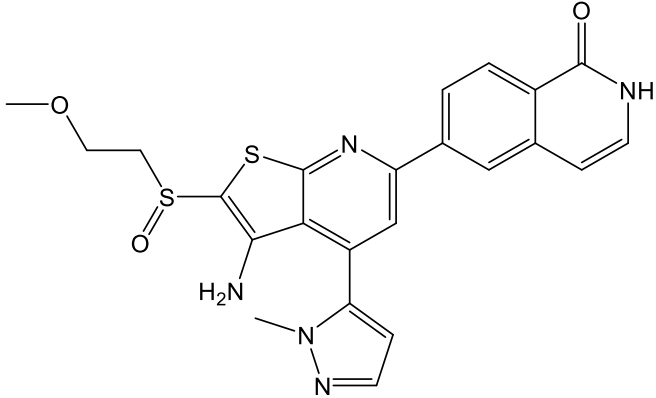
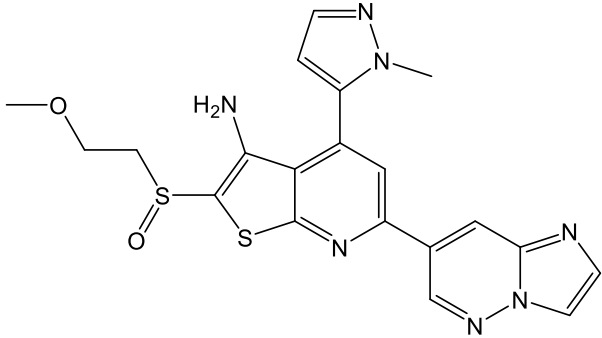
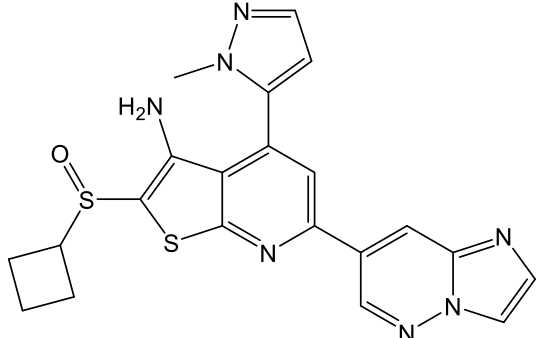
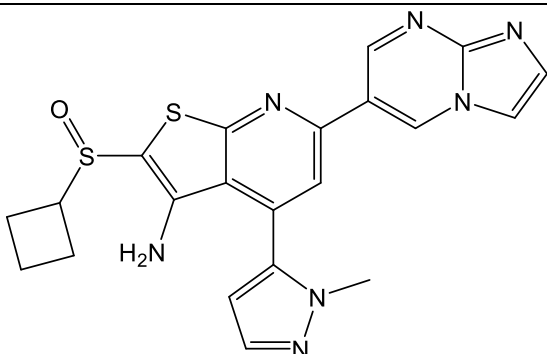
-222-

309		***
310		*
311		***
312		***

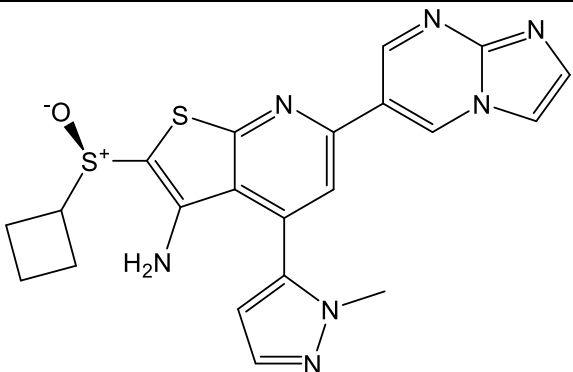
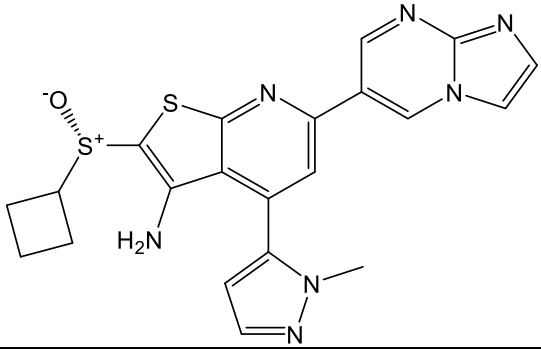
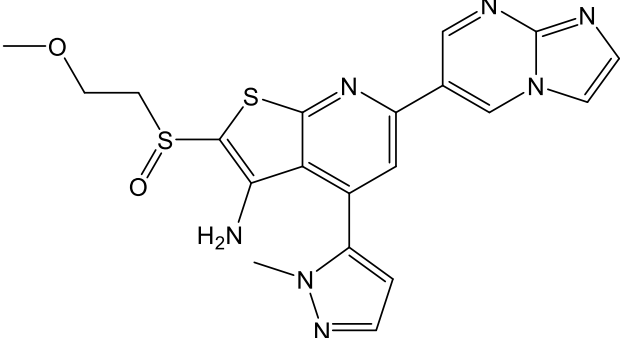
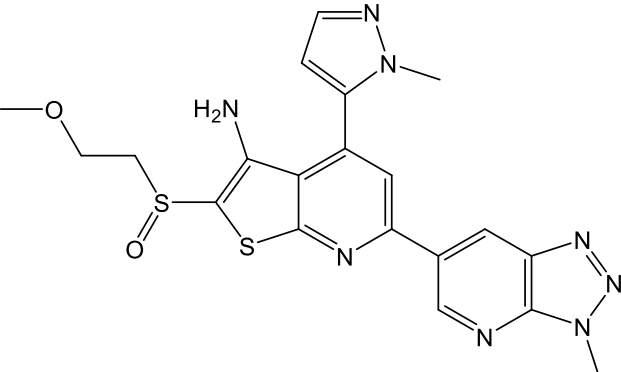
-223-

313		***
314		*
315		**
316		**

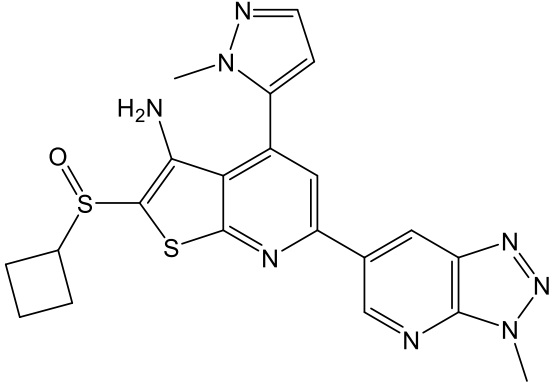
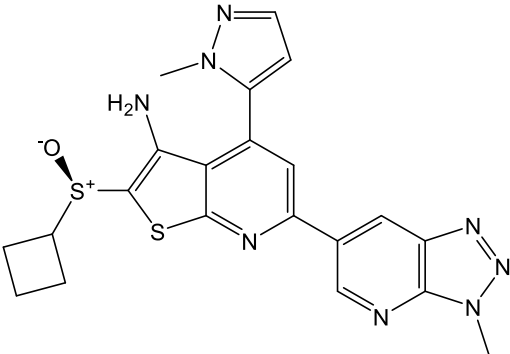
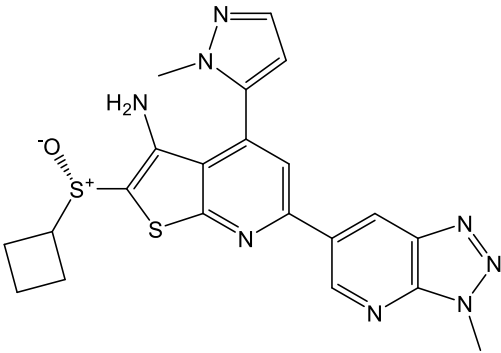
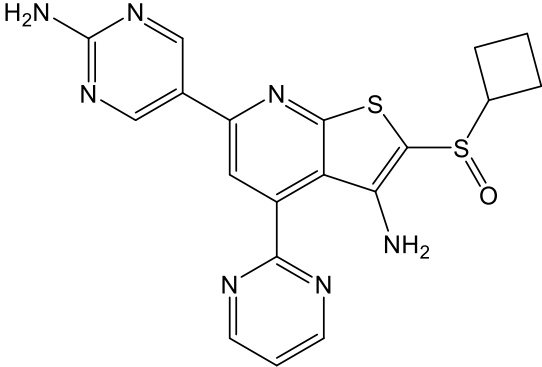
-224-

317		***
318		***
319		***
320		***

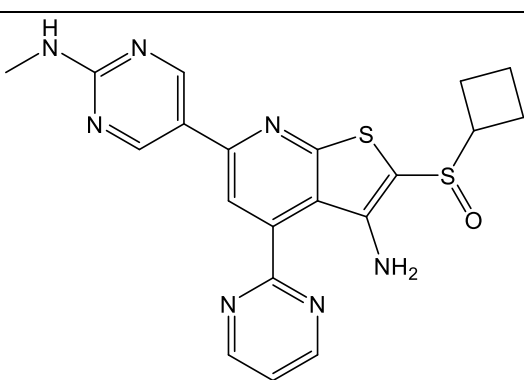
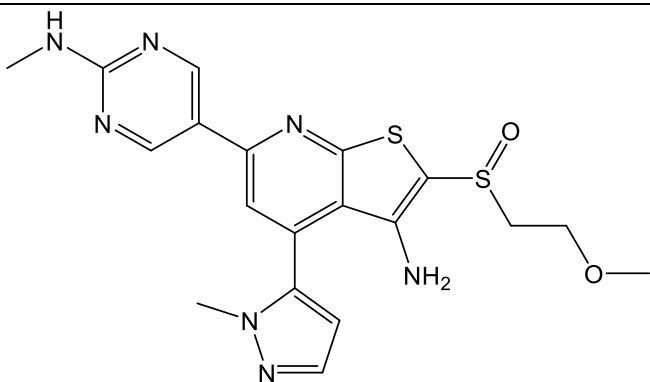
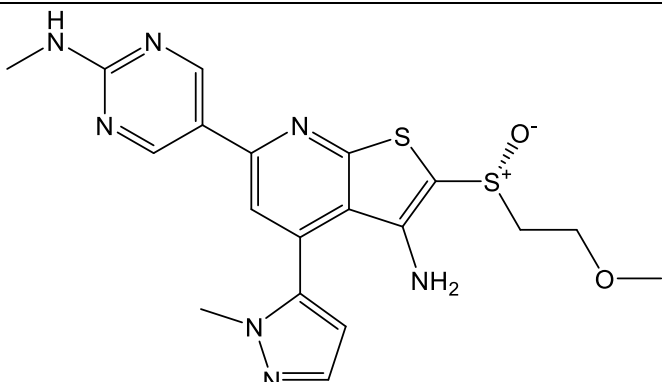
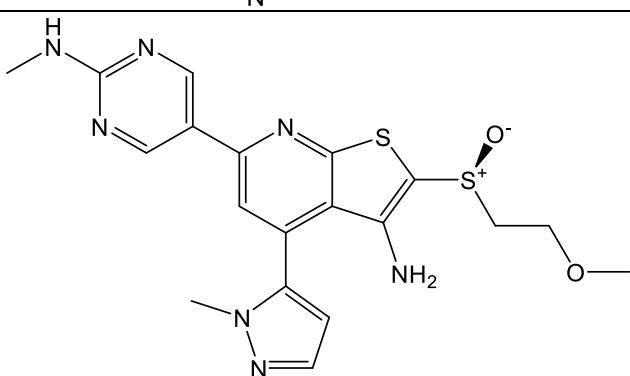
-225-

321		***
322		*
323		***
324		***

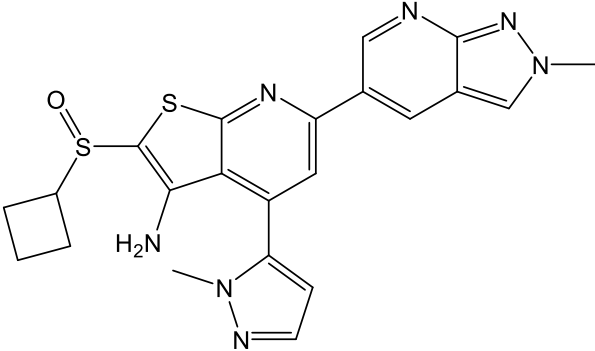
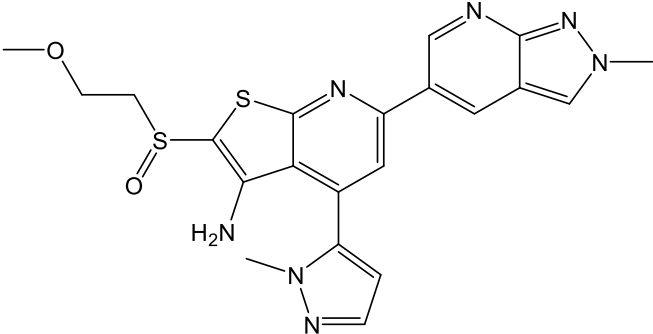
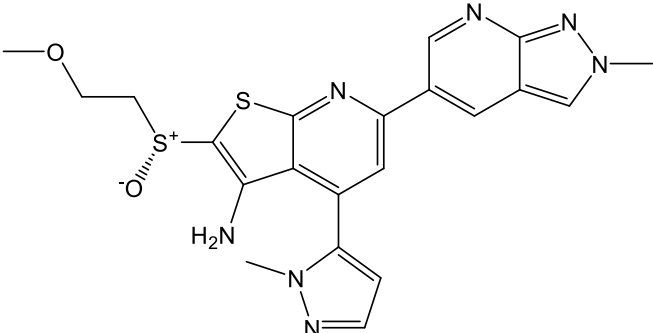
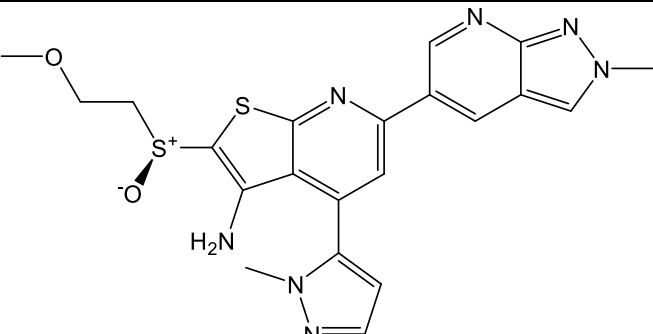
-226-

325		***
326		***
327		*
328		***

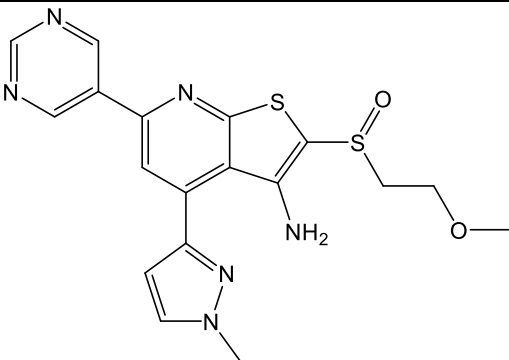
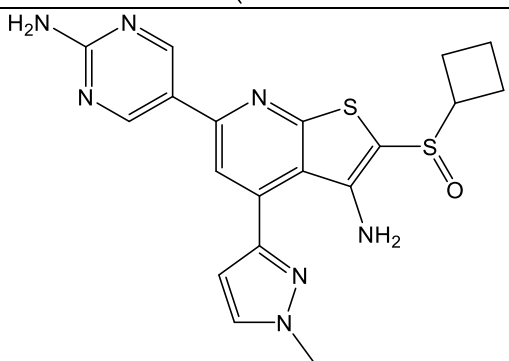
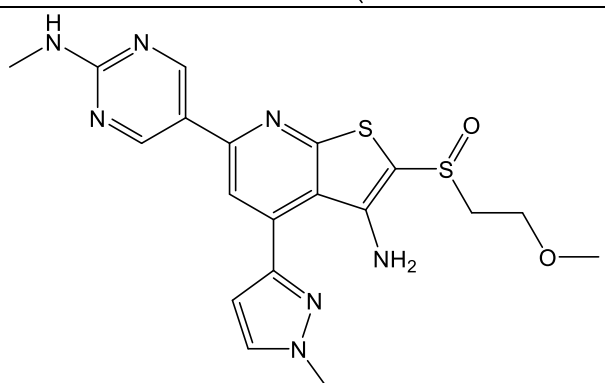
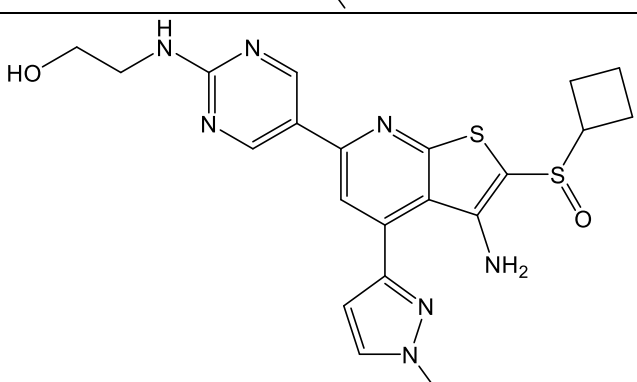
-227-

329		***
330		***
331		***
332		*

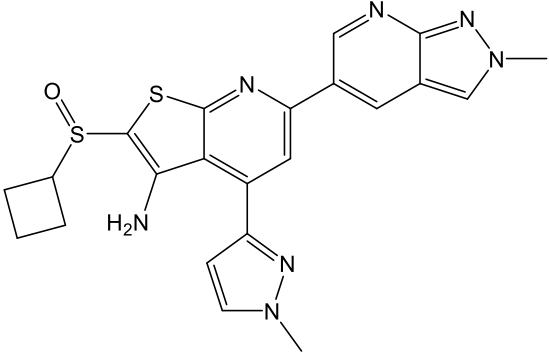
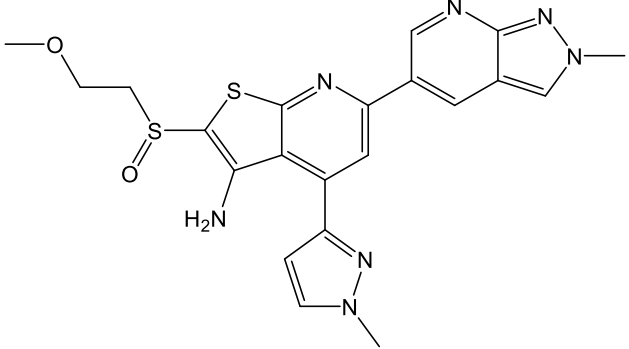
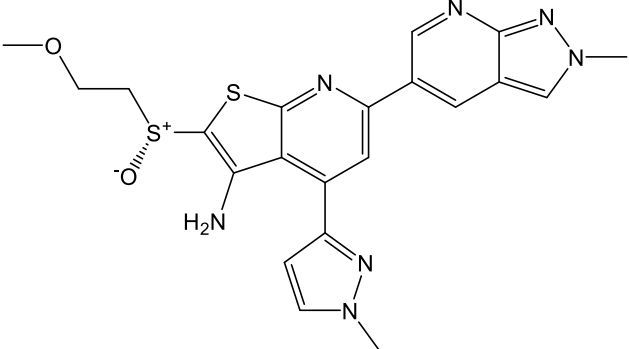
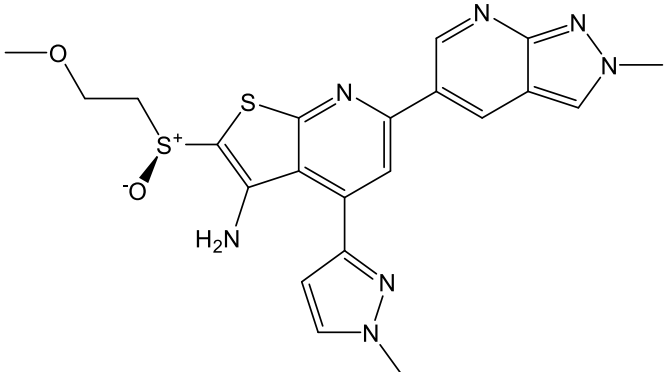
-228-

333		***
334		***
335		***
336		*

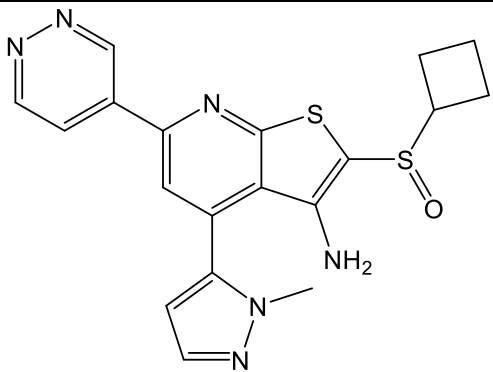
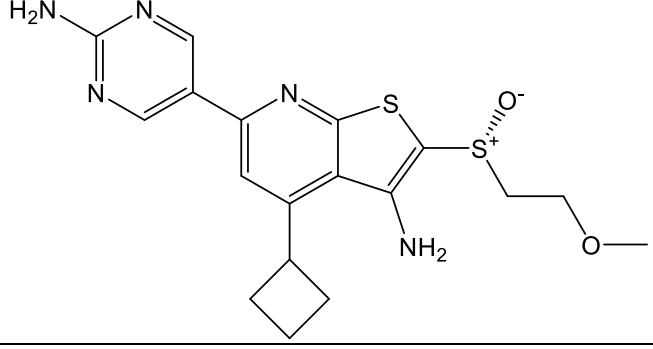
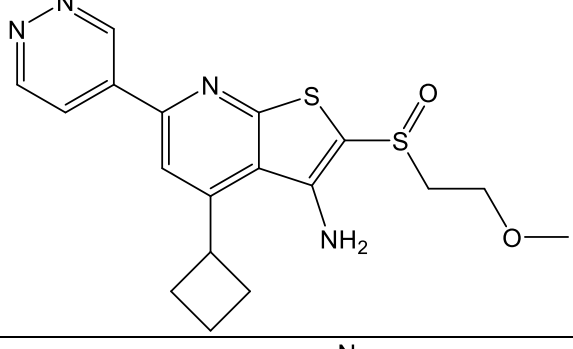
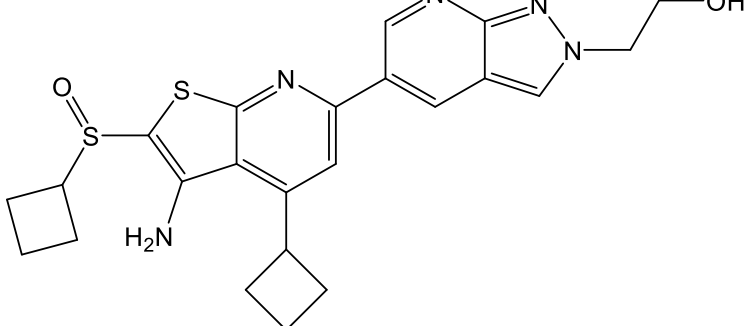
-229-

337		***
338		***
339		***
340		***

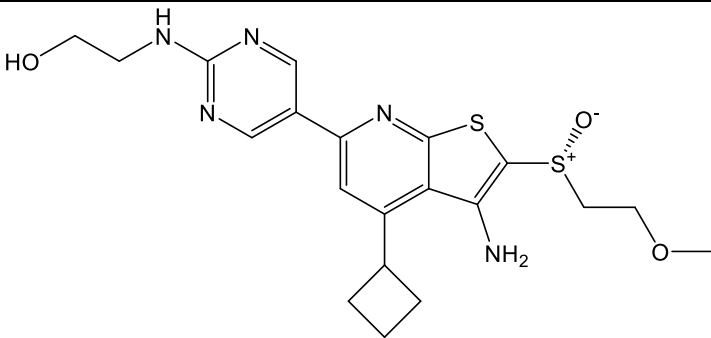
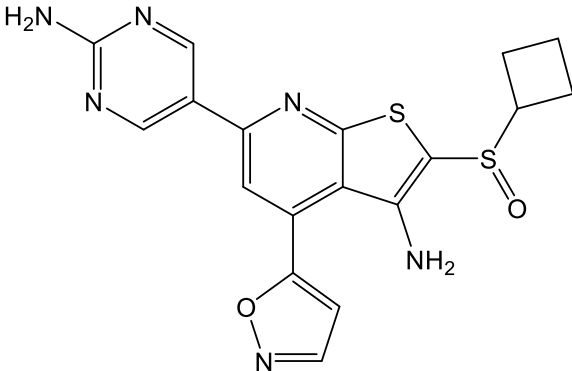
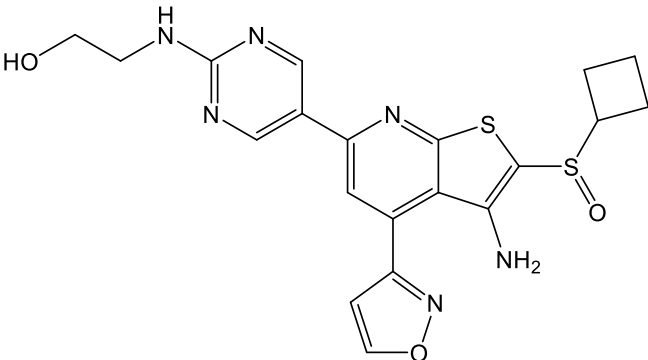
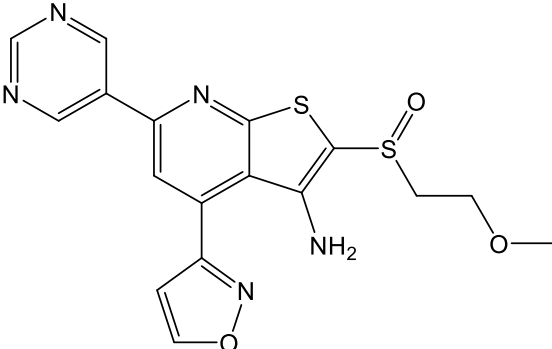
-230-

341		***
342		***
343		***
344		*

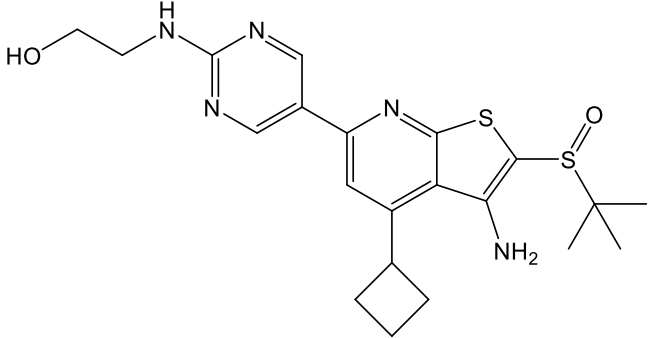
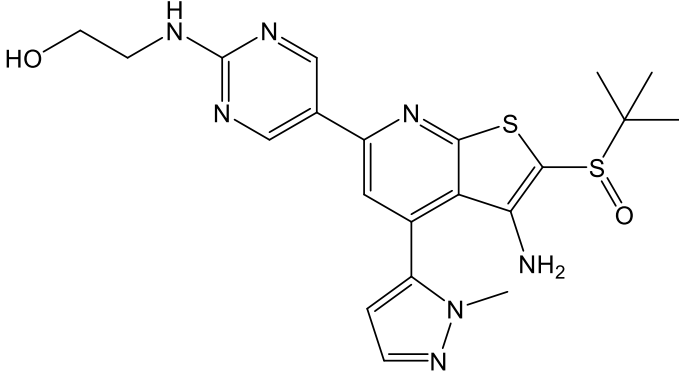
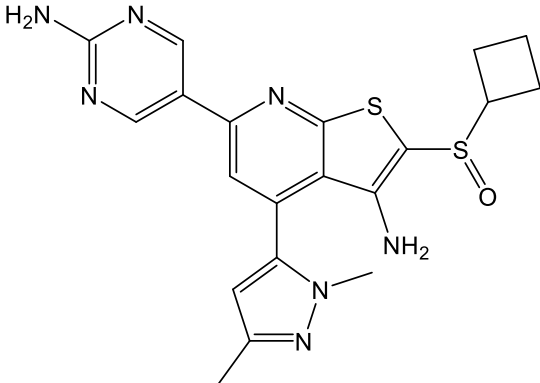
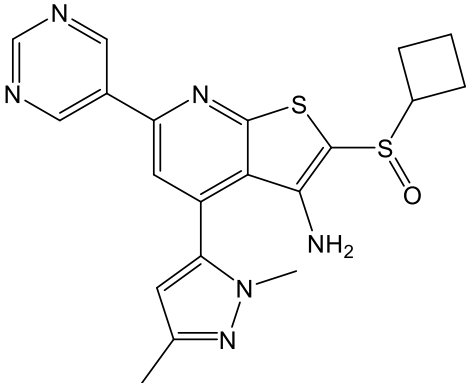
-231-

345		***
346		***
347		***
348		**

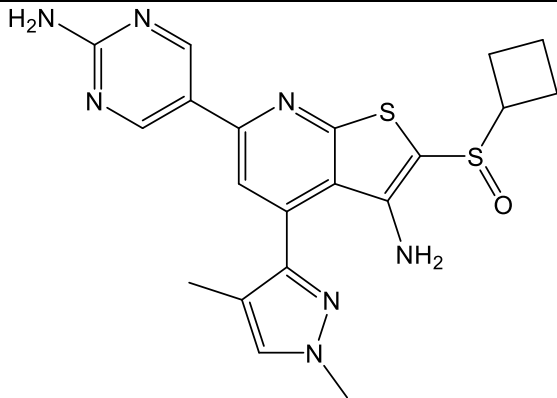
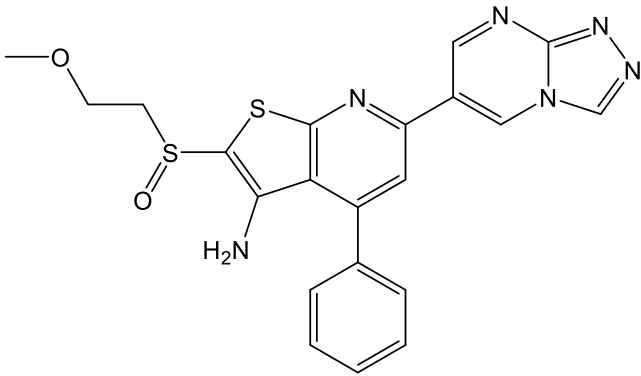
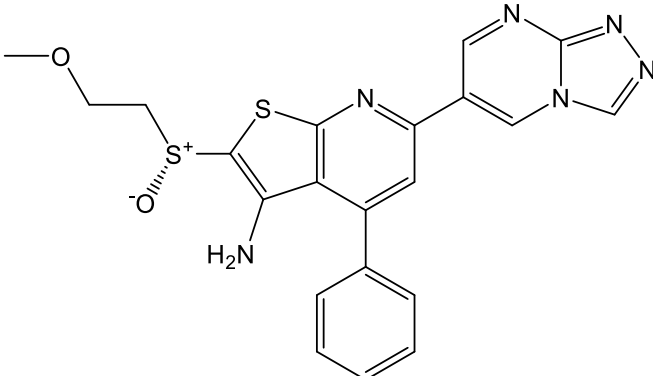
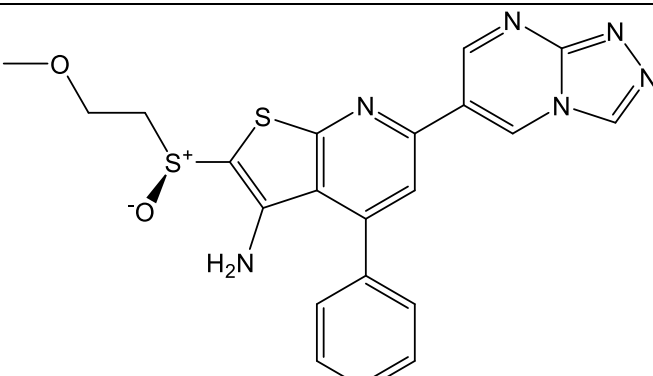
-232-

349		***
350		***
351		***
352		***

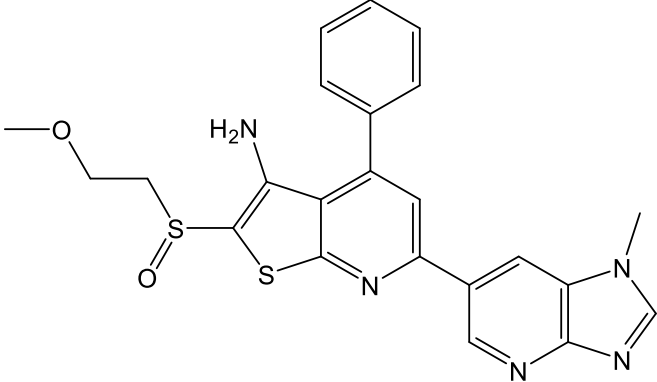
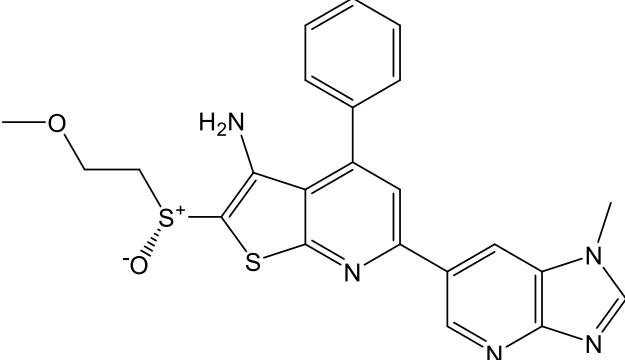
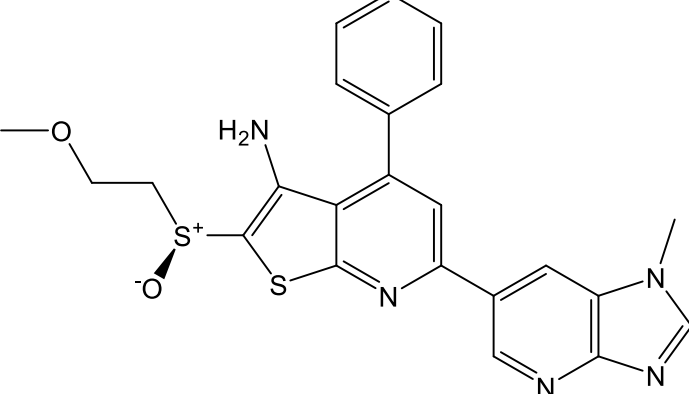
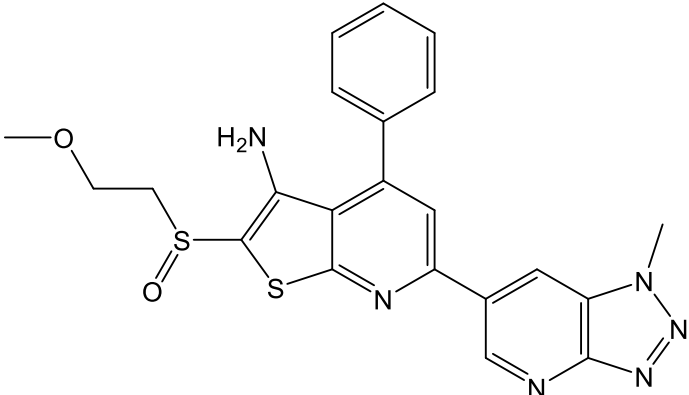
-233-

353		**
354		***
355		***
356		***

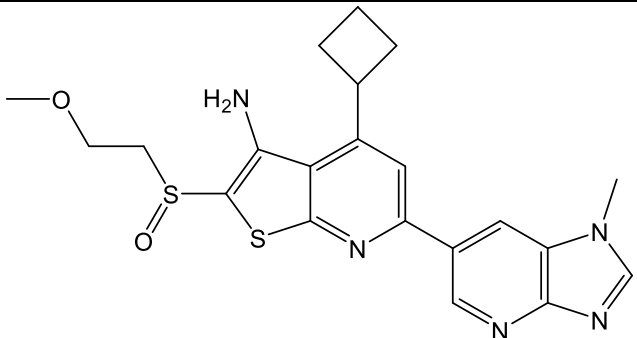
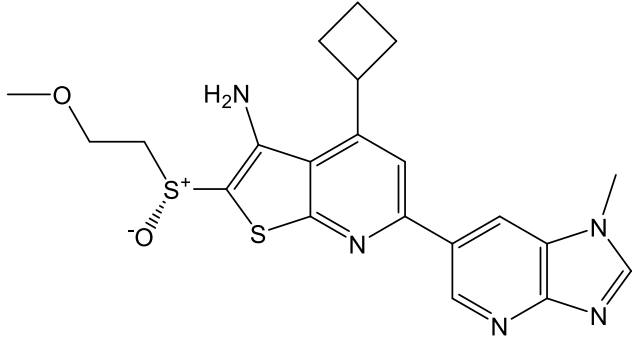
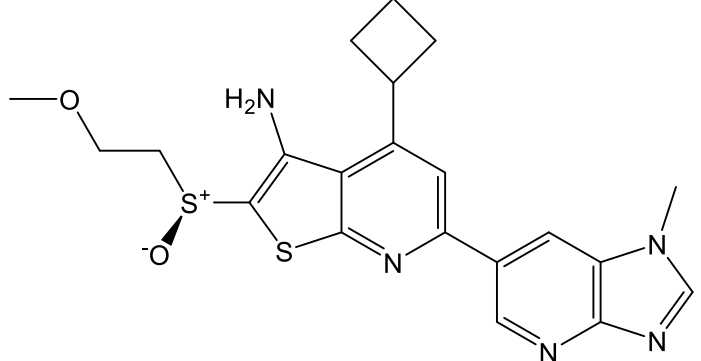
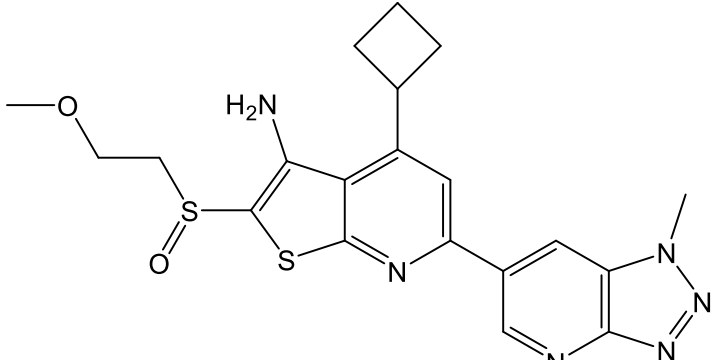
-234-

357		***
358		*
359		***
360		*

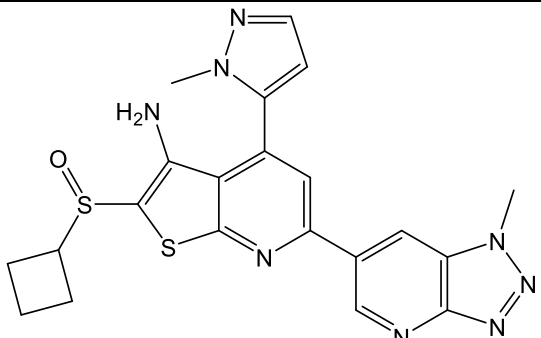
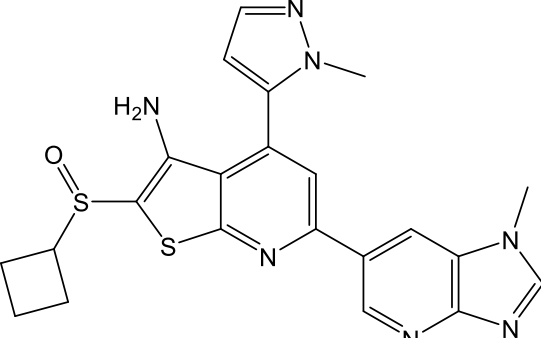
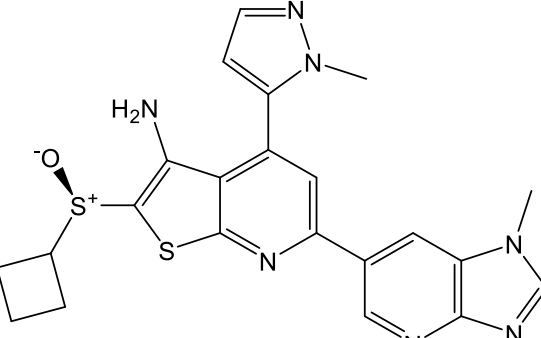
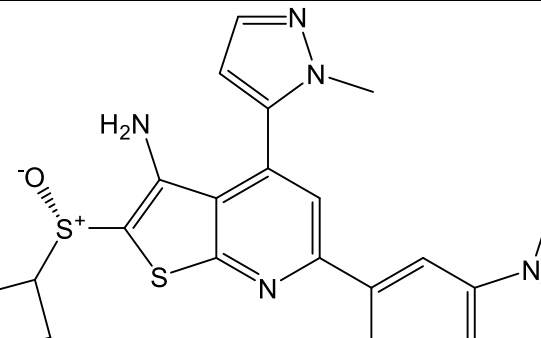
-235-

361		***
362		***
363		*
364		***

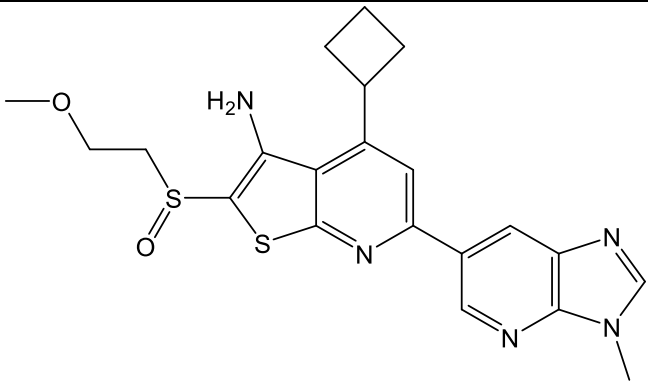
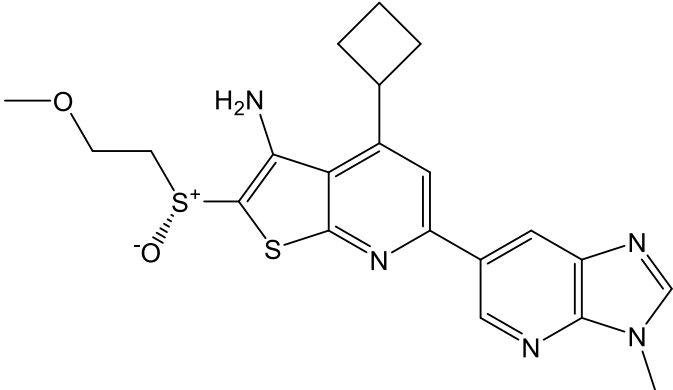
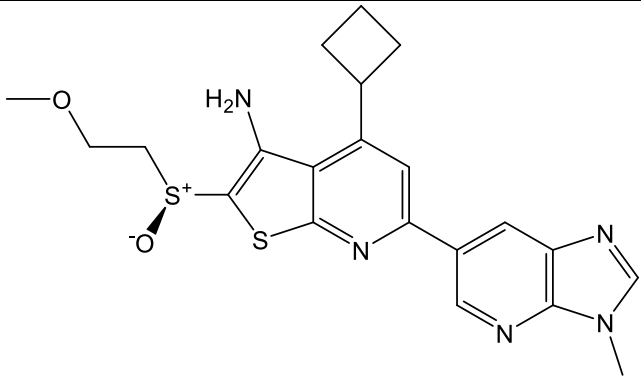
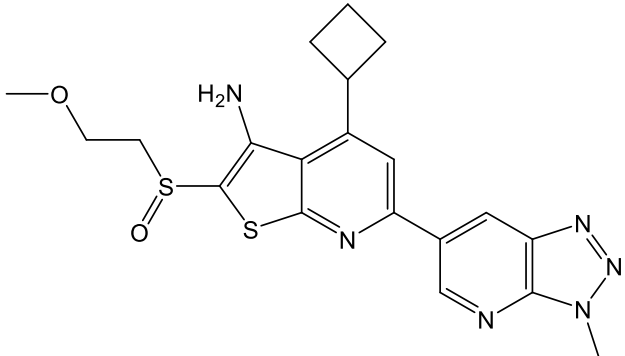
-236-

365		***
366		***
367		*
368		***

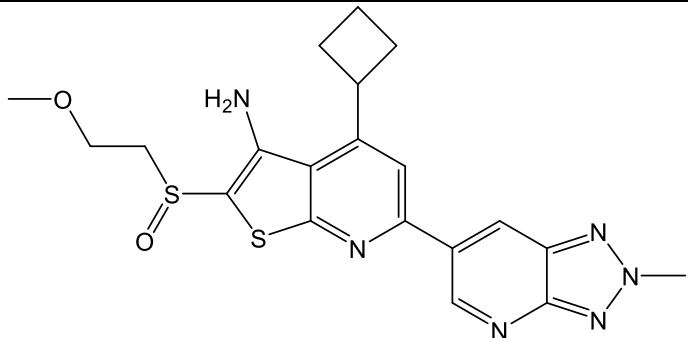
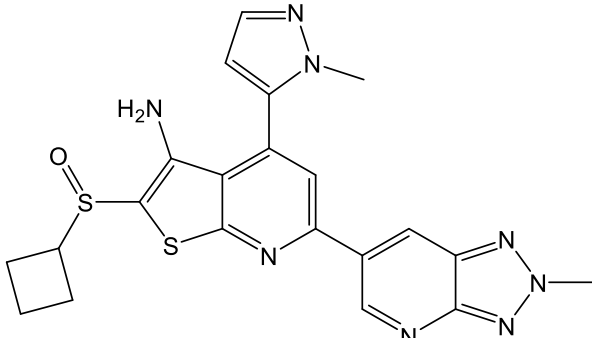
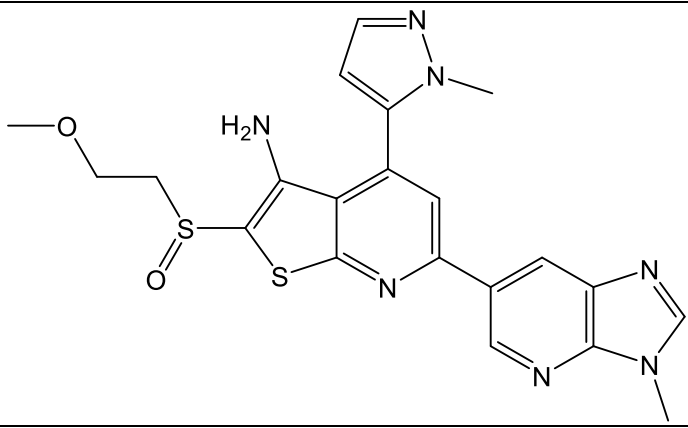
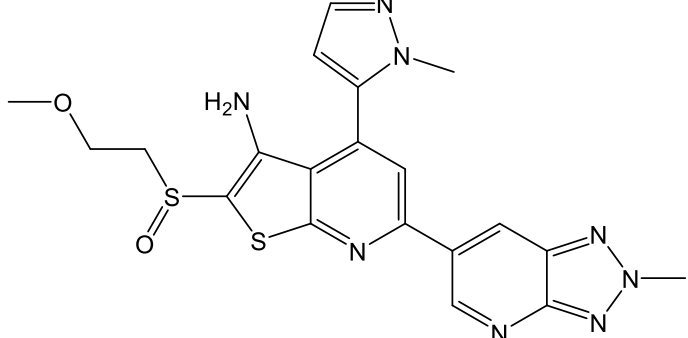
-237-

369		***
370		***
371		***
372		*

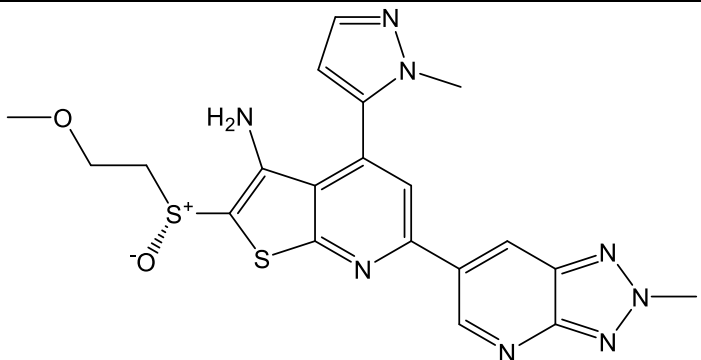
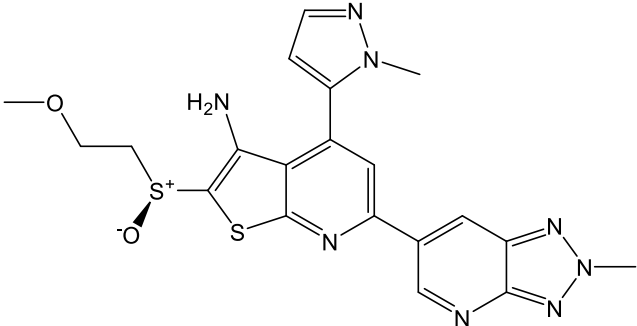
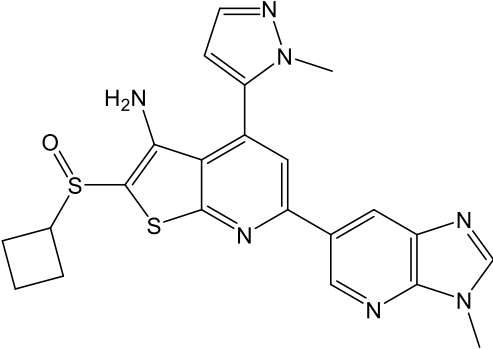
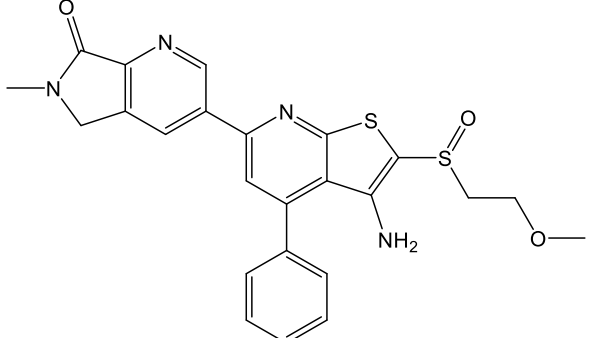
-238-

373		***
374		***
375		*
376		***

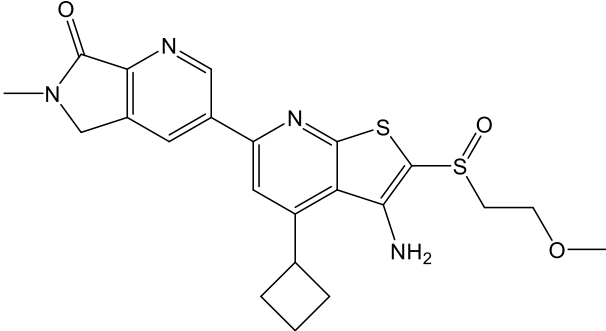
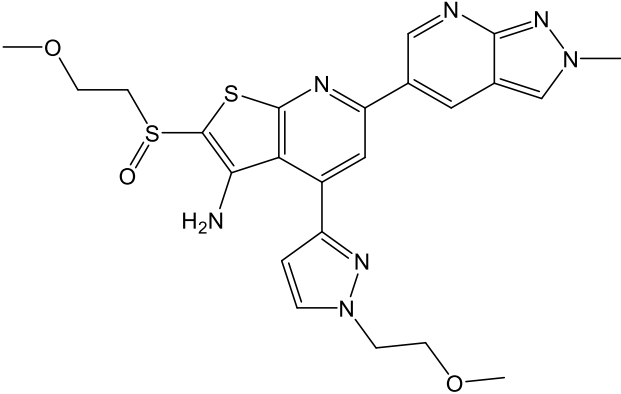
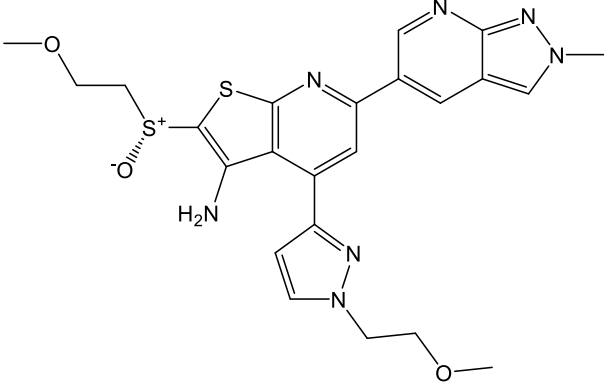
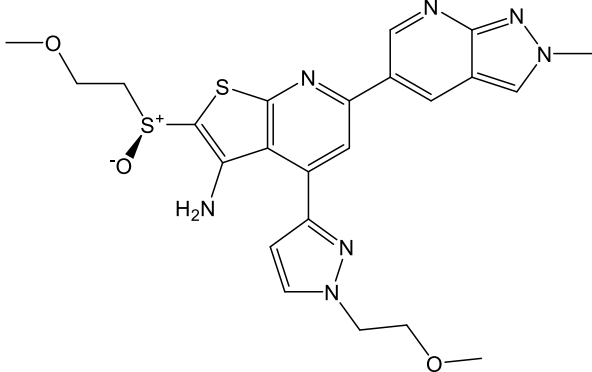
-239-

377		***
378		***
379		***
380		***

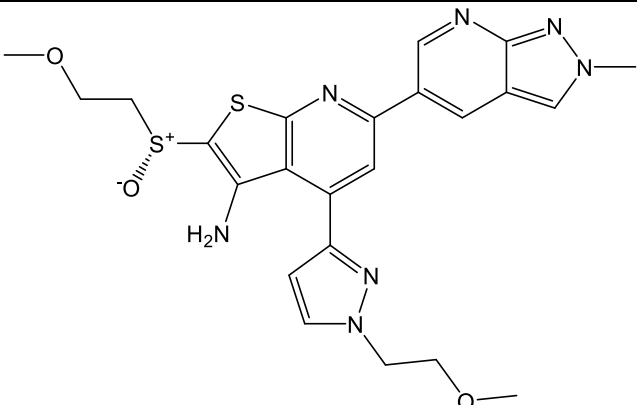
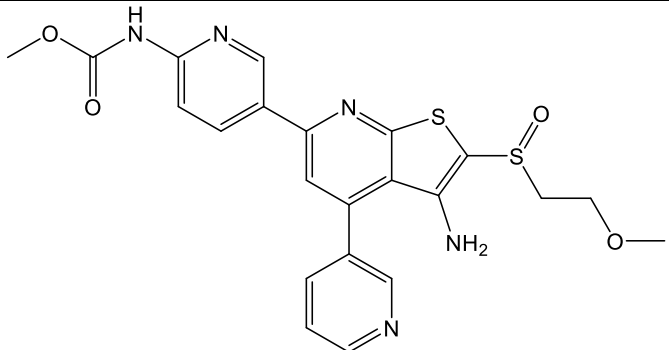
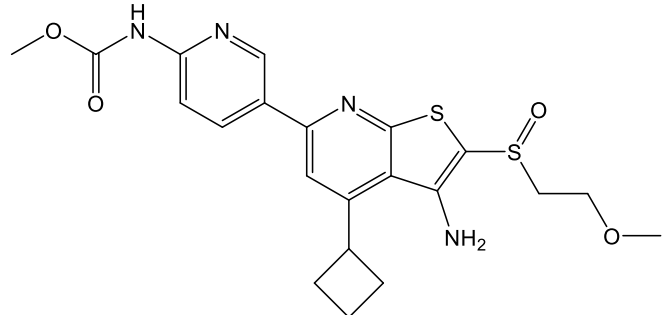
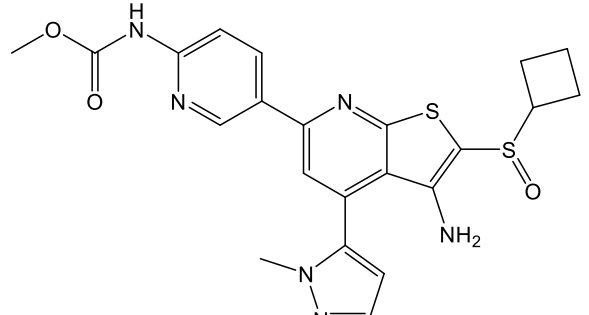
-240-

381		***
382		*
383		***
384		***

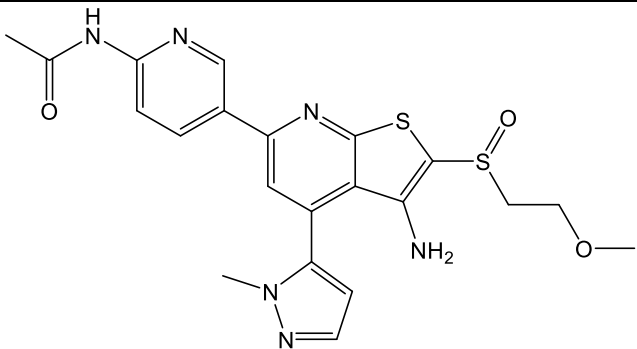
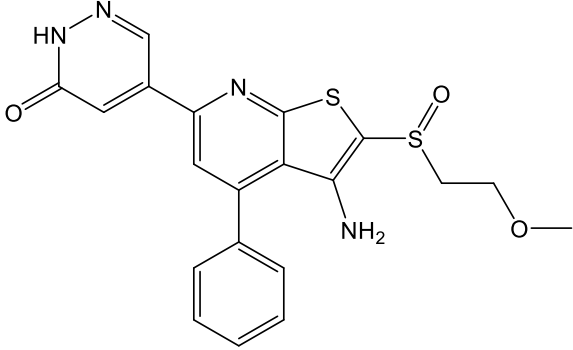
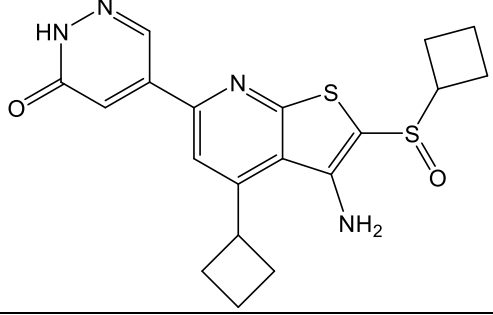
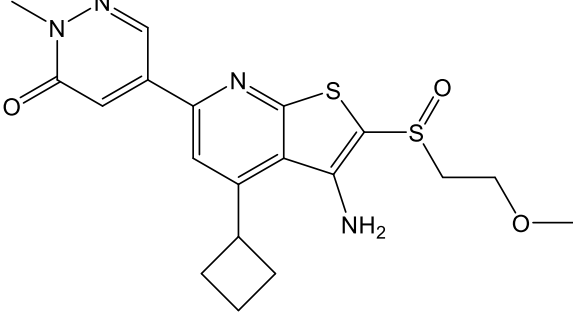
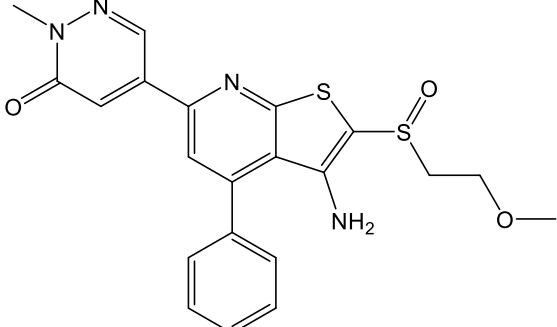
-241-

385		***
386		***
387		***
388		*

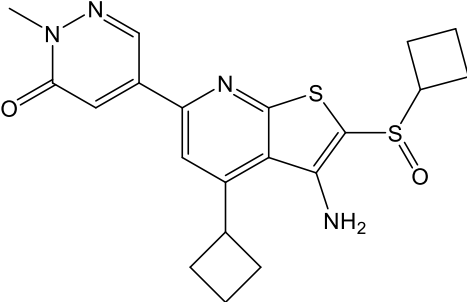
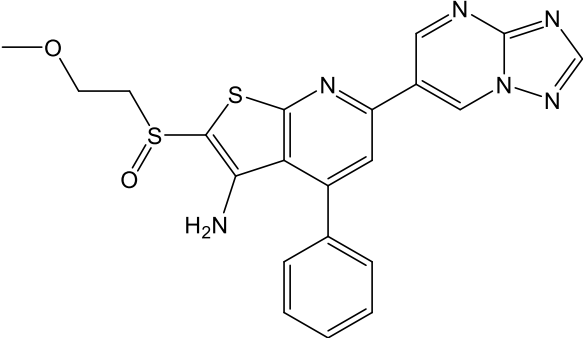
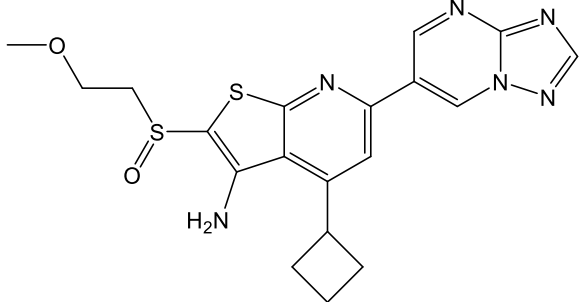
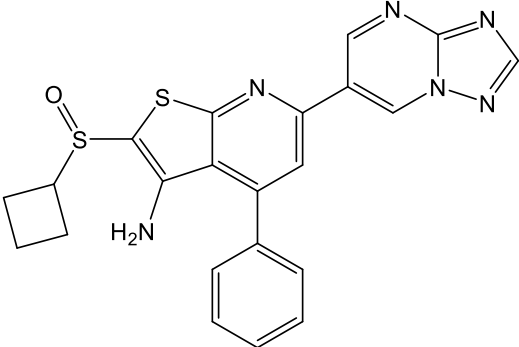
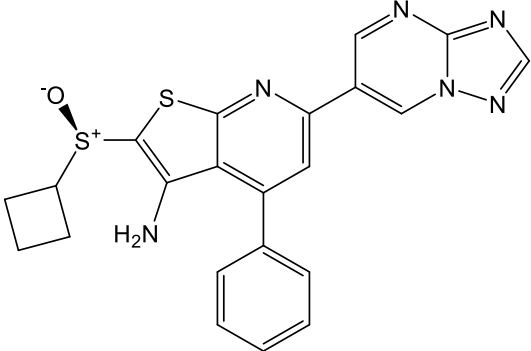
-242-

389		***
390		**
391		**
392		***

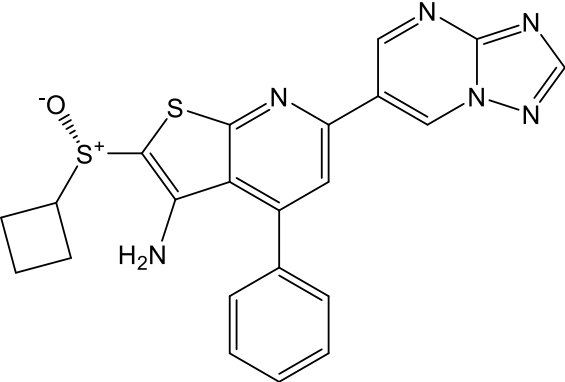
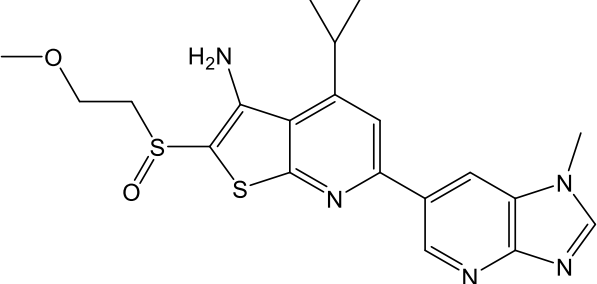
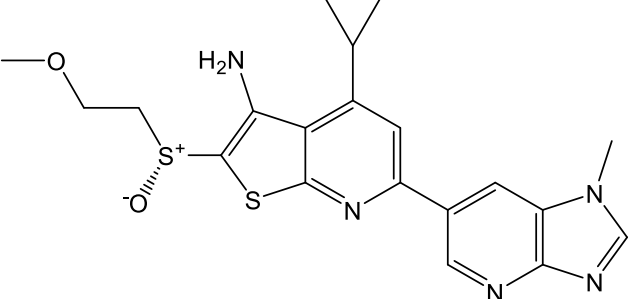
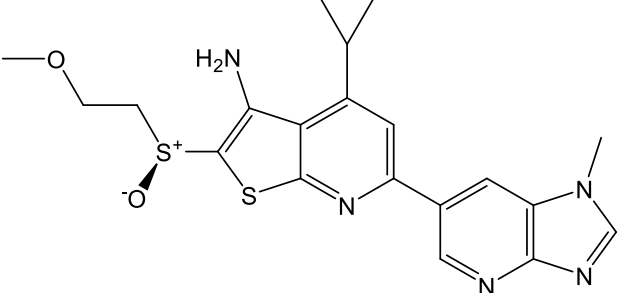
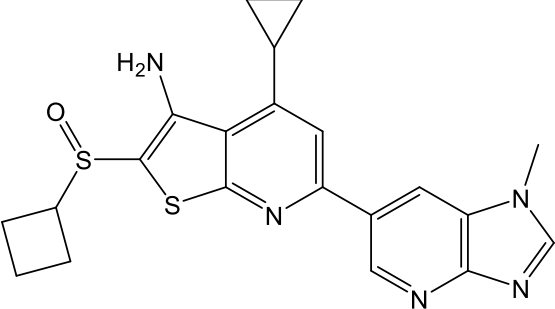
-243-

393		**
394		***
395		***
396		***
397		***

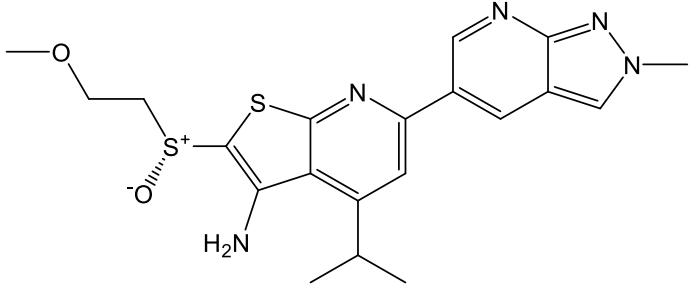
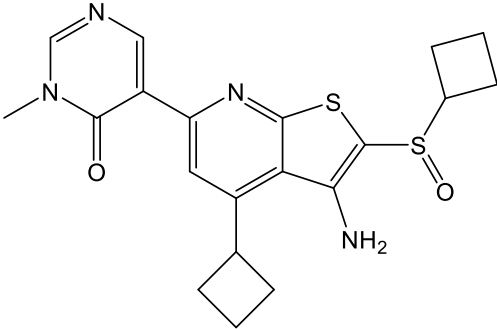
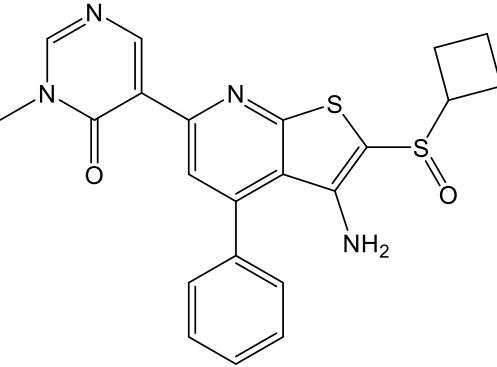
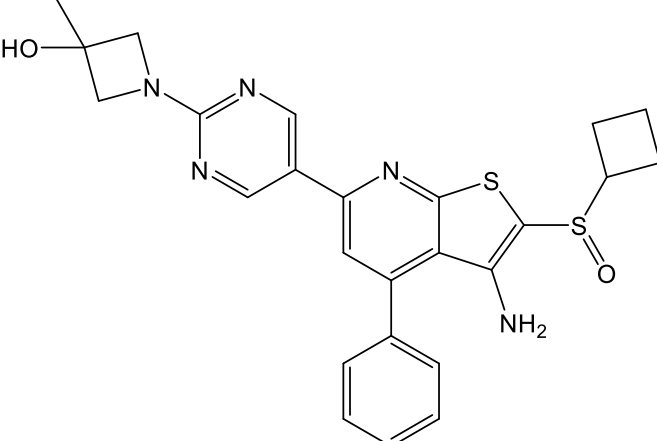
-244-

398		***
399		***
400		***
401		***
402		***

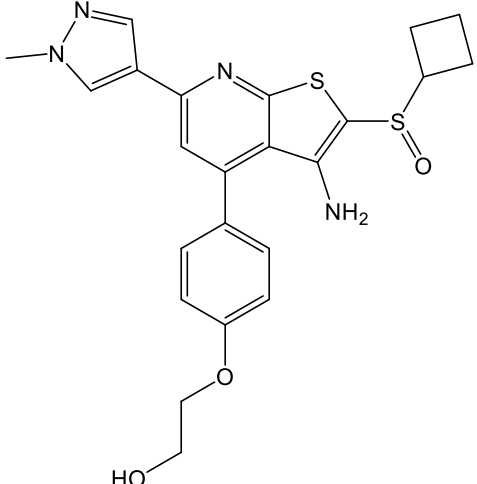
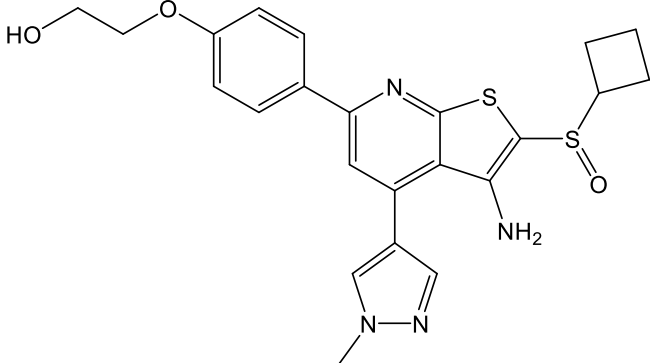
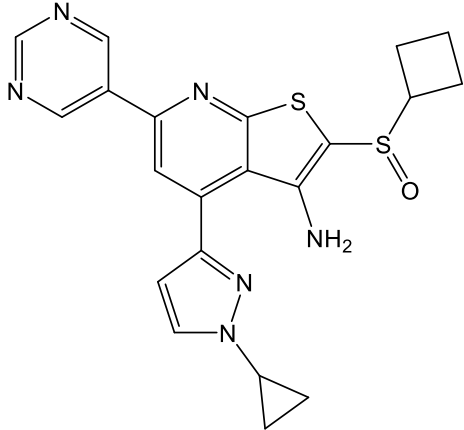
-245-

403		*
404		***
405		***
406		*
407		***

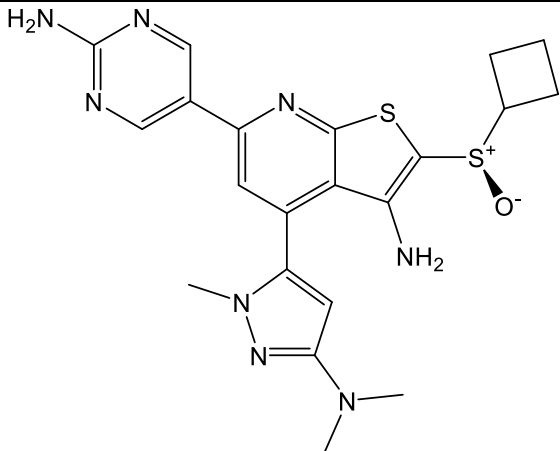
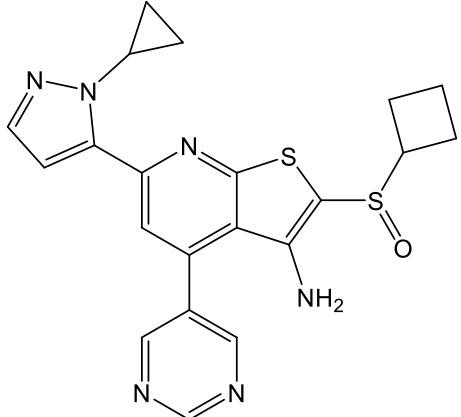
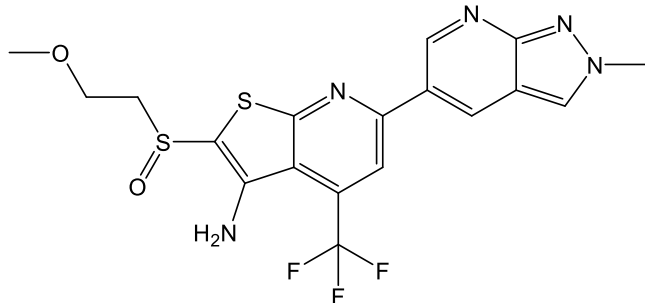
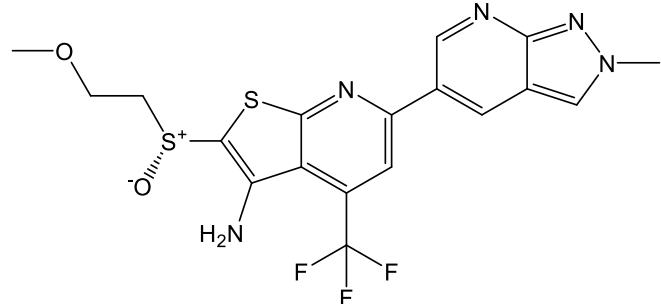
-246-

408		***
409		***
410		**
411		**

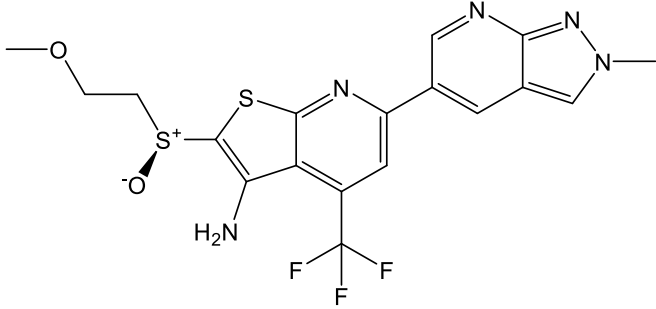
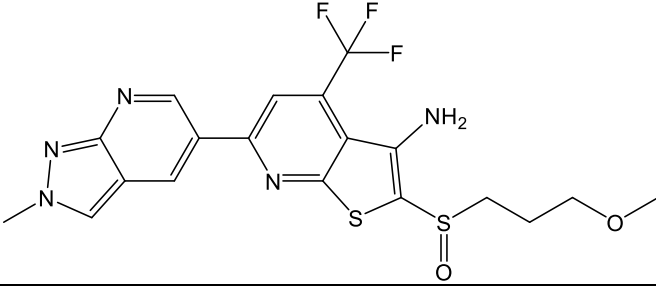
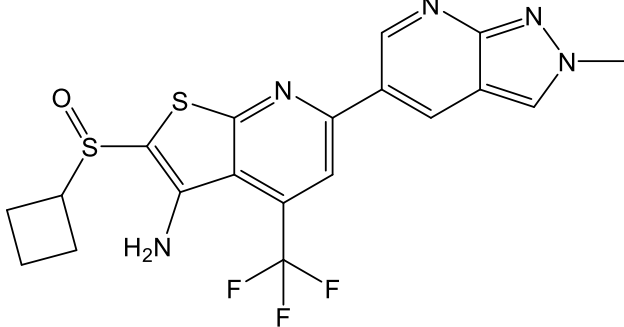
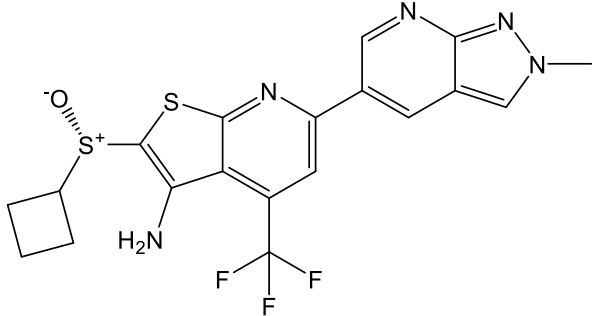
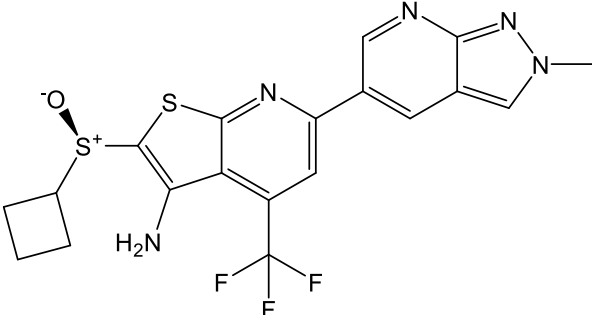
-247-

412		***
413		***
414		***

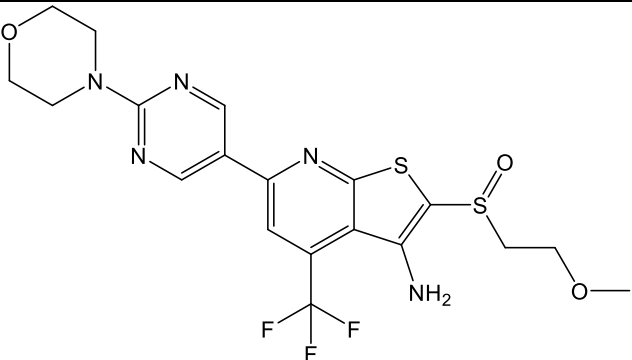
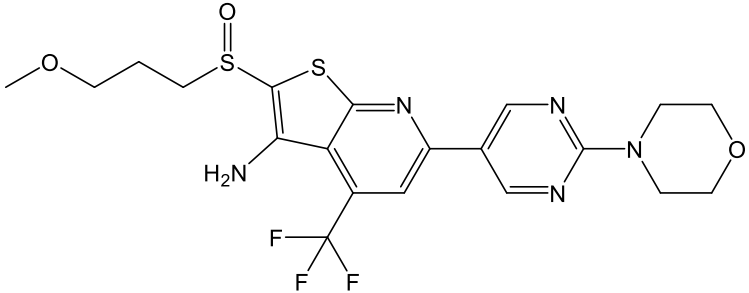
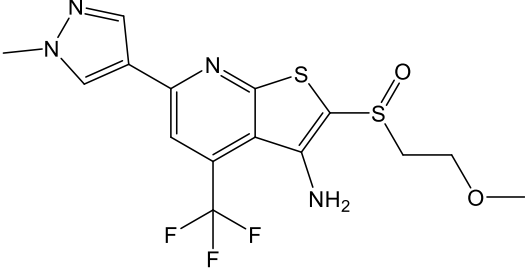
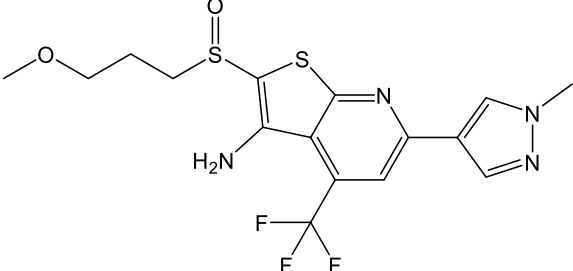
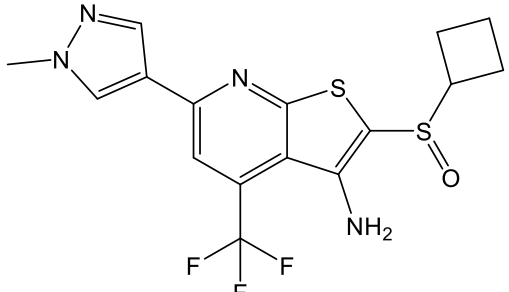
-248-

415		***
416		*
417		***
418		***

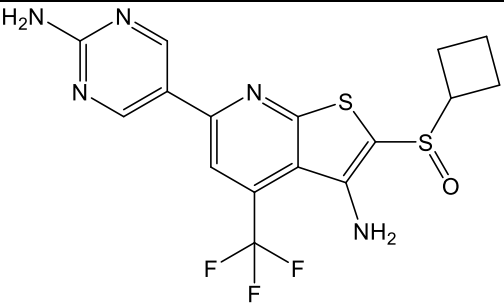
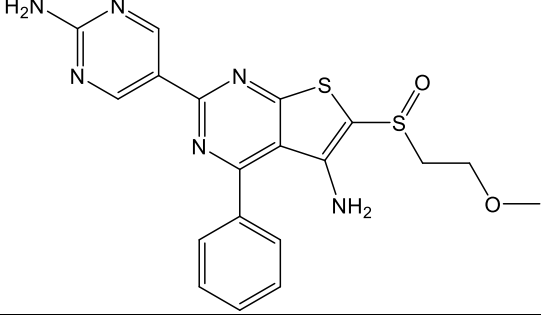
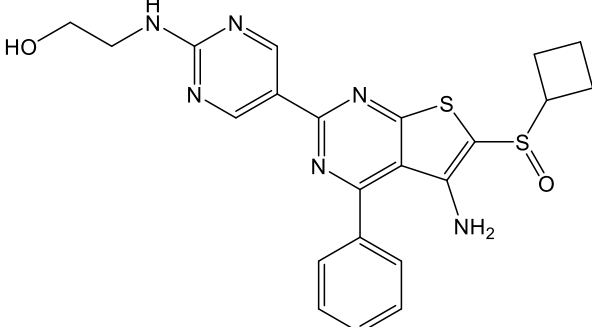
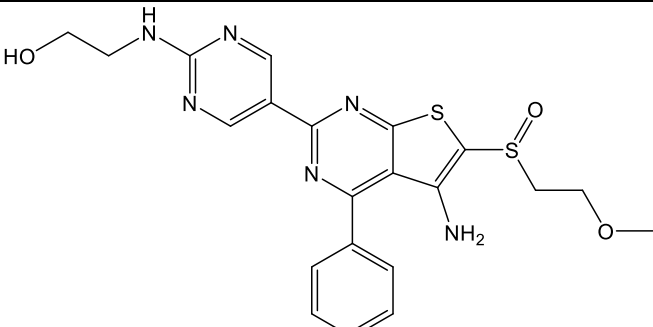
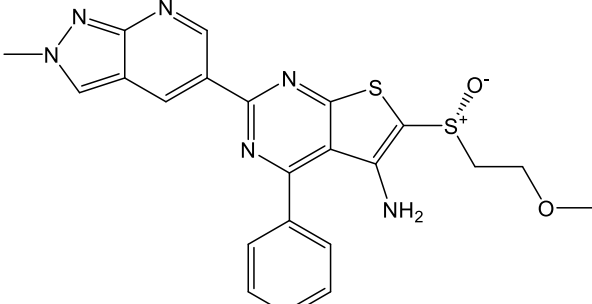
-249-

419		*
420		***
421		***
422		*
423		***

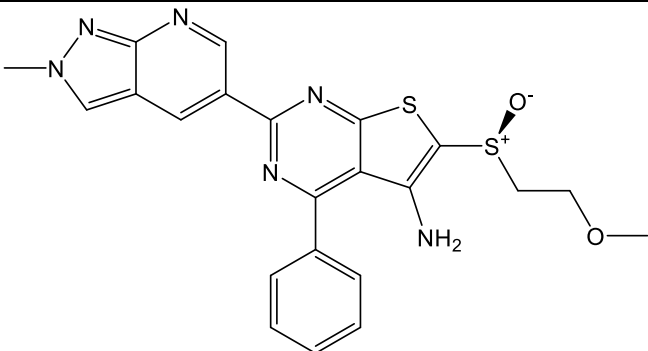
-250-

424		***
425		**
426		***
427		***
428		***

-251-

429		**
430		***
431		**
432		**
433		***

-252-

434		*
-----	--	---

Ejemplo B. Ensayos biológicos

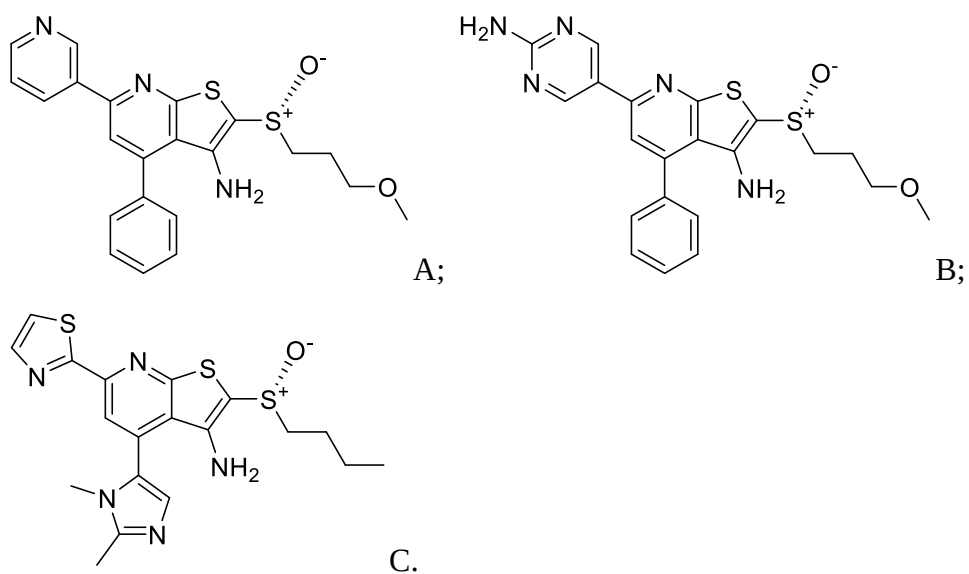
[00463] Se determinó la actividad (CE50 en nM) de los compuestos respecto de la inducción de PGE2 en células A549 tratadas con IL1- β , evaluada en un medio de células A549 que se han estimulado con IL1- β durante 24 horas. La estabilidad metabólica se determinó incubando los compuestos a una concentración de 10 μ M en presencia de microsomas procedentes de hígados de ratón. Las concentraciones del compuesto se monitorizaron mediante HPLC/EM con el paso del tiempo y las semividas se calcularon a partir de la pendiente de la línea con mejor ajuste para el Ln[compuesto] frente al tiempo.

[00464] Asimismo, el compuesto de referencia y los compuestos descritos en el presente documento se administraron por vía oral a ratones a 10 mg/kg (mpk). Se evaluó la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos. Como se muestra en la tabla 2, el compuesto de referencia A no fue lo suficientemente potente como para inhibir la actividad de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos y de hecho, mostró actividad aumentada, como se indica por una inhibición del -55.2%. En comparación, los compuestos descritos en el presente documento demostraron la inhibición de 15-PGDH en el colon a los 30 minutos. Se efectuaron ensayos similares a las 4 horas.

[00465] En la tabla 2, los compuestos de referencia A, B y C tienen las siguientes estructuras.

[00466] Compuestos de referencia:

-253-



[00467] Véanse los documentos WO2015/065716 y WO2018/218251 para la divulgación de los compuestos de referencia A-C, incorporándose las divulgaciones de cada una de las solicitudes PCT por referencia en su totalidad a todos los efectos.

TABLA 2

<u>N.º de molécula</u> <u>(véase la tabla 1)</u> ¹	<u>Inhibición de la</u> <u>enzima en el</u> <u>colon a los 30 min</u> <u>después de</u> <u>10 mpk PQ</u>	<u>Estabilidad en</u> <u>microsomas</u> <u>humanos (T1/2,</u> <u>min)</u>	<u>hERG</u> <u>CI₅₀</u> <u>(µM)</u>	<u>Evaluación de</u> <u>PGE2 en medios</u> <u>de cultivo de</u> <u>células A549</u> <u>(CE₅₀, nM)</u>
Comp. Ref. A	>70 % pero < 90 %	<60	≤ 15	≤10
Comp. Ref. B	>90%	<60	≤ 15	≤10
Comp. Ref. C	<70%	<60	≤ 15	>10
(R)-56	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-57	<70%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-44	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-55	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-72	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-73	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-91	<70%	≥ 60	> 15	>10
(R)-110	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-161	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-195	>70 % pero < 90 %	≥ 60	> 15	≤10
(R)-145	>70 % pero < 90 %	≥ 60	> 15	≤10
(R)-224	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-176	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-126	>70 % pero < 90 %	≥ 60	> 15	≤10
(R)-258	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-326	>70 % pero < 90 %	≥ 60	> 15	≤10
(R)-331	n. d.	≥ 60	> 15	≤10
(R)-381	>90%	≥ 60	> 15	≤10
(R)-408	>90%	≥ 60	> 15	≤10

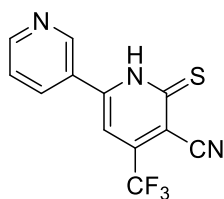
¹La indicación "(R)" delante del número de compuesto indica el isómero (R) del compuesto mostrado en la tabla 1. La indicación del estereoisómero es en relación con el átomo de azufre del sulfóxido.

[00468] Los solicitantes descubrieron que los valores de CI₅₀, por sí solos, no son predictivos de la eficacia *in vivo*, tal como en modelos de enfermedades. Las propiedades

farmacocinéticas y farmacodinámicas adicionales, tales como la inhibición *in vivo* de 15-PGDH, la estabilidad en microsomas humanos, la CI_{50} de hERG y la CE_{50} para la elevación de PGE2 son importantes para la eficacia *in vivo*. Sin quedar ligados a la teoría, en ciertas realizaciones, los candidatos clínicos deben tener dos o más de las siguientes características: (i) inhibición enzimática en el colon de ratón 30 minutos después de 10 MPK (PO) a $\geq 70\%$ o $\geq 90\%$; (ii) una estabilidad en microsomas humanos ≥ 60 minutos; (iii) CI_{50} de hERG > 15 ; y (iv) CE_{50} de elevación de PGE2 ≤ 10 nM. En algunas realizaciones, los candidatos clínicos tienen tres o más de las características (i), (ii), (iii) y (iv). En algunas realizaciones, los candidatos clínicos tienen las características (i), (ii), (iii) y (iv). Por ejemplo, un compuesto con inhibición enzimática en el colon de ratón 30 minutos después de 10 MPK de $\geq 90\%$ o incluso $\geq 70\%$, puede mostrar una eficacia *in vivo* si dicho compuesto también demuestra cualquier combinación de dos o más de, por ejemplo, (ii) una estabilidad en microsomas de ratón de ≥ 60 minutos; (iii) CI_{50} de hERG de > 15 ; y/o (iv) CE_{50} de ≤ 10 nM. Dichos compuestos con eficacia *in vivo* están abarcados por las fórmulas divulgadas en el presente documento, por ejemplo, la fórmula VIII.

[00469] Además, pueden medirse las concentraciones plasmáticas en sangre de los compuestos divulgados en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de fórmula VIII y/o de la tabla 2) usando técnicas conocidas para determinar, por ejemplo, las concentraciones sanguíneas máximas, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones sanguíneas máximas y el área bajo la curva de concentración plasmática en sangre.

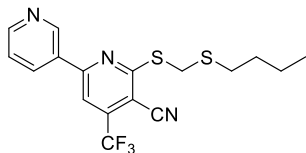
Síntesis



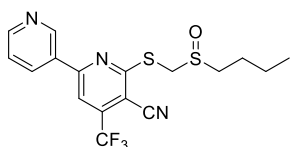
[00470] Ejemplo 1A: 6-tioxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo. Se añadió cianoacetamida (207 mg, 2.07 mmol) a una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(piridin-3-il)butano-1,3-diona (300 mg, 1.38 mmol) y DABCO (155 mg, 1.38 mmol) en EtOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Una vez que se completó la reacción, se dejó reposar la mezcla durante una noche a 0°C, se filtró

-256-

y el sólido recogido se secó para obtener el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. ESI-MS (m/z): 282.1 [M+H]⁺.



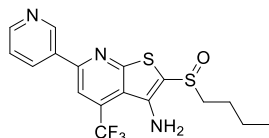
[00471] Ejemplo 1B: 6-(((butiltio)metil)tio)-4-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo. Se agitó una mezcla de 6-tioxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (4.91 mmol, 1380 mg), butil(clorometil)sulfano (4.91 mmol, 677 mg, 1.0 equiv) y Et₃N (7.36 mmol, 750 mg, 1.0 ml, 1.5 equiv) en CH₃CN seco (32.0 ml) durante 20 min a 80 °C. Después se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las extracciones combinadas con solución de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 599 mg del producto deseado ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.32 (dt, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.79 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.39 (dddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (ddt, *J* = 8.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.42 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3, 3H). ESI-MS (m/z): 384.1 [M+H]⁺.



[00472] Ejemplo 1C: 6-(((butilsulfinil)metil)tio)-4-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo. A la solución de (((butiltio)metil)tio)-4-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (570 mg, 1.49 mmol) en CHCl₃/AcOH (1:1, 0.27 M) se le añadió H₂O₂ (372 µl, solución al 30 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 40 min. Una vez se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 553 mg (93 %) del compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.28 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (ddt, *J* = 8.1, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (ddt, *J* = 8.0, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.80 (m,

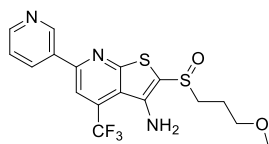
-257-

2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.61 – 1.37 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$, 3H). ESI-MS (m/z): 400.0 $[M+H]^+$.



[00473] EJEMPLO 1: 2-(butilsulfinil)-6-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. A la solución de 6-(((butilsulfinil)metil)tio)-4-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-carbonitrilo (410 mg, 1.03 mmol) en DMF (6.7 ml)/MeOH (3.35 ml) se le añadió KOH (0.62 mmol, 34.7 mg, 347 μ l en agua). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 10 min. Una vez completada, la reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó a pH 7 con solución ac. al 5 % de AcOH, se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.33 (dd, $J = 2.4$, 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.8$, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (ddd, $J = 8.0$, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.0$, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.33 (ddd, $J = 12.9$, 9.0, 6.2 Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J = 12.9$, 9.1, 6.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 1.52 (dd, $J = 7.3$, 2.5 Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 400.1 $[M+H]^+$.

[00474] Los enantiómeros del EJEMPLO 1 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 1 cm usando EtOH al 50 % y hexanos al 50 % con un caudal de 5 ml/min, 400 μ l de inyección (concentración de 10 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 7.8 min y el 2.^o pico fue a los 15.1 min.

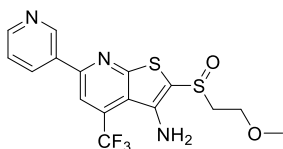


[00475] EJEMPLO 2: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (500 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (ddd, $J = 8.1$, 2.3, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.0$, 4.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.41 (ddd, $J = 13.0$, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.37

-258-

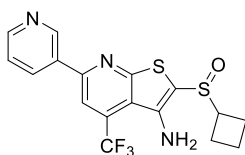
(s, 3H), 3.30 (ddd, $J = 13.0, 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.19 – 1.96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 416.1 $[M+H]^+$.

[00476] Los enantiómeros del EJEMPLO 2 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 2 cm usando EtOH al 100 % con un caudal de 10 ml/min, 600 μ l de inyección (concentración de 8 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 20 min y el 2.^o pico fue a los 41 min.

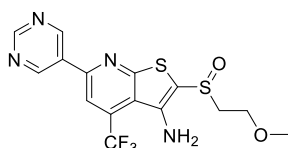


[00477] EJEMPLO 3: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (500 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.54 – 8.42 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.90 (ddd, $J = 9.9, 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.71 (ddd, $J = 10.1, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 12.9, 6.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (ddd, $J = 12.8, 7.6, 4.0$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 402.1. $[M+H]^+$.

[00478] Los enantiómeros del EJEMPLO 3 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 2 cm usando EtOH al 80 % y hexanos al 20 % con un caudal de 10 ml/min, 600 μ l de inyección (concentración de 8 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 21.9 min y el 2.^o pico fue a los 30 min.

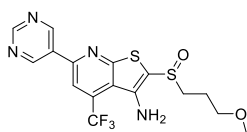


[00479] EJEMPLO 4: Se preparó 2-(ciclobutilsulfinil)-6-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 – 8.37 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 2.89 – 2.71 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 1H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 398.1 $[M+H]^+$.

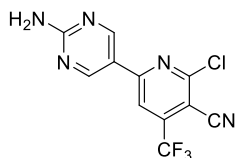


-259-

[00480] EJEMPLO 5: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(pirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.46 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 9.4, 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (ddd, $J = 12.6, 7.6, 3.6$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 403.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

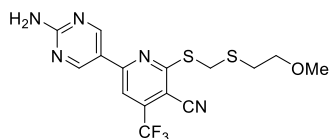


[00481] EJEMPLO 6: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(pirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.46 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (ddd, $J = 13.0, 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.17 – 1.91 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



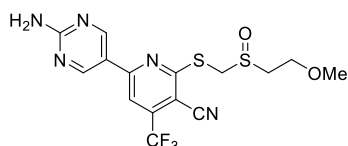
[00482] Ejemplo 7A: 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo. A la solución de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (100 mg, 0.416 mmol), ácido (2-aminopirimidin-5-il)borónico (0.39 mmol, 55.0 mg, 0.95 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.019 mmol, 16 mg, 5 % en moles) en dioxano desgasificado (1.0 ml) se le añadió una solución acuosa desgasificada 2 M de carbonato de sodio (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h en atmósfera de nitrógeno a 100 °C. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con un rendimiento aislado del 51 % (64 mg). ESI-MS (m/z): 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

-260-



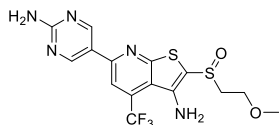
[00483] Ejemplo 7B: 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo. A la solución de 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-cloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (64 mg, 0.214 mmol) en DMF (200 μ l) se le añadió sulfuro de sodio (18.3 mg, 0.24 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 min. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. Una vez completada (aproximadamente 20 min), se añadió HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó en la campana durante 10 min. ESI-MS (m/z): 298.0 $[M+H]^+$.

[00484] La mezcla de reacción se diluyó con CH_3CN (1.50 ml). Se añadió Et_3N (0.65 mmol, 65.6 mg, 90 μ l, 3.0 equiv) seguido de (clorometil)(2-metoxietil)sulfano (0.428 mmol, 60 mg, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las extracciones combinadas con solución de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 24 mg del producto (28 %). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 9.03 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): 402.1 $[M+H]^+$.

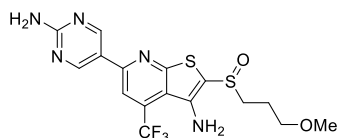


[00485] Ejemplo 7C: Se preparó 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(((2-metoxietil)sulfinil)metil)tio)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo mediante oxidación estándar con peróxido de hidrógeno con un rendimiento aislado del 99 %, usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 9.03 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 10.7, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.18 (ddd, J = 13.8, 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 13.8, 6.0, 3.1 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 418.1 $[M+H]^+$.

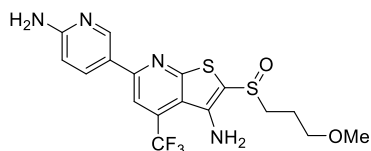
-261-



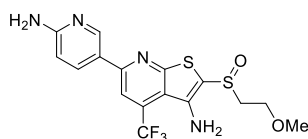
[00486] EJEMPLO 7: Se preparó 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-((2-metoxietil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina con un rendimiento aislado del 71 % mediante una reacción de ciclación estándar con hidróxido de potasio, usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 9.14 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.85 (ddd, $J = 10.7, 7.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J = 10.5, 5.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 13.2, 5.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 – 3.27 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



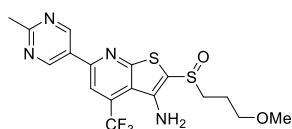
[00487] EJEMPLO 8: Se preparó 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.06 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J = 13.2, 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 2.16 – 1.88 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00488] EJEMPLO 9: Se preparó 6-(6-aminopiridin-3-il)-2-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.81 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

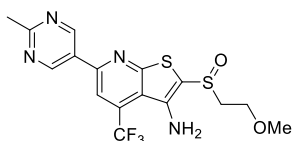


[00489] EJEMPLO 10: Se preparó 6-(6-aminopiridin-3-il)-2-((2-metoxietil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.82 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

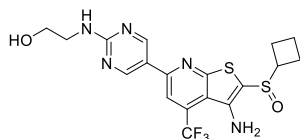


-263-

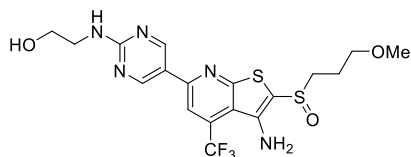
[00490] EJEMPLO 11: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.35 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00491] EJEMPLO 12: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.35 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J = 9.5, 7.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (ddd, $J = 12.9, 7.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 417.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

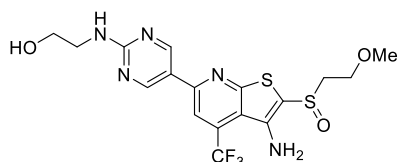


[00492] EJEMPLO 13: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-(ciclobutilsulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (500 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.06 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.71 (td, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

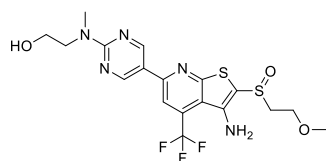


-264-

[00493] EJEMPLO 14: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.03 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.68 (td, J = 5.7, 4.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3 H), 3.24 (ddd, J = 13.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.18 – 1.86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

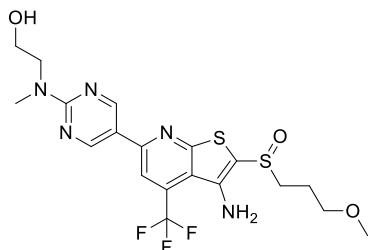


[00494] EJEMPLO 15: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-((2-metoxietil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.05 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 3H), 3.73 – 3.53 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (ddd, J = 12.1, 7.5, 3.7 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

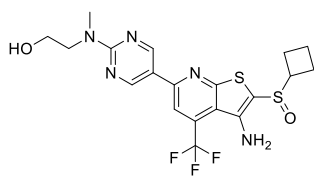


[00495] EJEMPLO 16: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-((2-metoxietil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)(metil)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.05 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 – 3.24 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

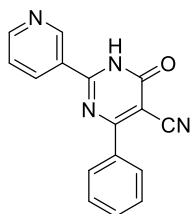
-265-



[00496] EJEMPLO 17: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)(metil)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.06 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (ddd, J = 13.1, 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.18-1.86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



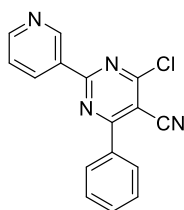
[00497] EJEMPLO 18: Se preparó 2-((5-(3-amino-2-(ciclobutilsulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)(metil)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.04 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.97 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



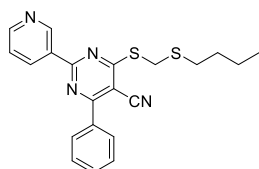
[00498] Ejemplo 19A: 6-oxo-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo. Se agitó una solución de benzaldehído (1.00 g, 9.4 mmol), cianoacetato de etilo (1064 mg, 9.4 mmol) y una cantidad catalítica de piperidina en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para obtener el producto deseado con un rendimiento cuantitativo.

-266-

[00499] El producto en bruto (3.0 mmol, 603 mg) se disolvió en EtOH (8 ml), y se añadieron clorhidrato de nicotinimidamida (1.5 equiv, 4.5 mmol, 706 mg) y carbonato de potasio (3.0 equiv, 9 mmol, 1.24 g) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Una vez completada, se filtró la mezcla de reacción, el sólido obtenido se suspendió en agua, se filtró y se secó para dar 6-oxo-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (260 mg). ESI-MS (m/z): 275.1 [M+H]⁺.



[00500] Ejemplo 19B: 4-cloro-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. La mezcla de reacción de 6-oxo-4-fenil-2-(piridin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en POCl₃ (1 ml) se agitó a 100 °C durante 20 min. Una vez completada (el progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Et₂O. El sólido/aceite formado se separó del líquido, se secó y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS (m/z): 293.1 [M+H]⁺.

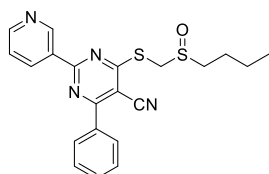


[00501] Ejemplo 19C: 4-(((butiltio)metil)tio)-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. Al 4-(((butiltio)metil)tio)-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo en bruto (300 mg, 1.0 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió sulfuro de sodio (85 mg, 1.09 mmol, 1.09 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 min. El progreso de la reacción se siguió mediante LCMS. Una vez completada, se añadió HCl conc. y la mezcla de reacción se agitó en la campana durante 10 min. ESI-MS (m/z): 291.0 [M+H]⁺.

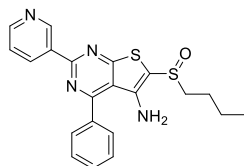
[00502] La mezcla de reacción se diluyó con CH₃CN (3 ml). Se añadió Et₃N (500 mg, 4.95 mmol) seguido de butil(clorometil)sulfano (3.0 mmol, 414 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las extracciones combinadas con solución de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se

-267-

purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 243 mg de producto (62 %). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.83 (s, 1H), 9.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.28 – 8.02 (m, 3H), 7.75 – 7.47 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.64 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



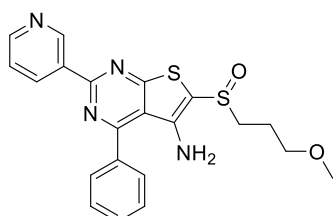
[00503] Ejemplo 19D: Se preparó 4-(((butilsulfinil)metil)tio)-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo mediante oxidación estándar con peróxido de hidrógeno con un rendimiento aislado del 98 %, usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 1 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.76 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.1 Hz, ^1H), 8.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 1.95 – 1.74 (m, 2H), 1.64 – 1.43 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00504] EJEMPLO 19: 6-(butilsulfinil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina. A la solución de 6-(butilsulfinil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina (0.47 mmol, 193 mg) en DMF (3.0 ml) se le añadió KOH (0.35 mmol, 20 mg, 0.75 equiv. en 200 μl de agua). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min (la reacción se controló mediante TLC). Una vez completada, se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con solución acuosa al 5 % de ácido acético. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un rendimiento aislado del 48 %. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.72 (s, 1H), 8.92 – 8.77 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.28 (ddd, J = 12.7, 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 12.8, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

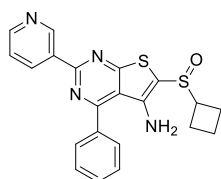
-268-

[00505] Los enantiómeros del EJEMPLO 19 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 1 cm usando EtOH al 75 % y hexanos al 25 % con un caudal de 5 ml/min, 400 µl de inyección (concentración de 10 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 5.5 min y el 2.^o pico fue a los 14.7 min.

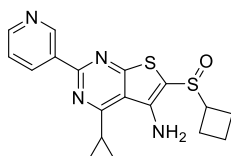


[00506] EJEMPLO 20: Se preparó 6-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ¹H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d₂) δ 9.72 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.89 – 8.77 (m, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (ddd, J = 12.8, 8.1, 6.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 425.1 [M+H]⁺.

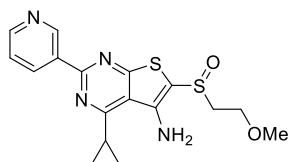
[00507] Los enantiómeros del EJEMPLO 20 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 1 cm usando EtOH al 100 % con un caudal de 5 ml/min, 500 µl de inyección (concentración de 10 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 8.34 min y el 2.^o pico fue a los 27.5 min.



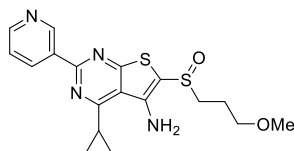
[00508] EJEMPLO 21: Se preparó 6-(ciclobutilsulfinil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ¹H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d₂) δ 9.73 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.30 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.94 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.89 – 2.67 (m, 1H), 2.50 – 2.16 (m, 3H), 2.18 – 2.01 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 407.1 [M+H]⁺.



[00509] EJEMPLO 22: Se preparó 6-(ciclobutilsulfinil)-4-ciclopropil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.70 – 9.57 (m, 1H), 8.71 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.92 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.68 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.45 – 2.17 (m, 3H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 371.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



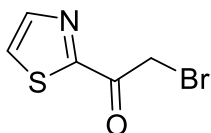
[00510] EJEMPLO 23: Se preparó 4-ciclopropil-6-((2-metoxietil)sulfinil)-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.63 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.71 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 10.5, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 10.5, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 13.0, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (ddd, J = 13.1, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 2.66 (tt, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



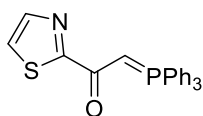
[00511] EJEMPLO 24: Se preparó 4-ciclopropil-6-((3-metoxipropil)sulfinil)-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.63 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.71 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.37 – 3.28 (m,

-270-

1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (ddd, J = 13.0, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (tt, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 389.1 [M+H]⁺.

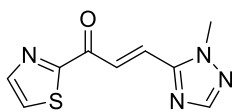


[00512] Ejemplo 25A: 2-bromo-1-(thiazol-2-il)etan-1-ona. Se añadió gota a gota n-BuLi (24.7 ml, 61.7 mmol, 2.5 M en hexano) a una solución de 2-tiazol (5.0 g, 59 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) a -78 °C. Después de 15 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (6.84 ml, 61.7 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la solución se calentase hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con AcOH (7 ml) y después se diluyó con agua (100 ml) y éter (60 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en hexanos y se calentó a reflujo durante 15 minutos y después el producto se retiró por decantación, dejando el aceite impuro. Esto se repitió 5 veces, obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento del 88 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H).

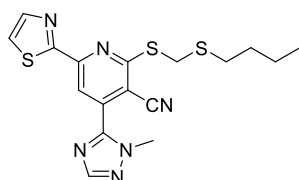


[00513] Ejemplo 25B: 1-(thiazol-2-il)-2-(trifenil-γ5-fosfaniliden)etan-1-ona. A una solución de 2-bromo-1-(thiazol-2-il)etan-1-ona (10.7 g, 0.0517 mol) en tolueno (337.7 ml), se le añadió trifenilfosfina (14.1 g, 0.0539 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado de color amarillento se retiró por filtración y se lavó varias veces con tolueno y después con éter de petróleo. Se añadió agua al precipitado y se trató gota a gota con NaOH 1 N a pH 10 (a pH 7 hubo un cambio de color de amarillo a naranja). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y se lavó varias veces con agua. El sólido de color naranja resultante, se calentó a 50 °C al vacío para retirar cualquier resto de agua, obteniéndose un producto seco con un rendimiento del 96 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 12.8, 8.3, 1.4 Hz, 6H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 6H), 7.38 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 23.3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 387.9 [M+H]⁺.

-271-



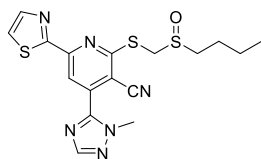
[00514] Ejemplo 25C: (E)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1-(tiazol-2-il)prop-2-en-1-ona. A una solución de 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-carbaldehído (2.25 mmol, 250 mg) en 5 ml de CH₃CN se le añadió 1-(tiazol-2-il)-2-(trifenil-γ5-fosfaniliden)etan-1-ona (2.25 mmol, 871.6 mg, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 h. Una vez se completó, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 306 mg de producto ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 221.0 [M+H]⁺.



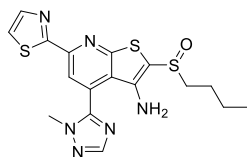
[00515] Ejemplo 25D: 2-(((butiltio)metil)tio)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(tiazol-2-il)nicotinonitrilo. A una suspensión de (E)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1-(tiazol-2-il)prop-2-en-1-ona (0.45 mmol, 100 mg) y 2-cianotioacetamida (1.35 mmol, 135 mg, 3.0 equiv.) en EtOH (1.5 ml) se le añadieron 3 gotas de piperidina. Después de agitarse a 80 °C durante 2 h, se evaporó el EtOH y el producto en bruto se redisolvió en 2 ml de CH₃CN. Entonces se añadieron butil(clorometil)sulfano (1.30 mmol, 180 mg, 3.0 equiv.) y Et₃N (1.30 mmol, 131 mg, 181 μl) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 min. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las extracciones combinadas con solución de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 119 mg de la mezcla del producto deseado. ESI-MS (m/z): 403.6 [M+H]⁺ y subproducto des-CN: ESI-MS (m/z): 378.1 [M+H]⁺.

[00516] ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 403.6 [M+H]⁺

-273-

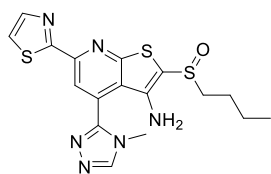


[00517] Ejemplo 25E: 2-(((butilsulfinil)metil)tio)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(tiazol-2-il)nicotinonitrilo. A la solución del producto de la etapa anterior (119 mg) en $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$ (1:1, 0.15 M) se le añadió H_2O_2 (68 μl , solución al 30 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 40 min. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 89 mg del compuesto deseado y del compuesto des-CN deseado. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00518] EJEMPLO 25: 2-((butilsulfinil)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(tiazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amine. A la solución de 2-(((butilsulfinil)metil)tio)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(tiazol-2-il)nicotinonitrilo (43 mg) en DMF (700 μl)/MeOH (350 μl) se le añadió KOH (0.06 mmol, 3.4 mg, 1.8 M en agua). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 10 min. Una vez completada, la reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó a pH 7 con solución ac. al 5 % de AcOH, se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d₂) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J = 12.7, 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.39 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

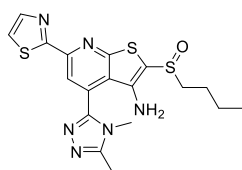
-274-



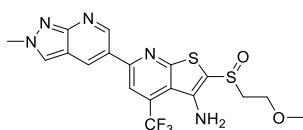
-275-

[00519] EJEMPLO 26: Se preparó 2-(butilsulfinil)-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(tiazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina con un rendimiento aislado del 12 % mediante una reacción de ciclación estándar con hidróxido de potasio, usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 25 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 3.2$ Hz, ^1H), 7.60 (d, $J = 3.1$ Hz, ^1H), 5.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J = 12.9, 9.1, 6.2$ Hz, ^1H), 3.12 (ddd, $J = 12.8, 9.1, 6.6$ Hz, ^1H), 1.89 – 1.66 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00520] Los enantiómeros del EJEMPLO 26 se separaron en una columna Chiracel OD-H de 2 cm usando EtOH al 100 % EtOH con un caudal de 10 ml/min, 600 μl de inyección (concentración de 10 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 15.0 min y el 2.^o pico fue a los 21.0 min.



[00521] EJEMPLO 27: Se preparó 2-(butilsulfinil)-4-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(tiazol-2-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina con un rendimiento aislado del 12 % mediante una reacción de ciclación estándar con hidróxido de potasio, usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 25 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.1$ Hz, ^1H), 7.59 (d, $J = 3.2$ Hz, ^1H), 5.71 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J = 12.8, 9.1, 6.1$ Hz, ^1H), 3.11 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 6.5$ Hz, ^1H), 2.57 (s, 3H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

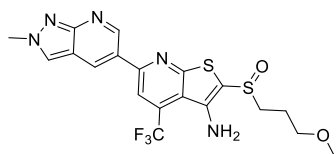


[00522] EJEMPLO 28: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de

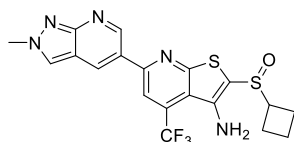
-276-

metileno- d_2) δ 9.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.87 (ddd, J = 9.7, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (ddd, J = 13.0, 7.6, 3.7 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 456.2 $[M+H]^+$.

[00523] Los enantiómeros del EJEMPLO 28 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 2 cm usando hexanos al 20 % y EtOH al 80 % con un caudal de 10 ml/min, 600 μ l de inyección (concentración de 10 mg/ml). El 1.^{er} pico fue a los 13.0 min y el 2.^o pico fue a los 20.0 min.



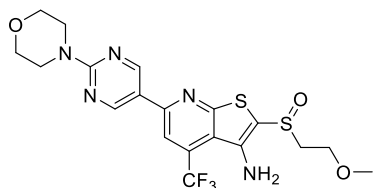
[00524] EJEMPLO 29: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (ddd, J = 13.0, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 470.2 $[M+H]^+$.



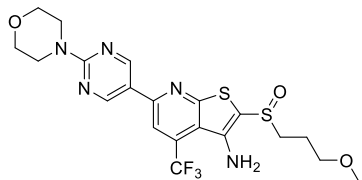
[00525] EJEMPLO 30: Se preparó 2-(ciclobutilsulfinil)-6-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 2.89 – 2.72 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 452.1 $[M+H]^+$.

[00526] Los enantiómeros del EJEMPLO 30 se separaron en una columna Chiracel OD-H de 2 cm usando hexanos al 40 % y EtOH al 60 % con un caudal de 10 ml/min, 600 μ l de inyección (concentración de 10 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 17.5 min y el 2.^o pico fue a los 23.0 min.

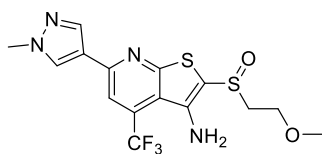
-277-



[00527] EJEMPLO 31: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(2-morfolinopirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.08 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 4H), 3.86 (ddd, J = 9.8, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (ddd, J = 12.9, 7.6, 3.9 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 488.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

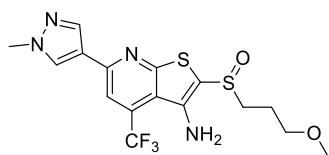


[00528] EJEMPLO 32: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(2-morfolinopirimidin-5-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.08 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 4H), 3.82 – 3.71 (m, 4H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (ddd, J = 13.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 502.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

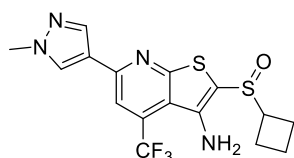


[00529] EJEMPLO 33: Se preparó 2-((2-metoxietil)sulfinil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.71 – 3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35 – 3.22 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 405.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

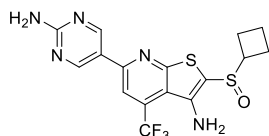
-278-



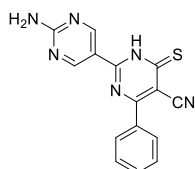
[00530] EJEMPLO 34: Se preparó 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (ddd, $J = 13.0, 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00531] EJEMPLO 35: Se preparó 2-(ciclobutilsulfinil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.89 – 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



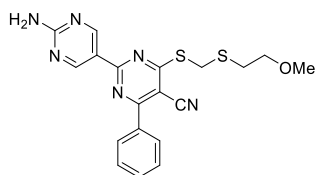
[00532] EJEMPLO 36: Se preparó 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(ciclobutilsulfinil)-4-(trifluorometil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 7. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.05 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



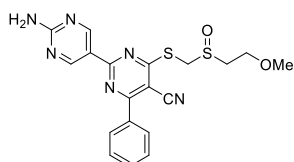
[00533] EJEMPLO 37A: 2-(4-aminofenil)-4-fenil-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo. Una mezcla de NaOiPr (1.75 mmol, 1.0 equiv, preparada *in situ* a partir de sodio y *i*PrOH seco), 2-aminopirimidin-5-carbotioamida (1.75 mmol, 270 mg, 1.0 equiv) y 2-

-279-

(metoxi(fenil)metilen)malononitrilo (1.75 mmol, 322 mg, 1.0 equiv) en *i*PrOH (30 ml) se agitó durante una noche a t.a. La reacción se acidificó con HCl conc. y después se evaporó, obteniéndose un producto en bruto en forma de un sólido (380 mg). ESI-MS (*m/z*): 307.1 [M+H]⁺.

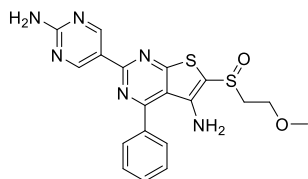


[00534] EJEMPLO 37B: 2-(4-aminofenil)-6-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo. Una mezcla de 2-(4-aminofenil)-6-mercapto-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (0.33 mmol, 100 mg), (clorometil)(2-metoxietil)sulfano (0.36 mmol, 50 mg, 1.1 equiv) y Et₃N (0.98 mmol, 140 μ l, 3.0 equiv) se agitó en CH₃CN seco (3 ml) durante 20 min a temperatura ambiente. Después se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 37 mg del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.42 (s, 2H), 8.25 – 7.94 (m, 2H), 7.81 – 7.48 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). ESI-MS (*m/z*): 411.0 [M+H]⁺.

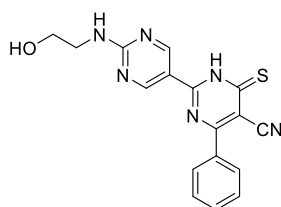


[00535] EJEMPLO 37C: 2-(4-aminofenil)-6-(((2-metoxietil)sulfinil)metil)tio)-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo. A la solución de 2-(4-aminofenil)-6-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (30 mg, 0.073 mmol) en CHCl₃ (135 μ l) y AcOH (135 μ l) se le añadió H₂O₂ (17 μ l, solución al 30 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 40 min. Una vez que se completó, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 18 mg del compuesto deseado. ESI-MS (*m/z*): 427.0 [M+H]⁺.

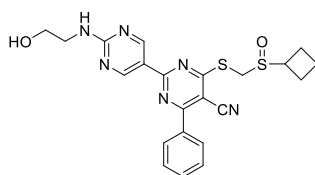
-280-



[00536] EJEMPLO 37: Se preparó 2-((2-aminopirimidin-5-il)-6-((2-metoxietil)sulfinil)-4-feniltieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando el procedimiento de ciclación con KOH descrito para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.37 (s, 2H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (ddd, $J = 11.0, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 10.6, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 13.1, 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.26 (ddd, $J = 13.2, 7.6, 4.3$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 427.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



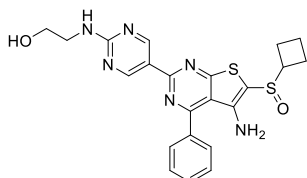
[00537] EJEMPLO 38A: Se preparó 2'-((2-hidroxietyl)amino)-4-fenil-6-tioxo-1,6-dihidro-[2,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo a partir de 2-((2-hidroxietyl)amino)pirimidin-5-carbotioamida y 2-(metoxi(fenil)metilen)malononitrilo, usando el procedimiento descrito para la preparación del EJEMPLO 37 análogo. ESI-MS (m/z): 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



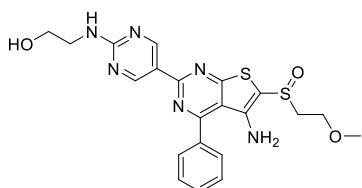
[00538] EJEMPLO 38B: 4-(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-2'-((2-hidroxietyl)amino)-6-fenil-[2,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo. Una mezcla de 2'-((2-hidroxietyl)amino)-4-fenil-6-tioxo-1,6-dihidro-[2,5'-bipirimidin]-5-carbonitrilo (0.11 mmol, 40 mg), ((clorometil)sulfinil)ciclobutano (0.42 mmol, 21 mg, 1.2 equiv) y Et_3N (0.98 mmol, 46 μl , 3.0 equiv) se agitó en CH_3CN seco (3 ml) durante 2 h a 80 $^\circ\text{C}$. Después se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las extracciones combinadas con solución de NaCl saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 26 mg del producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 12.04 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.21 – 7.92 (m,

-281-

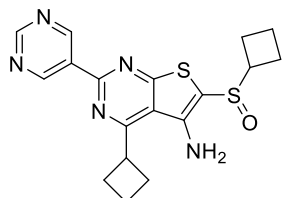
2H), 7.80 – 7.42 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.66 (m, 3H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.02 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 467.1 $[M+H]^+$.



[00539] EJEMPLO 38: Se preparó 2-((5-(5-amino-6-(ciclobutylsulfinil)-4-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)amino)etan-1-ol usando el procedimiento de ciclación con KOH descrito para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.31 (s, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 5.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00 – 3.78 (m, 3H), 3.78 – 3.56 (m, 2H), 2.86 – 2.64 (m, 1H), 2.44 – 1.89 (m, 5H)). ESI-MS (m/z): 467.1 $[M+H]^+$.

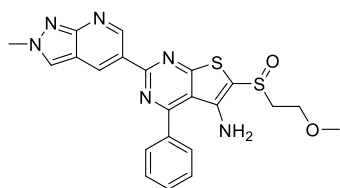


[00540] EJEMPLO 39: Se preparó 2-((5-(5-amino-6-((2-metoxietil)sulfinil)-4-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)amino)etan-1-ol usando los procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 38. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.32 (s, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 6.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 3H), 3.73 – 3.59 (m, 3H), 3.54 (ddd, $J = 13.0, 6.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (ddd, $J = 13.0, 7.7, 4.3$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 471.1 $[M+H]^+$.



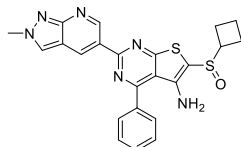
[00541] EJEMPLO 40: Se preparó 4-ciclobutil-6-(ciclobutylsulfinil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.82 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.25 (p, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.92 (p, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.91 – 2.71 (m, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 2.42 – 1.91 (m, 8H). ESI-MS (m/z): 386.1 $[M+H]^+$.

-282-



[00542] EJEMPLO 41: Se preparó 6-((2-metoxietil)sulfinil)-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-feniltieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 38. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.84 (ddd, $J = 10.5, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 10.5, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 13.1, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (ddd, $J = 13.0, 7.6, 4.3$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

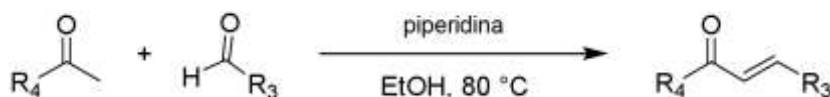
[00543] Los enantiómeros del EJEMPLO 41 se separaron en una columna Chiralpak AD-H de 2 cm usando hexanos: EtOH (1:1) con un caudal de 10 ml/min, 600 μl de inyección (concentración de 8 mg/ml) el 1.^{er} pico fue a los 22.0 min y el 2.^o pico fue a los 35.0 min.



[00544] EJEMPLO 42: Se preparó 6-(ciclobutilsulfinil)-2-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-4-feniltieno[2,3-d]pirimidin-5-amina usando procedimientos sintéticos descritos para la preparación del EJEMPLO 19 análogo. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 9.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.47 – 1.92 (m, 5H). ESI-MS (m/z): 461.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento general A

Etapas 1 : Reacción de aldol

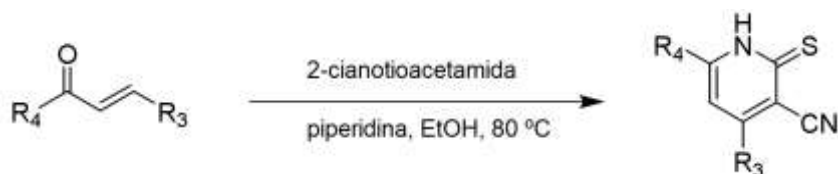


[00545] A una solución de la cetona (1.0 *equiv*) y el aldehído (2.0 *equiv*) en etanol se le añadió piperidina (3.0 *equiv*). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar,

-283-

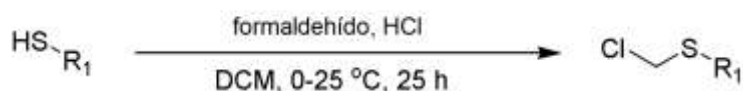
se concentró la mezcla y el residuo se trituró con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. El sólido se filtró para obtener la enona.

Etapas 2 : condensación con 2-cianotioacetamida y oxidación



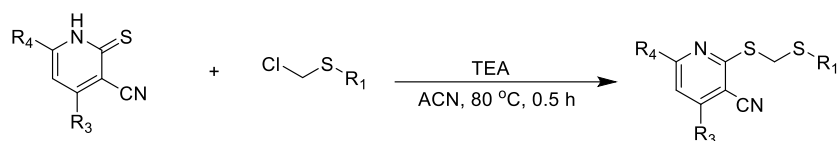
[00546] A una solución de la enona (1.0 *equiv*) en etanol se le añadió 2-cianotioacetamida (3.0 *equiv*) y piperidina (2.0 *equiv*). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de oxígeno (15 psi). La mezcla se concentró para obtener la piridintiona en bruto.

Etapas 3: preparación de α-clorosulfuros



[00547] Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso en una solución del tiol adecuado (1.0 *equiv*) y formaldehído (1.0 *equiv*) en diclorometano. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla se concentró para obtener el compuesto diana.

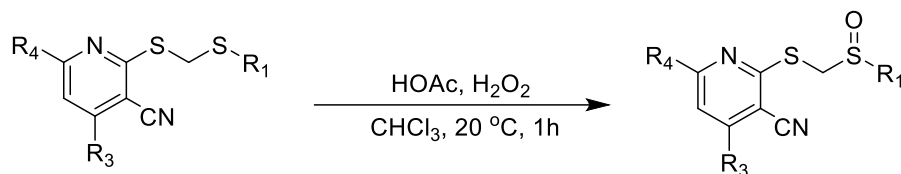
Etapas 4 : alquilación



[00548] A una solución de la piridintiona (1.0 *equiv*) en acetonitrilo se le añadió trietilamina (3.0 *equiv*) y el sulfuro de clorometilo adecuado (2.0 *equiv*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener el compuesto diana.

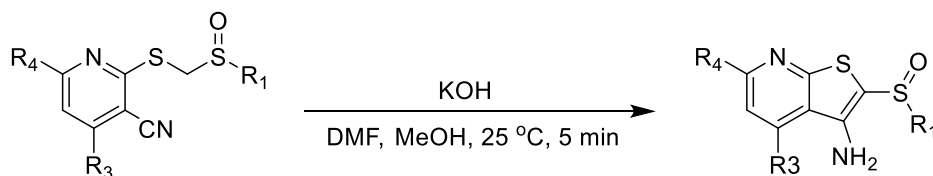
Etapas 5 : oxidación en sulfóxido

-284-



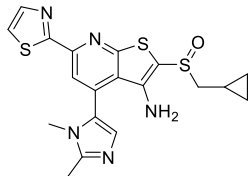
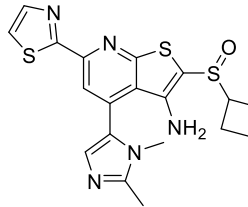
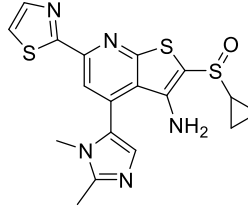
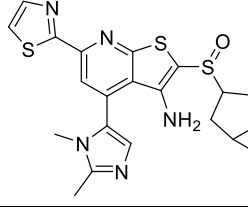
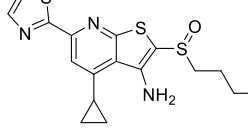
[00549] A una solución del piridintiometsulfano (1 *equiv*) en cloroformo se le añadió ácido acético (25 *equiv*) y peróxido de hidrógeno (pureza del 30 %, 1.5 *equiv*). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron, obteniéndose el sulfóxido diana.

Etapas 6 : ciclación

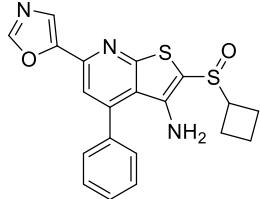
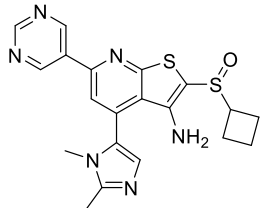
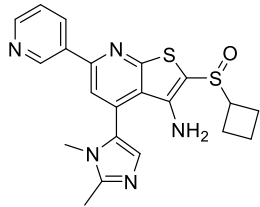
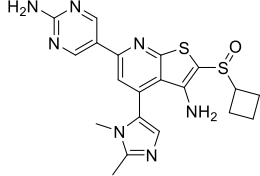
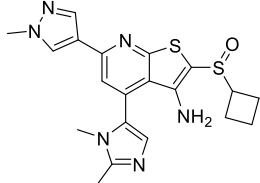


[00550] A una solución del sulfóxido (1 *equiv*) en metanol y *N, N*-dimetilformamida se le añadió solución de hidróxido de potasio (5 %, 0.6 *equiv*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Se neutralizó la mezcla con ácido acético acuoso (10 %) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener el compuesto diana final.

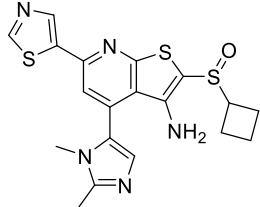
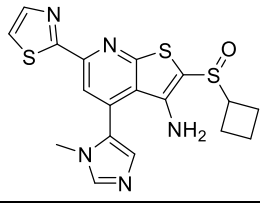
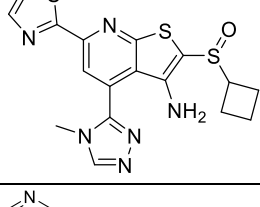
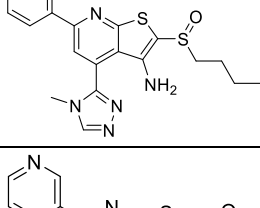
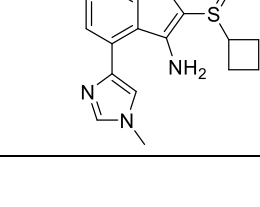
[00551] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de materiales de partida conocidos usando el procedimiento general A. Para compuestos seleccionados, los enantiómeros se resolvieron a partir del racemato usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) y se notifican con un exceso enantiomérico (ee) y/o valores de rotación óptica. En algunos casos, solo se preparó/aisló el isómero R-(+) más activo.

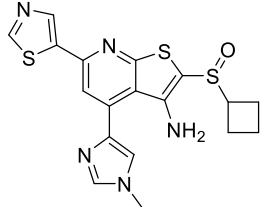
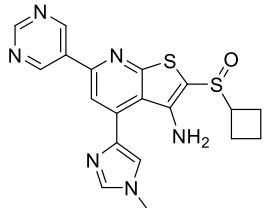
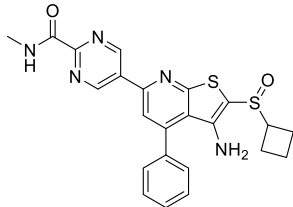
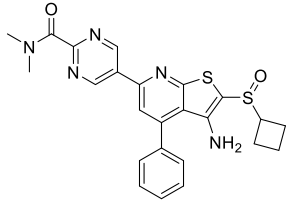
Ej. n.º	Estructura	RMN 400 MHz (δ ; CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Info. del compuesto quiral
43		8.10 (s, 1H), 7.97 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.06-1.08 (m, 1H), 0.71-0.74 (m, 2H), 0.36-0.46 (m, 2H).	430.1	
44		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.50-2.83 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07-2.38 (m, 5 H).	430.1	Isómero R: $[\alpha] = +143.2^\circ$ Isómero S: $[\alpha] = -147.3^\circ$
45		8.07 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.41-1.43 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 3H)	416.1	
46		8.07 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.53- 2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.48-1.49 (m, 2H), 1.38-1.39 (m, 1H), 0.61-0.65 (m, 1H), 0.38-0.42 (m, 1H)	456.1	
47		7.96 - 7.95 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	378.2	

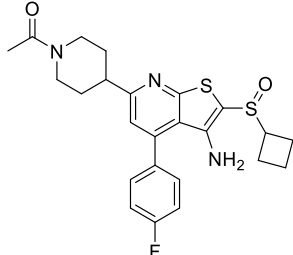
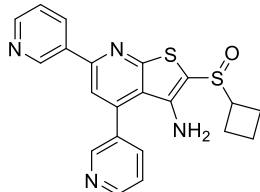
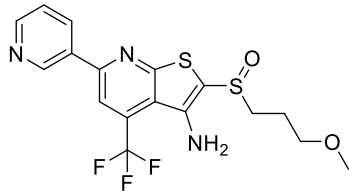
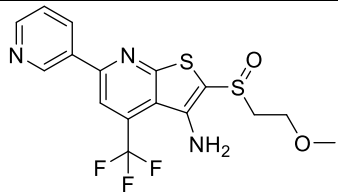
-286-

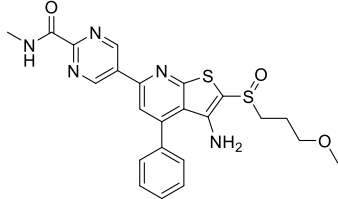
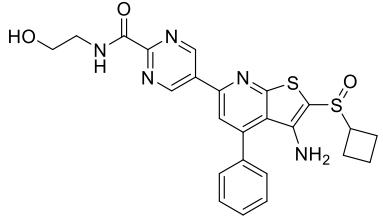
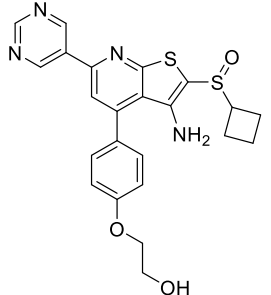
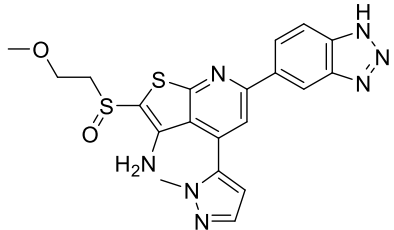
48		8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H).	396.1	
49		9.42 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H)	425.1	
50		9.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.46 (m, 3H), 2.05-2.17 (m, 2H).	424.1	
51		9.02 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.12-2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 2H)	440.2	
52		DMSO- <i>d</i> ₆ 8.46 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.18 (m, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H).	427.2	

-287-

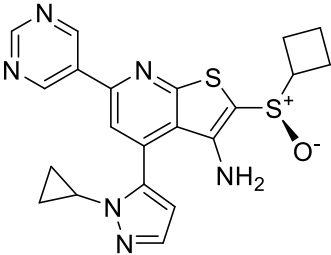
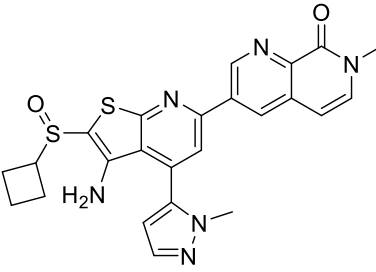
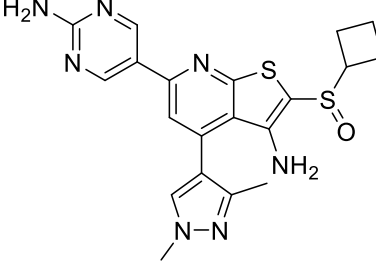
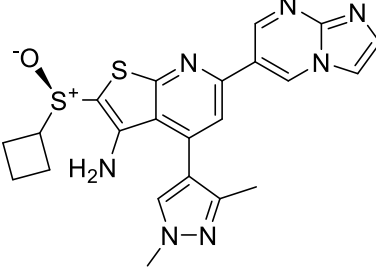
53		8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.26-2.28 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H)	430.1	
54		8.1 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.08-2.42 (m, 5H).	416.2	
55		8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H)	417.1	
56		DMSO- d_6 9.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12-3.19(m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	413.2	
57		9.18 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J_1=1.6$ Hz, $J_1=4.8$ Hz, 1H), 8.38-8.41 (m, $J = 1.94, 8.13$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 3.87-3.95(m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H).	448.1	

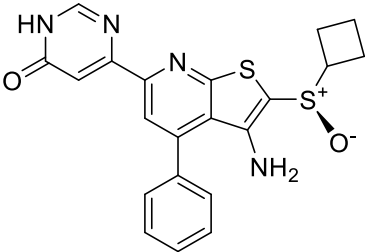
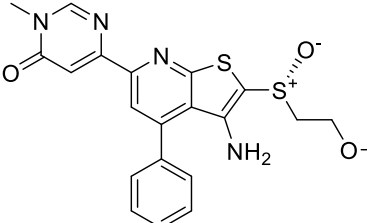
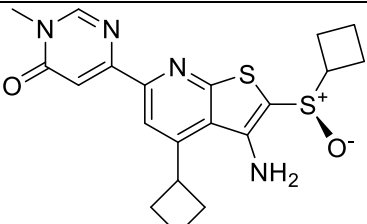
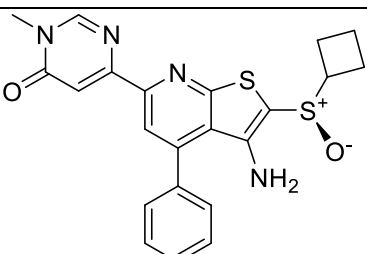
58		8.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H)	416.2	
59		9.34 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H)	411.1	Isómero R: ee del 98.1 %; $[\alpha] = +114.3^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -17.7^\circ$
60		9.52 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 2H)	464.0	
61		9.48 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H)	478.0	

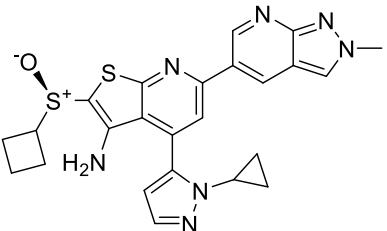
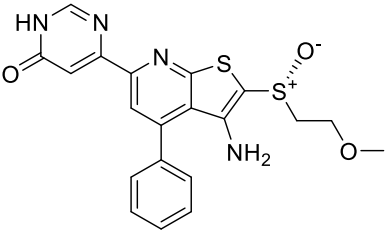
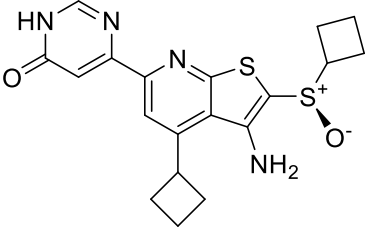
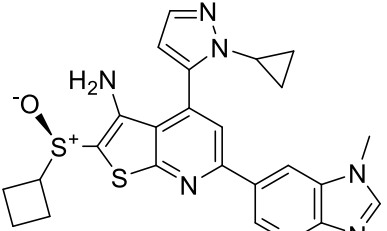
62		7.43-7.40(m, 2H), 7.22 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.78 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.0-4.0 (m, 2H), 3.25- 3.18 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09– 2.00(m, 4H), 1.92-1.73 (m, 2H)	472.2	
63		9.30 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.84-8.82 (m, 2H), 8.71 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 5H).	407.2	
64		9.33 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J_1=1.6, J_1=4.8$ Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.34-3.26 (s, 3H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.13–2.02 (m, 2H)	416.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +46.5^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -60.8^\circ$
65		9.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J_1=1.6, J_2=4.8$ Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H)	402.0	Isómero R: ee del 98.7 %; $[\alpha] = +86.9^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -88.5^\circ$

66		9.54 (s, 2H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H).	482.1	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] = +60.098^\circ$; Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -58.480^\circ$
67		9.53 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.49-2.07 (m, 6H).	494.1	
68		DMSO- d_6 9.55 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H)	467.2	
69		DMSO- d_6 8.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 1H).	454.2	

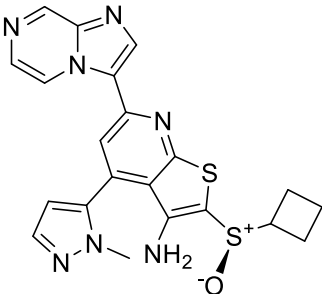
-291-

70		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.44-2.23 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.29-1.07 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).	437.1	Isómero R: [α] = +154.740°;
71		DMSO-d6 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H).	491.1	Isómero R: [α] = 166.952°;
72		9.00 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 4H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H).	440.0	
73		9.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.94 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 2H)	464.0	Isómero R: [α] = +93.331°

74		8.26-8.24 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H).	423.1	Isómero R: [α] = 42.7545°;
75		8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H).	441.2	Isómero R: [α] = +62.306°
76		8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H).	415.0	Isómero R: [α] = 89.571°;
77		8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H).	437.2	Isómero R: [α] = 163.247°;

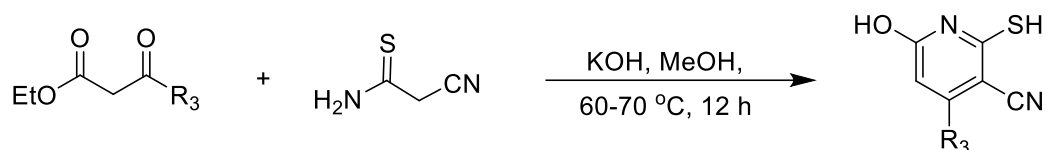
78		9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.30-1.07 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H)	490.1	Isómero R: [α] = 89.571°;
79			427.1	Isómero R: [α] = 60.503°
80			401.1	Isómero R: [α] = 22.781°
81			490.2	Isómero R: [α] = 153.402°

-294-

82			450.2	Isómero R: [α] = 214.635°
----	---	--	-------	---------------------------------------

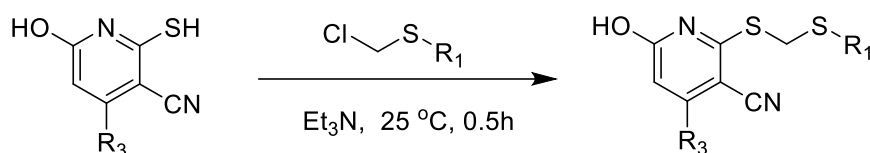
Procedimiento general B

Etapas 1: Condensación para formar hidroxipiridina



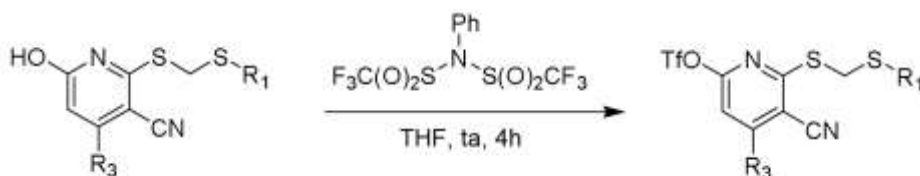
[00552] A una solución de hidróxido de potasio (1.2 eq) en metanol a 60 °C se le añadió una solución en metanol del éster de β-ceto (1.0 eq) y 2-cianotioacetamida (1.0 eq). La reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en agua y se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido se filtró para obtener el compuesto diana.

Etapas 2: Alquilación

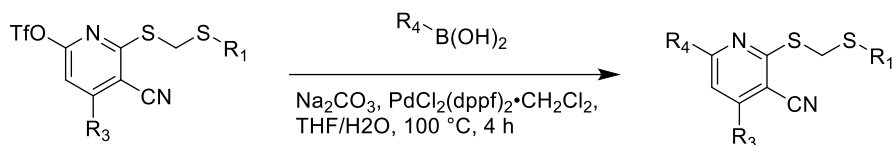


[00553] A una solución de la hidroxipiridina (1.0 eq) en acetonitrilo se le añadieron trietilamina (2.0 eq) y el sulfuro de clorometilo adecuado (2.0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener el compuesto diana.

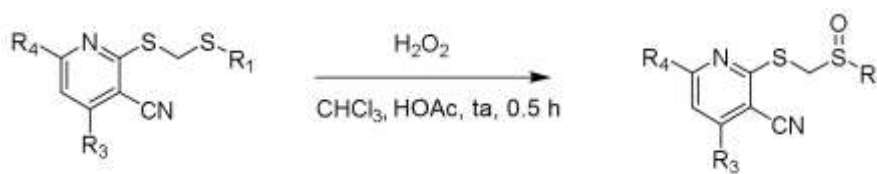
Etapas 3 : Triflación



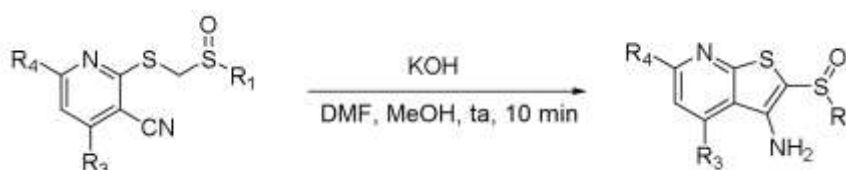
[00554] A una solución de la hidroxipiridina alquilada (1.0 eq) en tetrahidrofurano se le añadió terc-butoxido de potasio (1.2 eq) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (1.2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas y se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto diana.

Etapas 4 : Reacción de Suzuki

[00555] A una solución del triflato (1.0 eq) en tetrahidrofurano y agua se le añadió carbonato de sodio (2.0 eq). Se añadieron complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (0.05 eq) y el ácido borónico adecuado (1.5 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se concentraron las fases orgánicas combinadas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto diana.

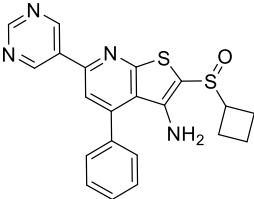
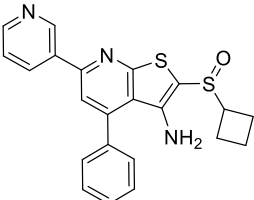
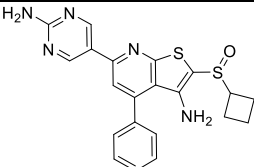
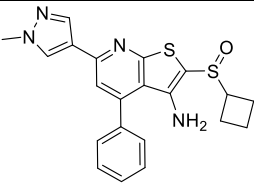
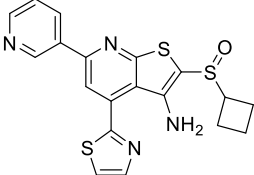
Etapas 5 : oxidación en sulfóxido

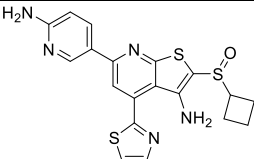
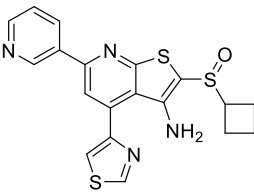
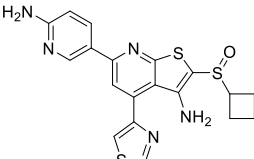
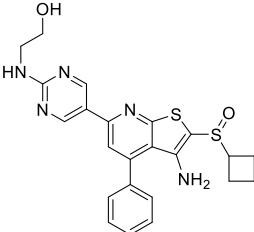
[00556] El sulfuro se convirtió en el sulfóxido usando el mismo procedimiento descrito en el procedimiento general A.

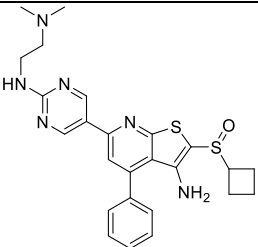
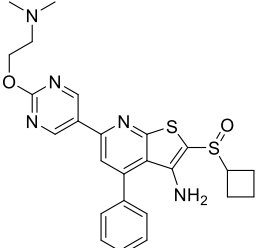
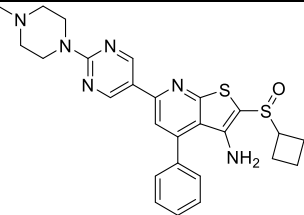
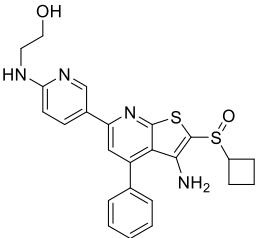
Etapas 6: ciclación

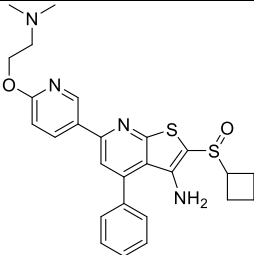
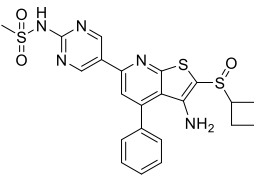
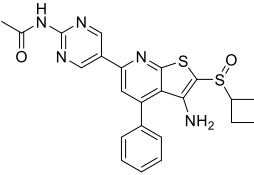
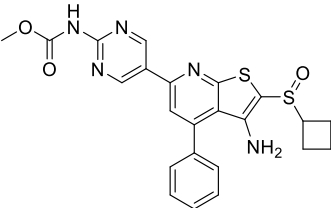
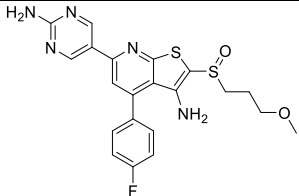
[00557] El sulfóxido se cicló en el compuesto diana final usando el mismo procedimiento descrito en el procedimiento general A.

[00558] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de materiales de partida conocidos usando el procedimiento general B. Para compuestos seleccionados, los enantiómeros se resolvieron a partir del racemato usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) y se notifican con un exceso enantiomérico (ee) y/o valores de rotación óptica. En algunos casos, solo se preparó/aisló el isómero R-(+) más activo.

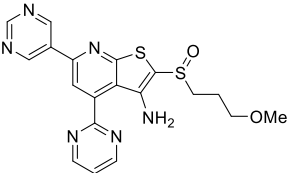
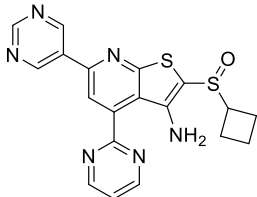
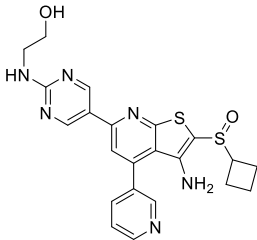
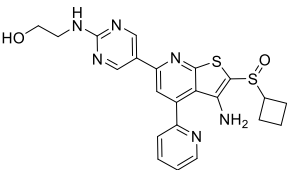
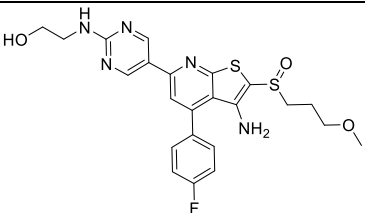
Ej. n.º	Estructura	RMN 400 MHz (δ ; CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Info. quiral
83		9.43 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.50 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.07-2.39 (m, 5H).	407.1	
84		9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 5H), 7.43-7.42 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.38 - 2.25(m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H).	406.2	
85		9.03 (s, 2H), 7.49-7.55 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.35-2.38(s, 2H), 2.25-2.26 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H).	422.1	
86		8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H).	409.2	
87		9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.476 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.95-4.03 (m, 1H), 2.82-2.89 (m,	413.1	

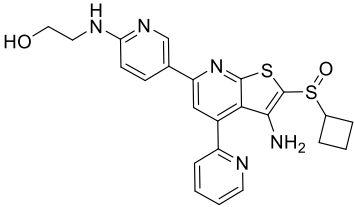
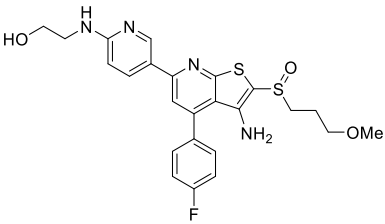
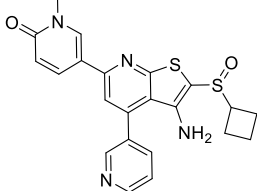
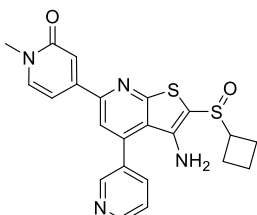
		1H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).		
88		8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 1.93-2.21 (m, 5H).	428.1	
89		9.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.45 (d, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H).	413.2	
90		9.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H).	428.2	
91		9.00 (s, 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.69-3.98 (m, 5H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).	466.3	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +3.2^\circ$ Isómero S: ee del 95.2 %; $[\alpha] = -0.7^\circ$

92		8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 5H), 6.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.48-2.28 (m, 8H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H).	493.2	
93		9.21 (s, 2H), 7.56-7.48 (m, 6H), 4.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 3H), 2.38-2.35 (m, 8H), 2.10-2.06 (m, 3H).	494.2	
94		9.02 (s, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 5H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H).	505.3	Isómero R: [α] = +57.4° Isómero S: [α] = -35.0°
95		8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H).	465.0	

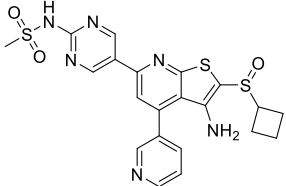
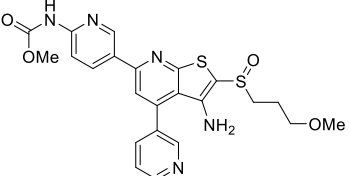
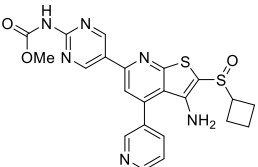
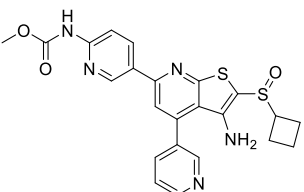
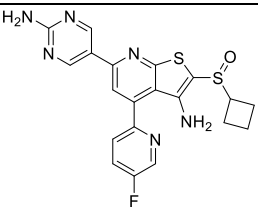
96		8.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 8H), 2.24-2.05 (m, 3H).	493.0	
97		DMSO- d_6 9.19 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.61-2.66 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H).	500.1	Isómero R: ee del 98.2 %; $[\alpha] = +47.6^\circ$ Isómero S: ee del 93.0 %; $[\alpha] = -66.1^\circ$
98		9.27 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H).	464.2	
99		9.29 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 6H), 4.60 (s, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 2H).	480.1	
100		9.03 (s, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 2H)	458.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +29.3^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -28.5^\circ$

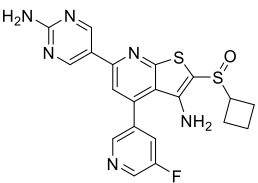
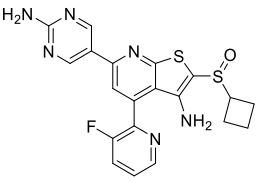
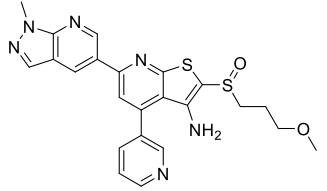
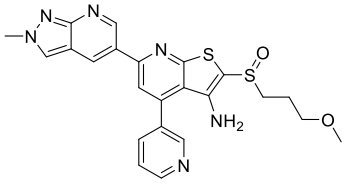
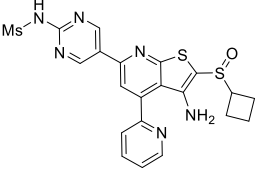
-301-

101		9.51 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.43-3.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H).	427.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +84.6^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -160.5^\circ$
102		9.52 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.50-2.06 (m, 5H).	409.0	
103		8.97 (s, 2H), 8.81 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 4.8$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H)	467.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +83.4^\circ$ Isómero S: ee del 96.5 %; $[\alpha] = -71.0^\circ$
104		δ 9.03 (s, 2H), 8.77 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 5.83 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 3H).	467.0	Isómero R: ee del 98.5 %; $[\alpha] = +128.3^\circ$ Isómero S: ee del 95.8 %; $[\alpha] = -121.9^\circ$
105		8.99 (s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.89 - 3.87 (m, 2H), 3.70 - 3.69 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H)	502.1	

106		8.76 (s, 2H), 8.27 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 3H).	466.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +21.0^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -52.9^\circ$
107		8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 4H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H)	501.0	
108		DMSO- d_6 8.81 - 8.74 (m, 3H), 8.31 (dd, $J = 2.0$, 9.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 4.8$, 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)	437.1	
109		DMSO- d_6 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 4.8$, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.6$, 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H)	437.1	

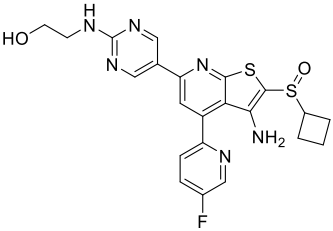
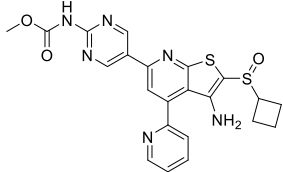
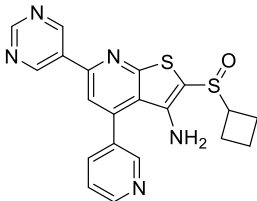
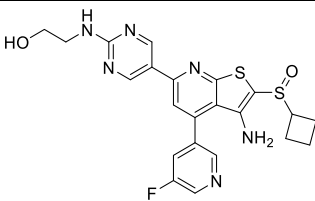
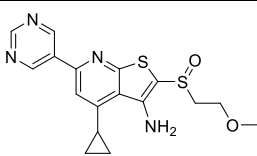
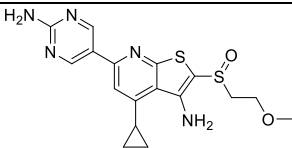
-303-

110		DMSO-d ₆ 9.29 (s, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H)	501.0	
111		8.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.85-8.79 (m, 2H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H)	498.2	
112		9.28 (s, 2H), 8.84-8.83 (m, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.12- 2.06 (m, 2H)	481.1	
113		8.98 (s, 1H), 8.82-8.81 (m, 2H), 8.46 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 2H)	480.1	
114		9.04 (s, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H)	441.0	

115		DMSO-d ₆ 9.06 (s, 2H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H)	441.1	
116		DMSO-d ₆ 9.05 (s, 2H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)	441.0	
117		9.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.86 - 8.82 (m, 2H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H)	479.1	
118		9.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.85 - 8.80 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H)	479.1	
119		9.33 (s, 2H), 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.41-2.04 (m, 5H)	501.0	

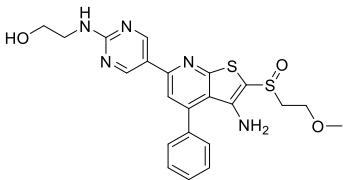
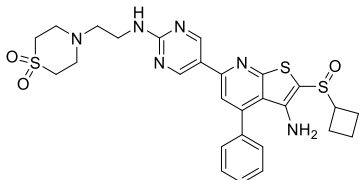
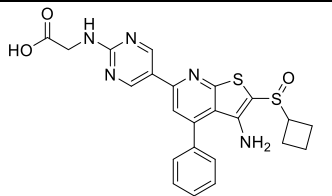
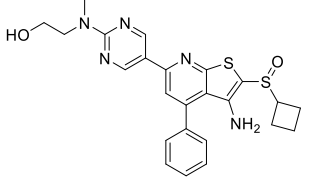
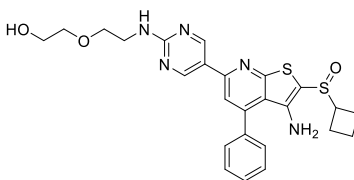
120		9.44 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.60-3.59(m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H)	411.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +124.7^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -85.5^\circ$
121		9.03 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.42(s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H)	426.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +49.8^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -54.6^\circ$
122		9.31 (s, 2H), 7.57-7.50 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H).	421.0	
123		DMSO-d ₆ 9.01 (s, 2H), 8.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.85-3.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.01-1.83 (m, 2H).	441.1	
124		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.60-4.92 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.52-1.93 (m, 6H).	426.2	

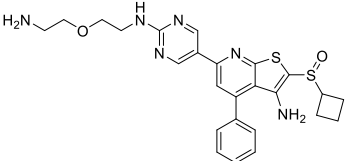
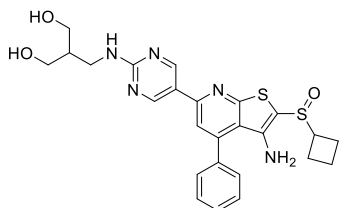
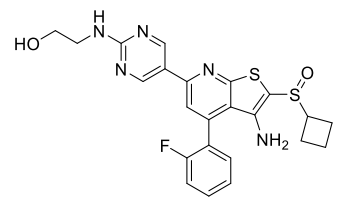
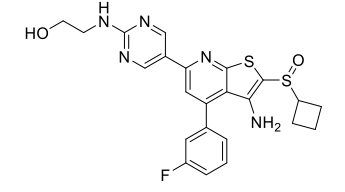
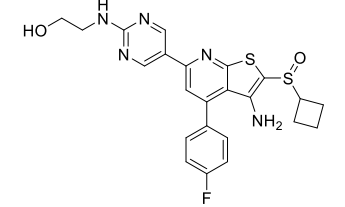
-306-

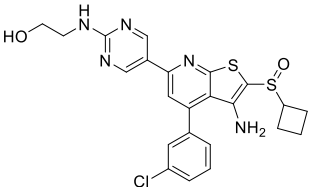
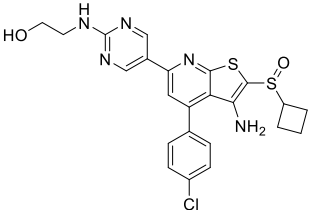
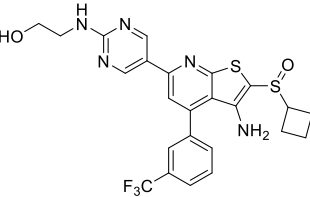
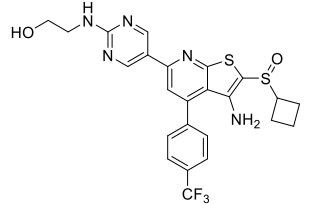
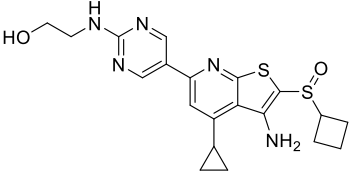
125		9.02 (s, 2H), 8.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.84-2.79 m, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H)	485.0	
126		9.30 (s, 2H), 8.80-8.79 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85-2.97 (s, 1H), 2.48-2.11 (m, 5H).	427.0	
127		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.85-8.81 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H).	408.0	
128		8.92 (s, 2H), 8.76-8.63 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H)	485.2	
129		9.38 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	375.0	Isómero R: ee del 94.0 %; $[\alpha] = +78.0^\circ$ Isómero S: ee del 96.1 %; $[\alpha] = -91.3^\circ$
130		8.98 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.53-2.49 (m,	390.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +57.1^\circ$

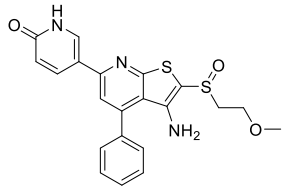
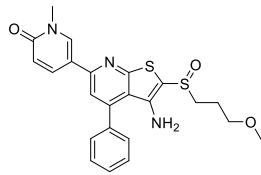
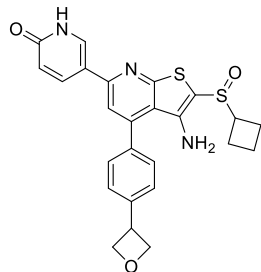
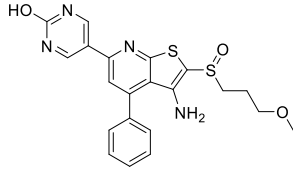
		1H), 1.26 (s, 1H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H).		Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -22.5^\circ$
131		9.37 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.14-1.02 (m, 2H).	389.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +72.5^\circ$ Isómero S: ee del 98.0 %; $[\alpha] = -67.5^\circ$
132		8.98 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, $J = 5.4, 8.3$ Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.12-0.98 (m, 2H).	404.0	Isómero R: ee del 98.2 %; $[\alpha] = +38.4^\circ$ Isómero S: ee del 98.9 %; $[\alpha] = -32.8^\circ$
133		9.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H).	478.1	
134		9.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H).	464.1	
135		9.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.53-7.51 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H).	478.0	

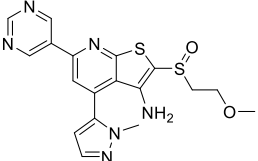
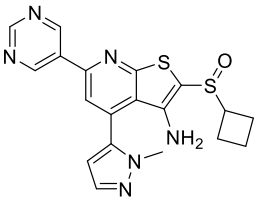
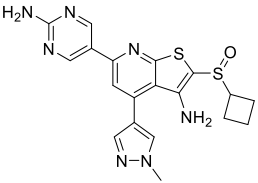
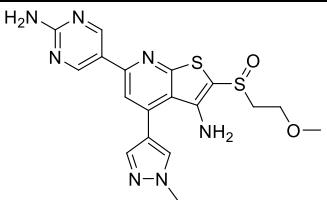
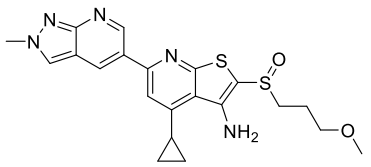
136		9.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H).	464.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +40.2^\circ$ Isómero S: ee del 94.6 %; $[\alpha] = -45.4^\circ$
137		DMSO- d_6 9.55 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 4H), 5.05 - 4.97 (m, 4H), 4.71 - 4.68 (m, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 1H)	436.2	
138		DMSO- d_6 9.05 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 4H), 7.13 (s, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 2H)	478.0	
139		9.01 (s, 2H), 8.61 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.44-1.99 (m, 5 H).	485.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +3.8^\circ$ Isómero S: ee del 97.7 %; $[\alpha] = -69.4^\circ$
140		8.95 (s, 2H), 7.57-7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 3H).	484.0	

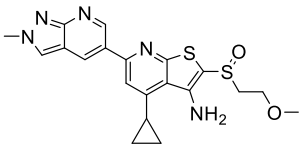
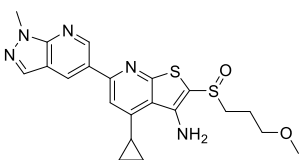
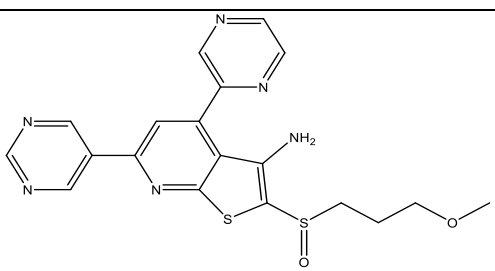
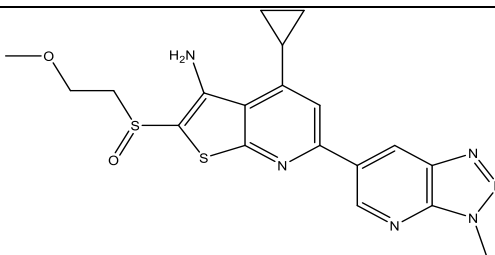
141		8.96 (s, 2H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H)	470.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +40.533^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -39.950^\circ$;
142		DMSO- d_6 9.09 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 4H), 2.98-2.97 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H).	583.3	
143		DMSO- d_6 9.09 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 3.87-3.80 (m, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H).	480.1	
144		9.02 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	480.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +80.2^\circ$ Isómero S: ee del 98.3 %; $[\alpha] = -64.3^\circ$
145		8.98 (s, 2H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.64-3.64 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.35-2.34 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H)	510.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +86.3^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -83.1^\circ$

146		8.93 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H).	509.1	
147		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H).	510.2	
148		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.07 (s, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 4.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H)	484.1	
149		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59-7.38 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H).	484.1	
150		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.08 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H),	484.0	

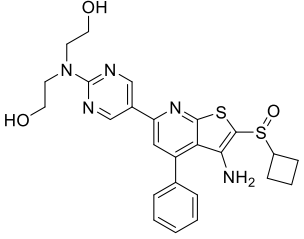
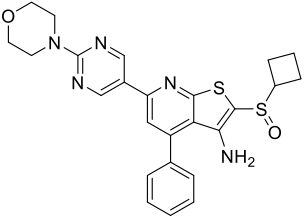
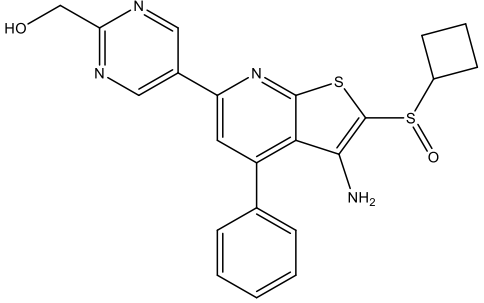
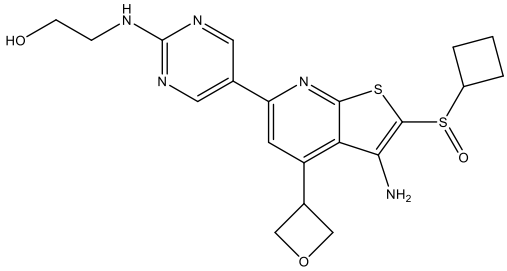
		2.67-2.58 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).		
151		DMSO-d ₆ 9.09 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H)	500.1	
152		DMSO-d ₆ 9.08 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.54 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H)	500.0	
153		9.01 (s, 2H), 7.86-7.68 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H)	534.3	
154		DMSO-d ₆ 9.09 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H)	534.2	
155		DMSO-d ₆ 9.03 (s, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.73 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.64-2.61	430.1	Isómero R: ee del 99 %; [α] = +165.085°

		(m, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.13-1.07(m, 4H).		Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -142.011^\circ$
156		DMSO- d_6 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 5H), 6.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 2H)	426.1	
157		DMSO- d_6 8.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 6.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H).	454.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +42.2^\circ$ Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -42.2^\circ$
158		DMSO- d_6 8.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 4H), 6.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	478.3	
159		DMSO- d_6 9.38 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 2H).	441.1	

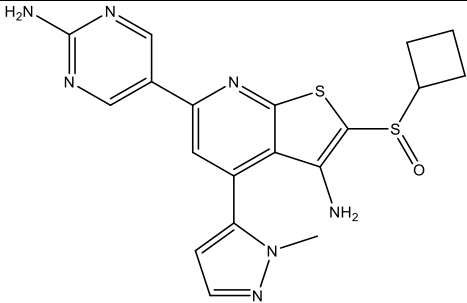
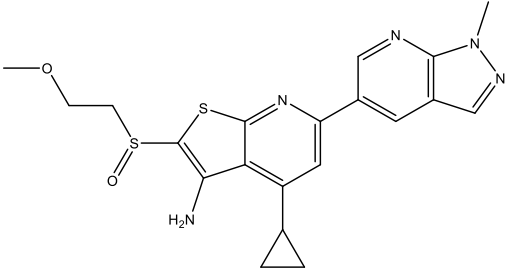
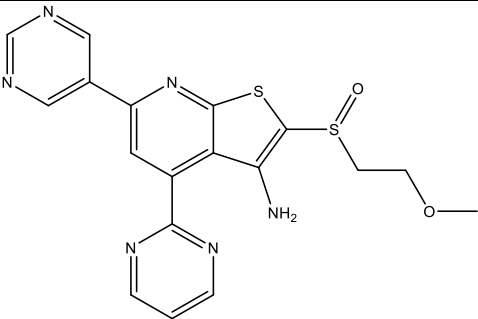
160		9.37 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 28.8$ Hz, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H).	415.0	
161		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H)	411.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +155.822^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -152.807^\circ$;
162		DMSO- d_6 9.02 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H)	426.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +147.330^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -115.373^\circ$;
163		DMSO- d_6 9.03 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H).	430.2	
164		9.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.17-1.03 (m, 2H)	442.1	Isómero R: ee del 99.1 %; $[\alpha] = +90.130^\circ$; Isómero S: ee del 98.6 %; $[\alpha] = -91.799^\circ$;

165		9.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 1H).	428.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +88.226^\circ$; Isómero S: ee del 97 %; $[\alpha] = -96.320^\circ$
166		9.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H).	442.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +97.440^\circ$; Isómero S: ee del 98.3 %; $[\alpha] = -105.808^\circ$;
167		CD ₃ OD 9.62 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H).	427.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +138.624^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -130.813^\circ$
168		9.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 1H).	429.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +56.429$; Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -44.012^\circ$

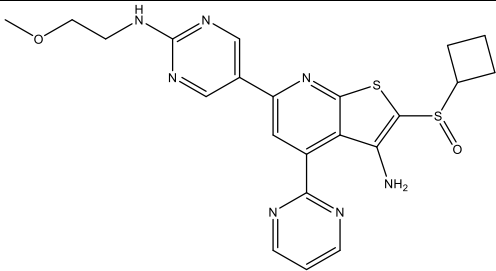
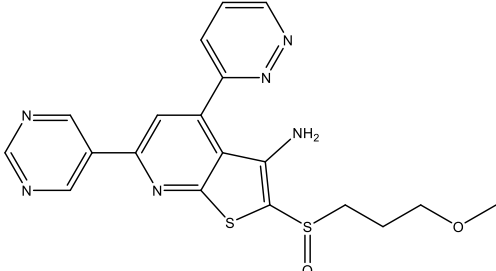
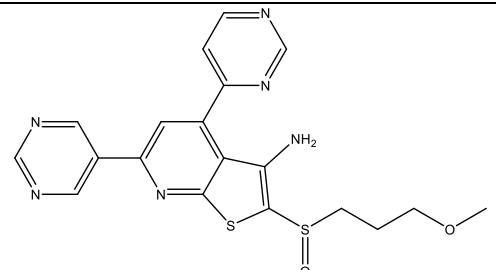
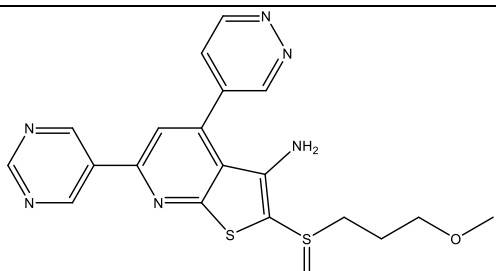
-315-

169		9.01 (s, 2H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 4H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	510.1	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] = +73.795$. Isómero S: ee del 96 %; $[\alpha] = -86.782$.
170		9.05 (s, 2H), 7.57-7.56 (m, 3H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 5H), 3.83-3.80 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H).	492.1	
171		DMSO-d6 9.54 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 5H), 5.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (m, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H).	437.2	
172		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.24-5.22 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 3H), 4.93-4.71 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H).	446.1	

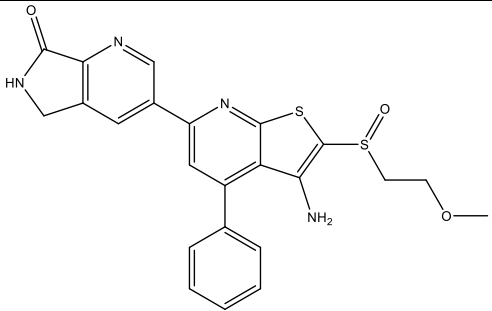
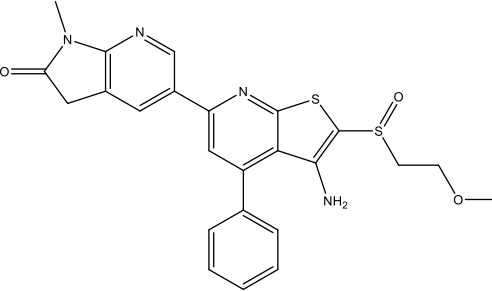
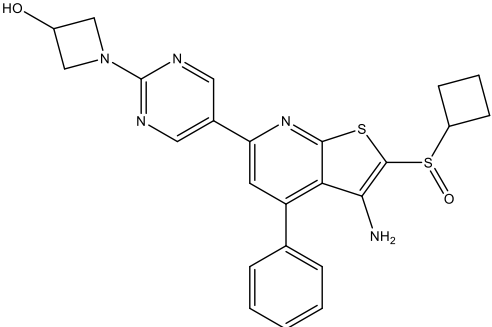
-316-

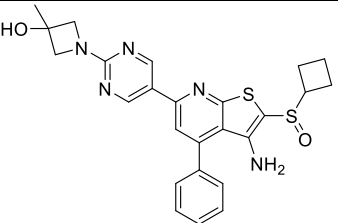
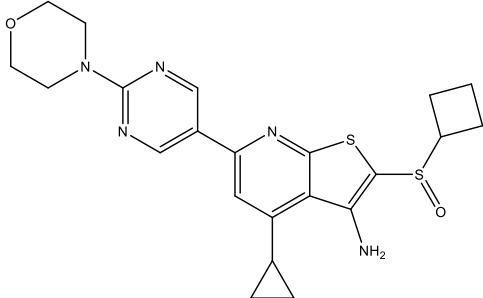
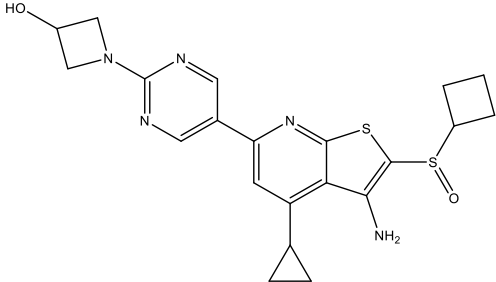
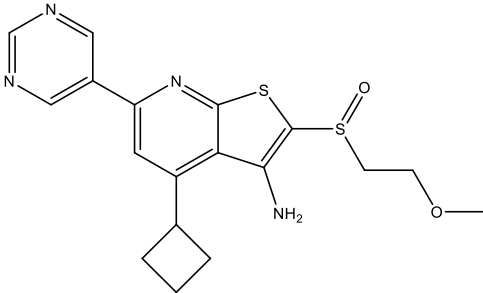
173		9.05 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 37.6$ Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H).	426.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +156.573^\circ$; Isómero S: ee del 97 %; $[\alpha] = -174.310^\circ$;
174		9.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 1H).	428.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +73.395$. Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -59.486$.
175		9.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.76-3.74 (m 1H), 3.64 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H).	413.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +127.997$. Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -231.162$.

-317-

176		9.08 (s, 2H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H).	379.0	
177		DMSO-d6 9.63 (s, 2H), 9.48-7.46 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H).	427.2	
178		9.47 (s, 2H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H);	427.1	Isómero R: ee del 98.6 %; $[\alpha] = +124.899^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -141.197^\circ$;
179		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.51-9.50 (m, 1H), 9.44-9.43 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 1.89 (s, 2H).	427.0	

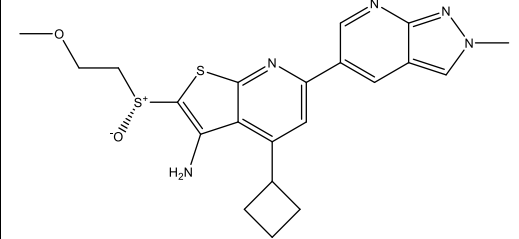
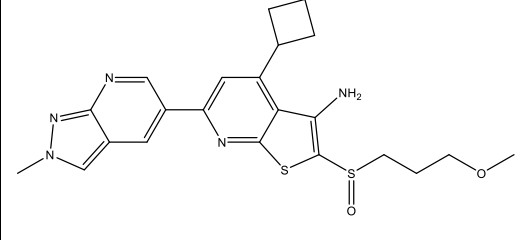
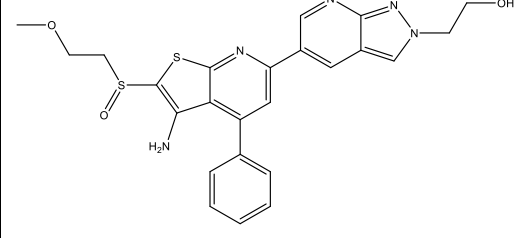
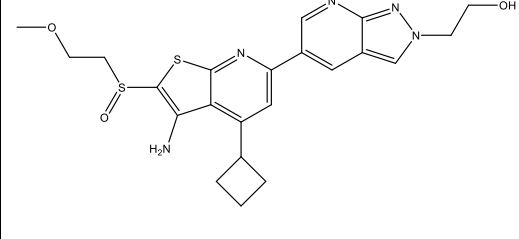
-318-

180		9.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (m, 1H).	465.1	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] = +49.923^\circ$; Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -43.697^\circ$
181		8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H).	479.2	
182		8.99 (s, 2H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 4H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H).	478.1	

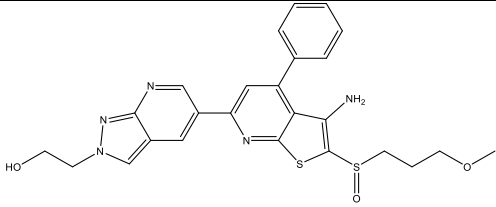
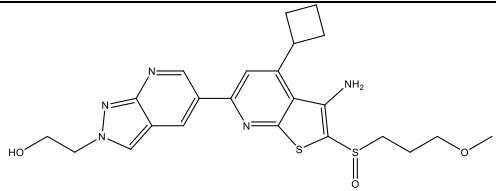
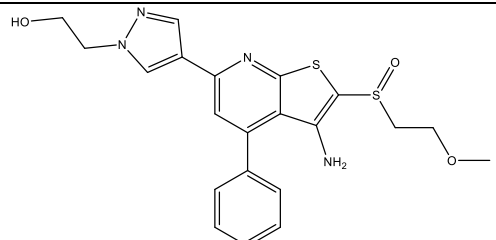
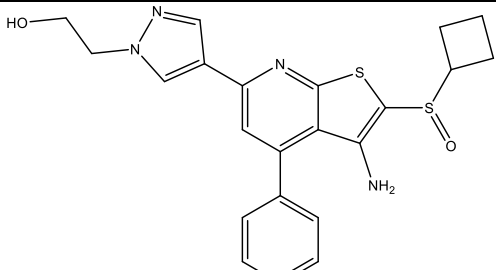
183		DMSO-d6 9.12 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).	492.2	
184		8.99 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.81-3.79 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H).	456.1	
185		8.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H).	442.0	
186		9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H).	389.1	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = +55.025^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -49.891^\circ$;

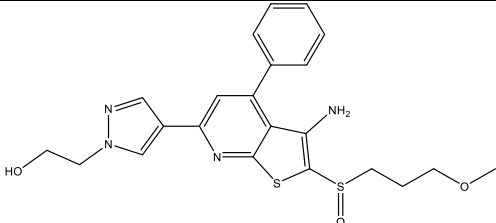
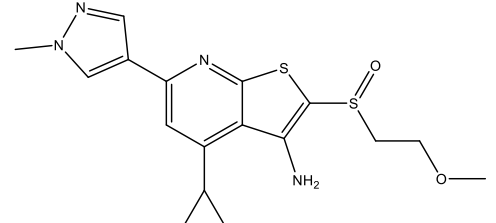
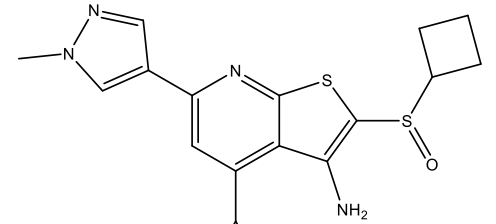
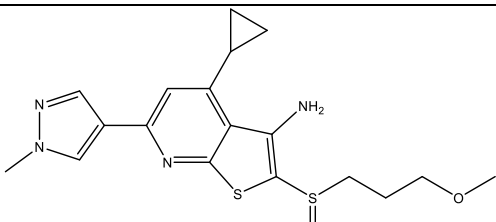
-320-

187		9.40 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H).	403.1	
188		DMSO-d6 9.55 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H).	385.3	
189		9.42 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.47 (s, 6H).	401.0	
190		9.38 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.47-2.41 (m, 7H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H).	397.1	

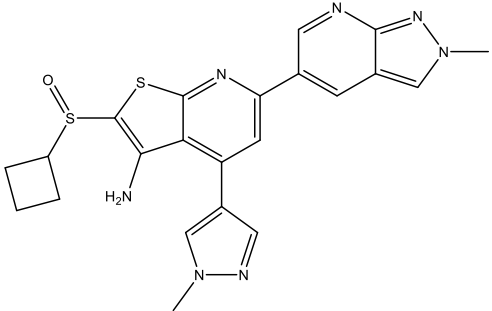
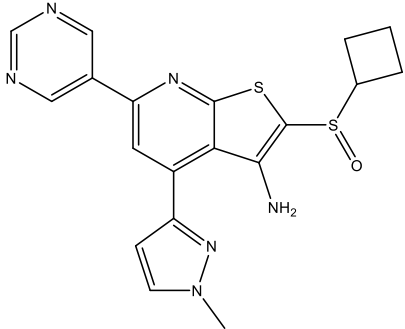
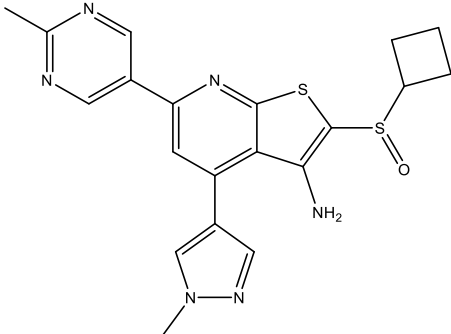
191		9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H).	427.1	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = +119.373^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -131.920^\circ$;
192		DMSO-d6 9.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 3H).	456.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +23.834^\circ$; Isómero S: ee del 97 %; $[\alpha] = -24.371^\circ$;
193		9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 4H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H).	494.1	Isómero R: ee del 97.1 %; $[\alpha] = 48.528^\circ$; Isómero S: ee del 97 %; $[\alpha] = -32.462^\circ$;
194		8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.59-4.57 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H).	472.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = 46.840^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -44.093^\circ$;

-322-

195		9.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.62-4.58 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H).	508.2	
196		9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.36(s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 3H).	486.1	
197		8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.33 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H)	443.2	
198		MeOD 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H).	439.2	

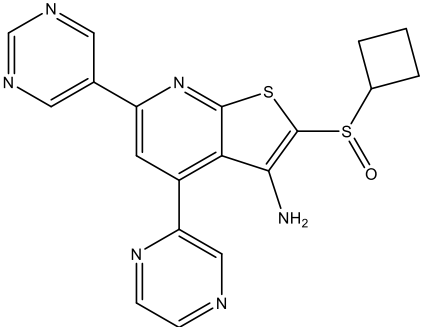
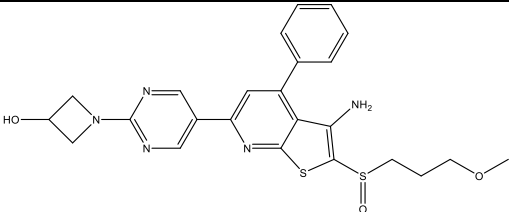
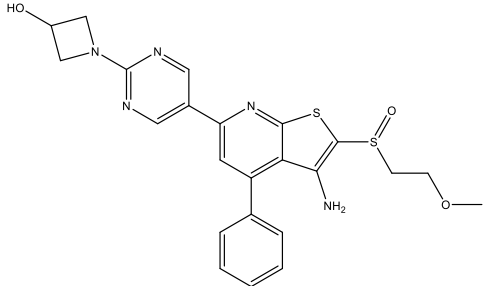
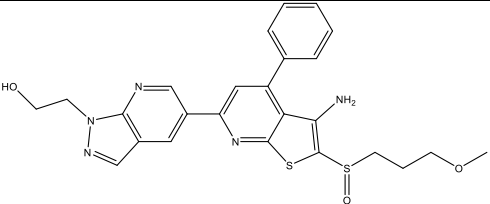
199		8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H).	457.0	
200		8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H).	377.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = 60.777^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -68.241^\circ$;
201		8.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 3H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).	373.1	
202		8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H).	391.0	

-324-

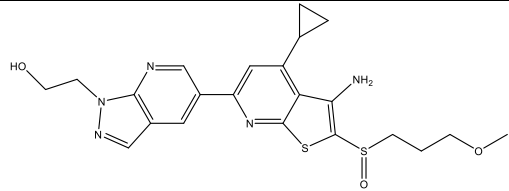
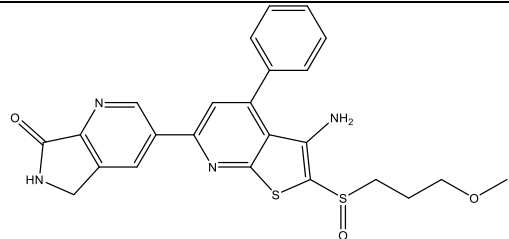
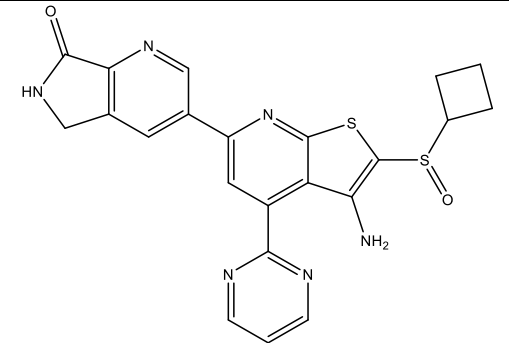
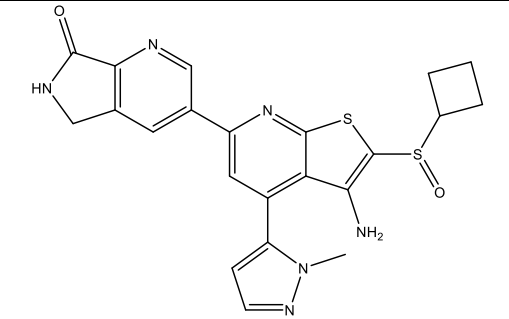
203		DMSO-d₆ 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H).	464.1	
204		9.45 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	411.0	
205		9.29 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H).	425.0	

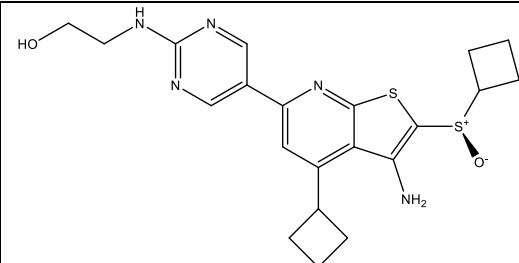
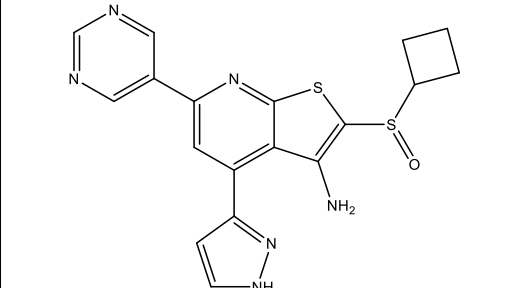
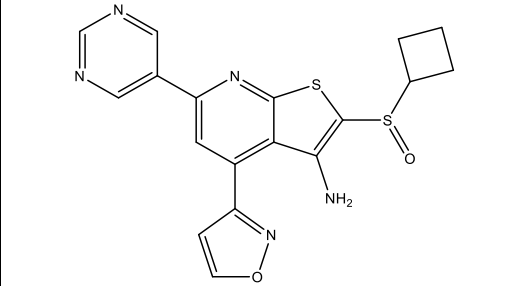
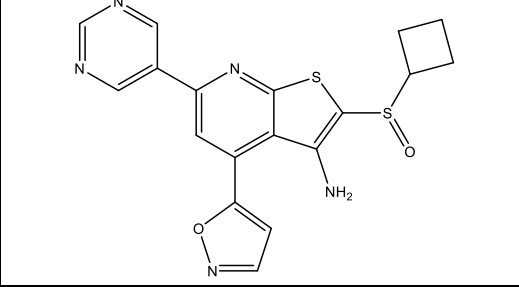
-325-

206		9.40 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.95 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H).	411.0	
207		DMSO-d6 9.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	520.0	Isómero R: ee del 97 %; $[\alpha] = 50.037^\circ$; Isómero S: ee del 95 %; $[\alpha] = -47.384^\circ$;
208		9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H).	424.2	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = +86.00^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -110.40^\circ$

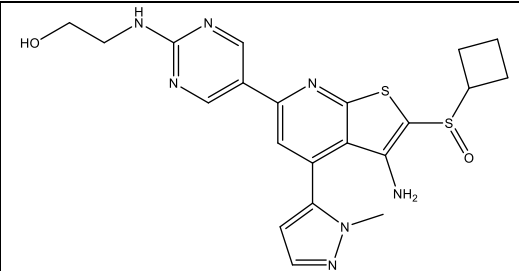
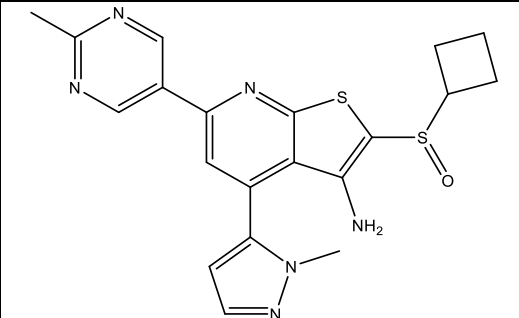
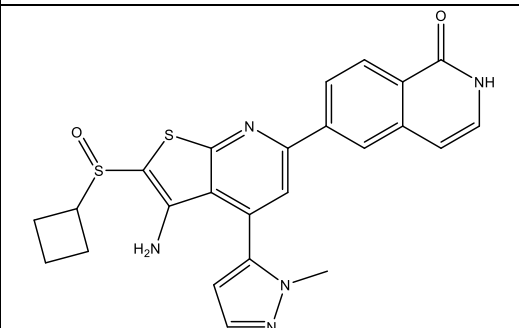
209		DMSO-d6 9.62 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91-8.89 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.93- 3.89 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H).	409.0	
210		8.93 (s, 2H), 7.60-7.52 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 4.84- 4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H).	496.1	
211		8.98 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53- 4.48 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.72- 3.66 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31- 3.24 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H).	482.1	
212		DMSO-d6 9.39-3.38 (d, 1H), 9.07-9.06 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.42 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H).	508	

-327-

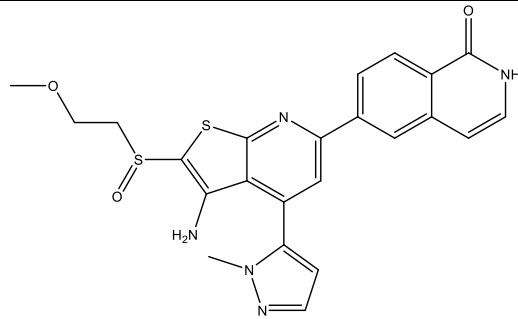
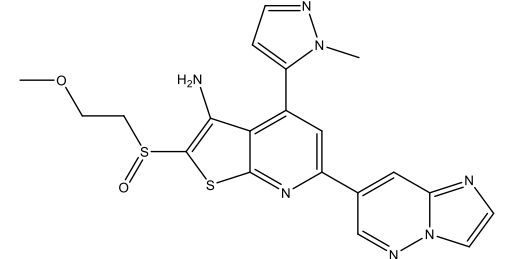
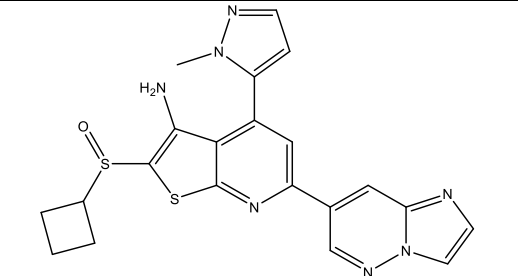
213		9.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H).	472.2	
214		9.45 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H).	479.0	
215		DMSO-d6 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 6.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H).	463.0	
216		DMSO-d6 9.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	465.0	

217		8.93 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H).	444.4	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = 158.691^\circ$; Isómero S: ee del 100%; $[\alpha] = -151.194^\circ$;
218		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H).	397.1	
219		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.32-9.31 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H).	398.1	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = 222.308^\circ$; Isómero S: ee del 100%; $[\alpha] = -277.961^\circ$;
220		9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H).	398.1	

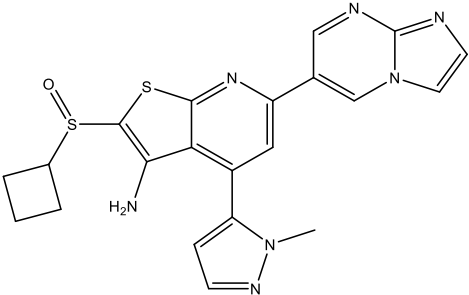
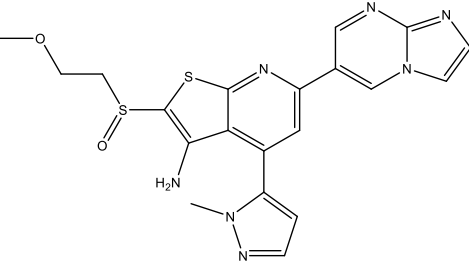
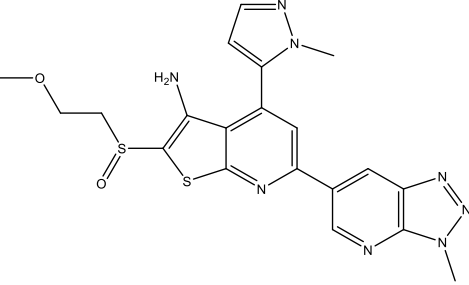
-329-

221		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	470.2	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = +101.844^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -86.901^\circ$;
222		DMSO-d6 9.47 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H).	425.2	
223		8.29-8.28 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.82-3.71 (s, 3H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.50-2.18 (m, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H).	476.3	

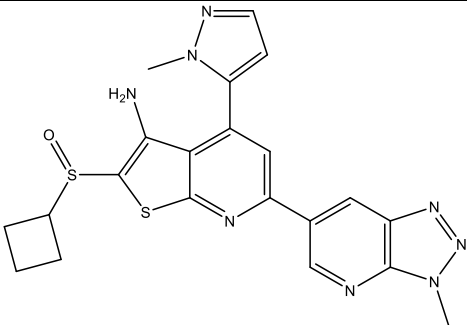
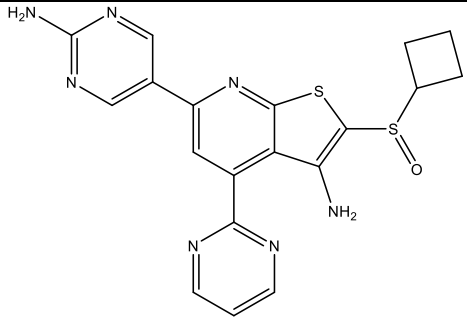
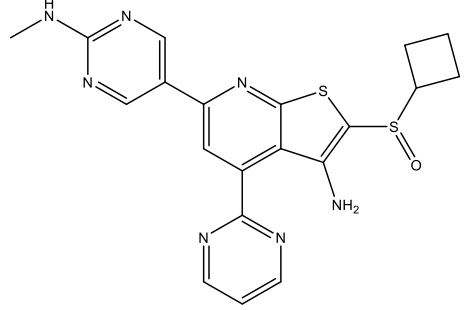
-330-

224		DMSO-d6 11.35-11.33 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H)	480.1	
225		9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (m, 1H)	454.1	
226		9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 (d, J = 38.4 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.47-2.22 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 2H).	450.1	

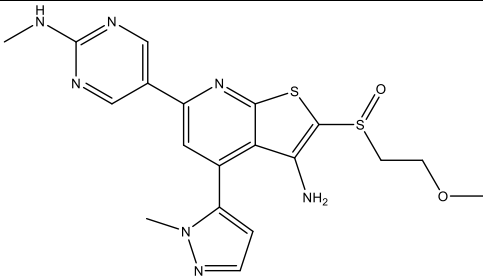
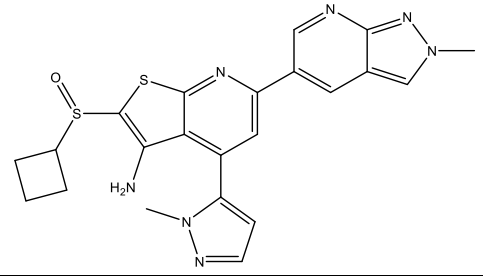
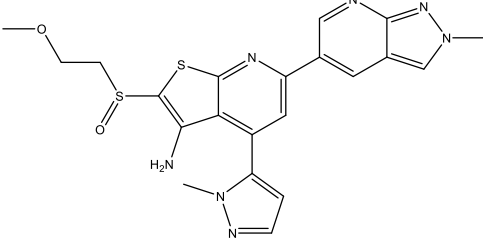
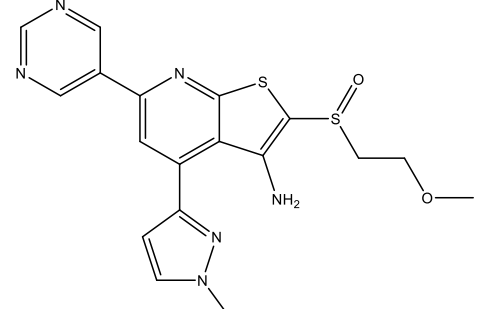
-331-

227		DMSO-d6 9.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H)	450.1	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] =$ +64.999°; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -$ 223.632°
228		DMSO-d6 9.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 4H).	454.2	
229		DMSO-d6 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.67- 3.62 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26- 3.21 (m, 1H).	469.3	

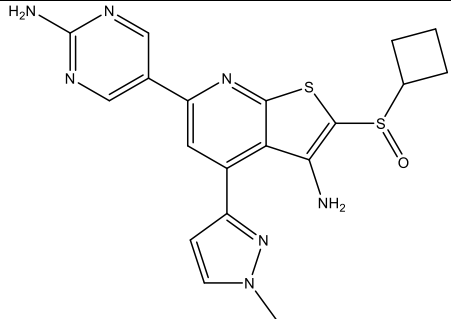
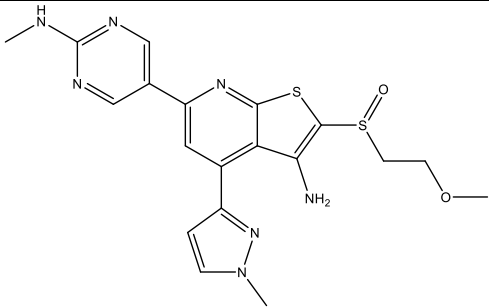
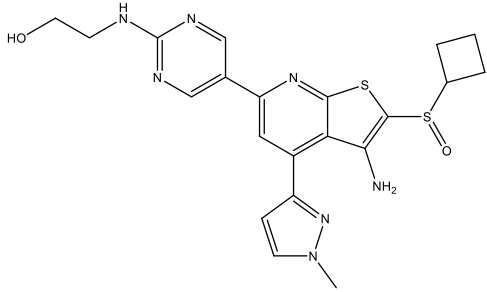
-332-

230		DMSO-d6 9.62 (s, 1H), 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.70- 2.65 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H).	465.2	Isómero R: ee del 97 %; $[\alpha] =$ 146.313°; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -$ 145.920°;
231		DMSO-d6 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H).	424.2	
232		9.09 (s, 2H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.40-5.38 (m, 1H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.11-3.09 (m, 3H), 2.85- 2.80 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H).	438.2	

-333-

233		9.03 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H), 5.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.11-3.10 (m, 3H).	444.2	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] = +95.687$. Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -111.509$.
234		DMSO-d6 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	464.3	
235		DMSO-d6 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H).	468.3	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = 42.112^\circ$; Isómero S: ee del 96 %; $[\alpha] = -39.840^\circ$;
236		DMSO-d6 9.60 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H).	415.0	

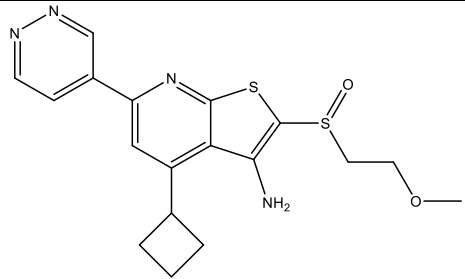
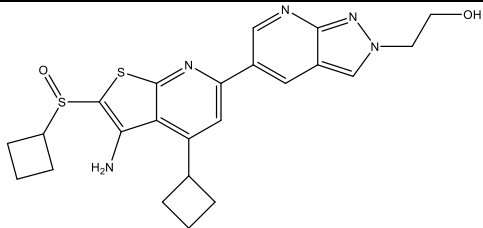
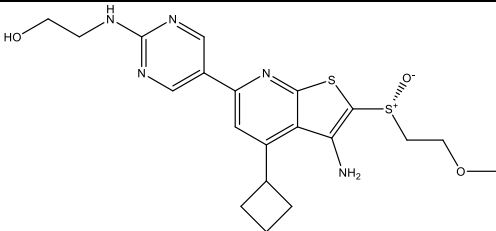
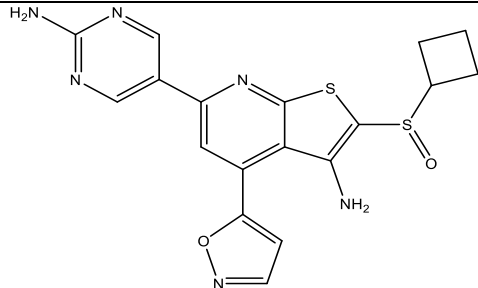
-334-

237		DMSO-d6 9.08 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.14 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.82 (s, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H).	426.1	
238		DMSO-d6 9.12 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	444.1	
239		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H).	470.1	

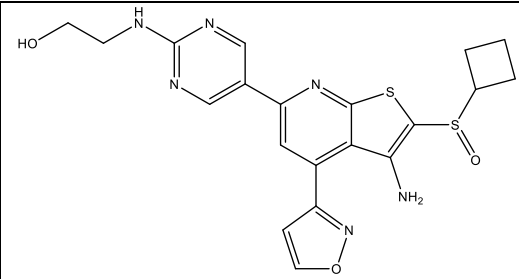
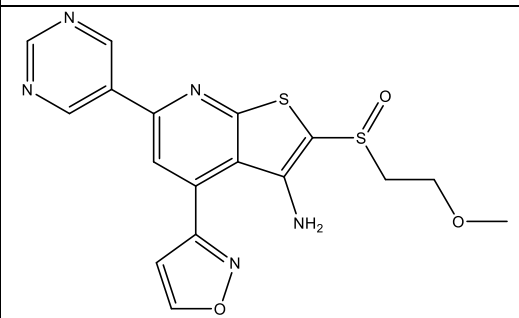
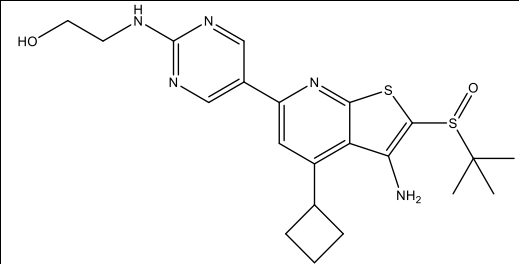
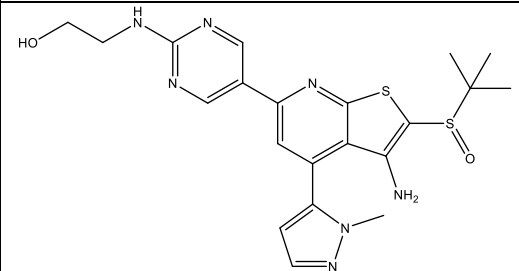
-335-

240		DMSO-d6 9.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93-3.84 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H).	464.2	
241		DMSO-d6 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H).	468.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +79.150$. Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -82.080$.
242		DMSO-d6 10.03 (m, 1H), 9.41 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 2H).	411.0	
243		9.02 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H).	404.2	

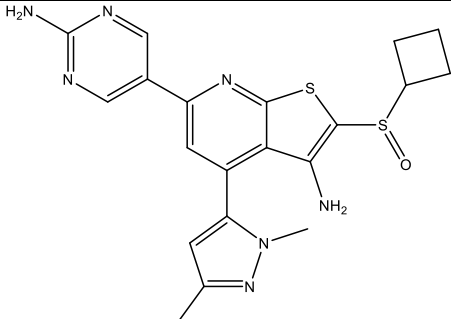
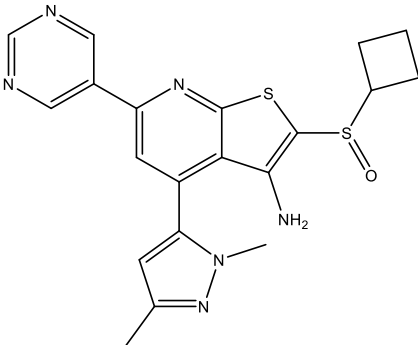
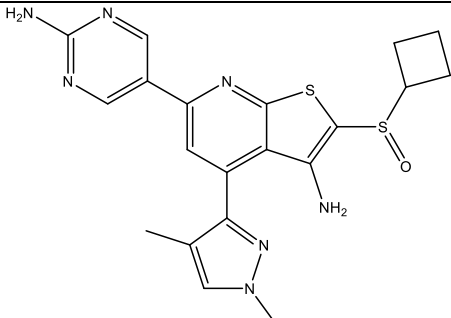
-336-

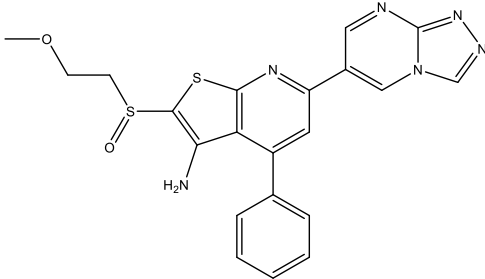
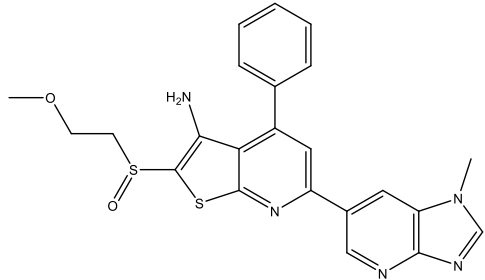
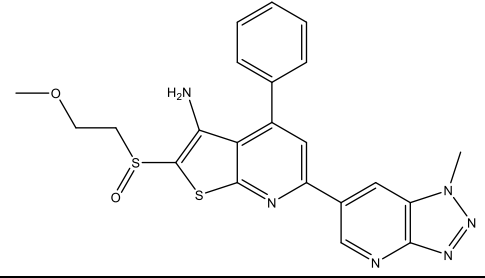
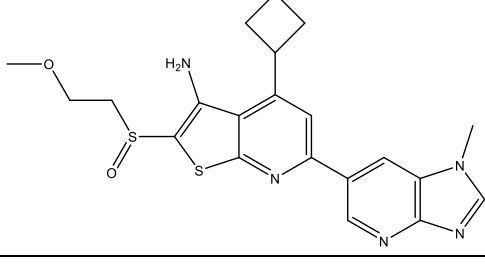
244		9.90 (dd, J1 = 2.4 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 9.36 (dd, J1 = 5.2 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J1 = 5.6 Hz, J2 = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H).	389.0	
245		DMSO-d6 9.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H).	468.1	
246		8.97 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.73-3.66 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.05-1.95 (s, 1H)	448.1	Isómero R: ee del 98.2 %; $[\alpha] = +35.337$; Isómero S: ee del 94.8 %; $[\alpha] = -36.966$.
247		9.04 (s, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H).	413.1	

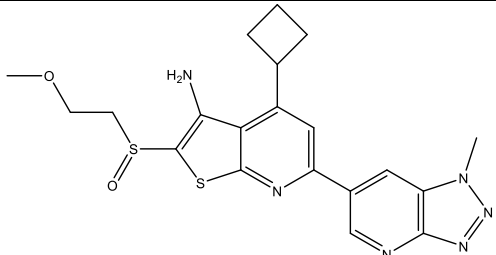
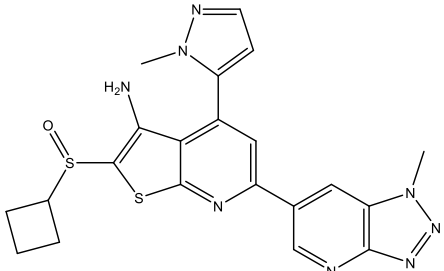
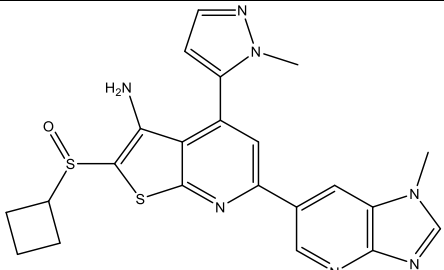
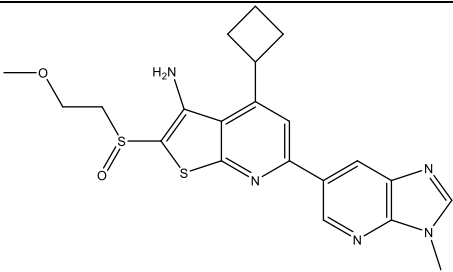
-337-

248		DMSO-d6 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H).	457.2	
249		DMSO-d6 9.62 (s, 2H), 9.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H).	402.0	
250		8.92 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).	446.1	
251		DMSO-d6 9.10 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).	472.1	

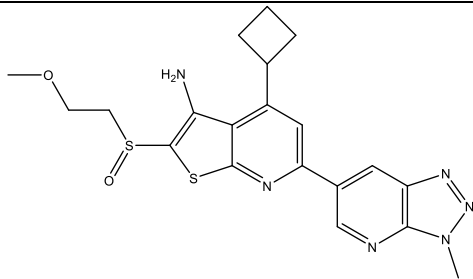
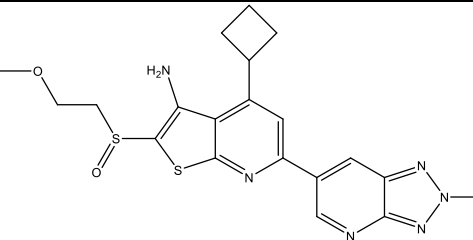
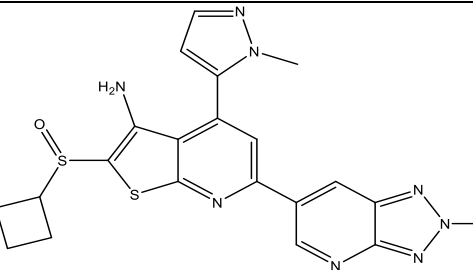
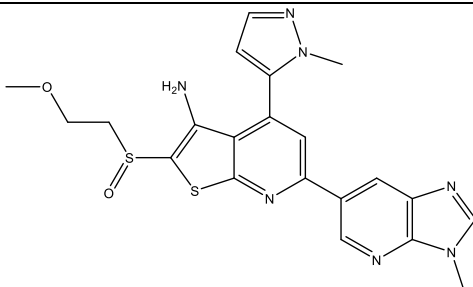
-338-

252		9.03 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	440.1	
253		9.43 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 5H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H).	425.2	
254		DMSO-d6 9.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H)	440.0	

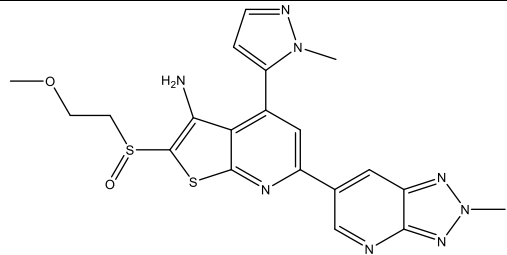
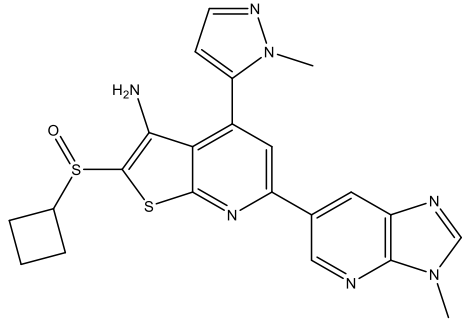
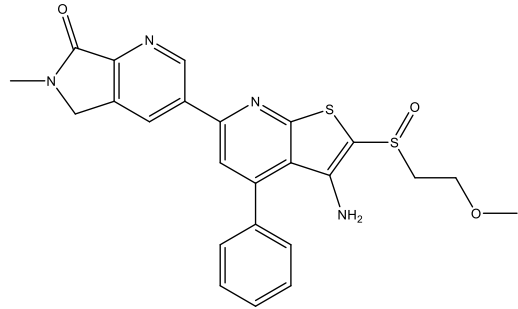
255		DMSO-d ₆ 10.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 9.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H).	451.1	Isómero R: ee del 100 %; [α] = +40.213°; Isómero S: ee del 100 %; [α] = - 75.514°;
256		9.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.390-3.85 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H).	464.1	Isómero R: ee del 100 %; [α] = 28.687°; Isómero S: ee del 98%; [α] = - 31.782°;
257		DMSO-d ₆ 9.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (s, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H).	465.0	
258		9.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H).	442.0	Isómero R: ee del 100 %; [α] = 95.240°; Isómero S: ee del 98%; [α] = - 91.873°;

259		DMSO-d6 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.52-4.44 (m, 4H), 3.78- 3.72 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H).	443.0	
260		DMSO-d6 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H).	465.2	
261		9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98- 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.47- 2.32 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H).	464.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] =$ +77.141°; Isómero S: ee del 97 %; $[\alpha] = -59.110^\circ$
262		9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H)	442.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] =$ 106.108°; Isómero S: ee del 99%; $[\alpha] = -$ 96.478°;

-341-

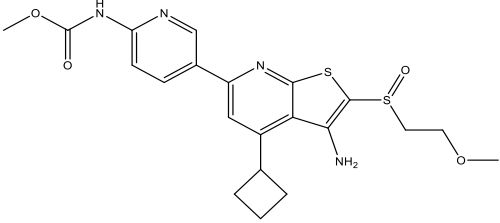
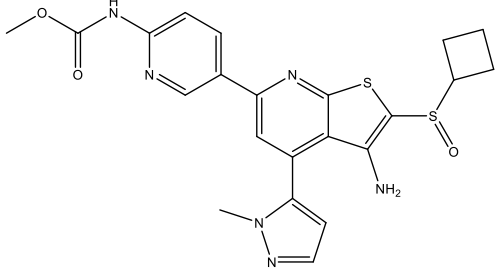
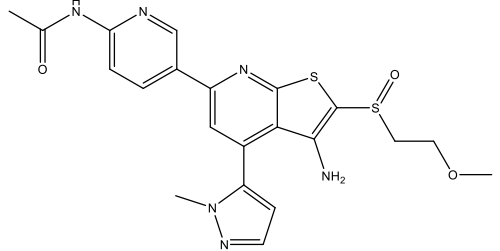
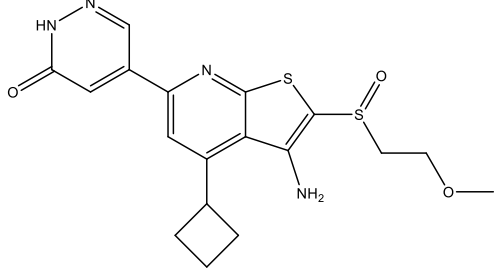
263		DMSO-d6 9.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.50- 2.36(m, 4H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H).	443.2	
264		DMSO-d6 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.78-.372 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 4H), 2.14-2.02(m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H).	443.2	
265		DMSO-d6 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.26-2.13(m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H).	465.2	
266		DMSO-d6 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H).	468.0	

-342-

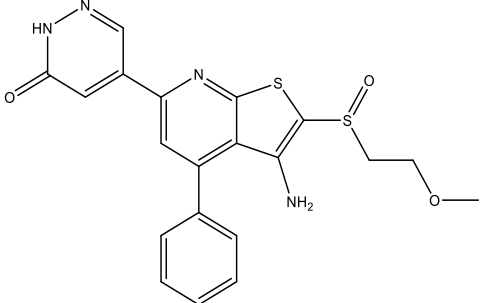
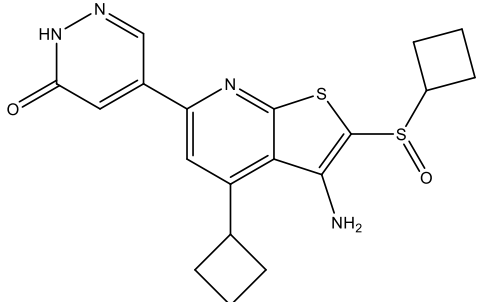
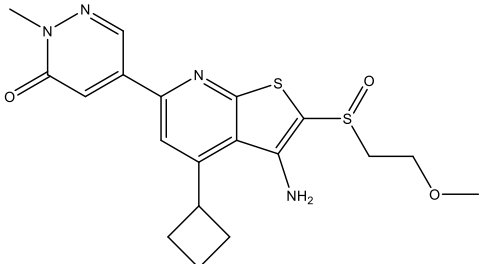
267		DMSO-d6 9.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.67- 3.62 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26- 3.20 (m, 1H).	469.2	Isómero R: ee del 98 %; $[\alpha] =$ 106.322°; Isómero S: ee del 95 %; $[\alpha] = -$ 98.728°;
268		9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97- 3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.47- 2.33 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	464.0	
269		9.38 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H).	479.2	

270		9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H)	457.2	
271		9.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H).	512.2	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] = 61.878^\circ$; Isómero S: ee del 99 %; $[\alpha] = -59.924^\circ$;
272		8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).	482.2	
273		DMSO-d6 10.51 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77-8.76 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H),	484.1	

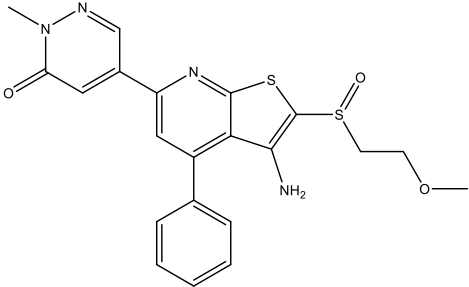
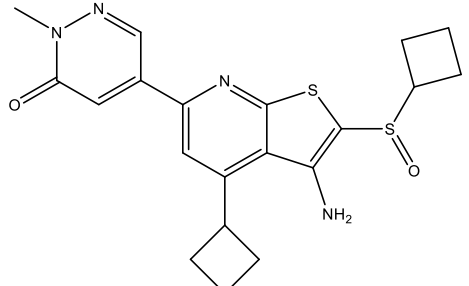
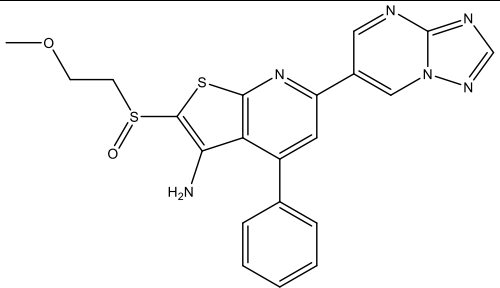
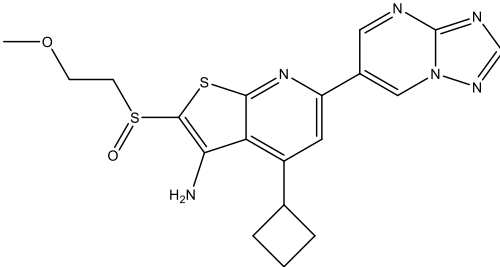
-344-

		3.66-3.61 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H).		
274		9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.57-2.35 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H).	461.1	
275		9.02 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 2H).	483.1	
276		9.05-9.01 (m, 1H), 8.488.42 (m, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)	471.1	
277		11.05-10.79 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H).	405.0	

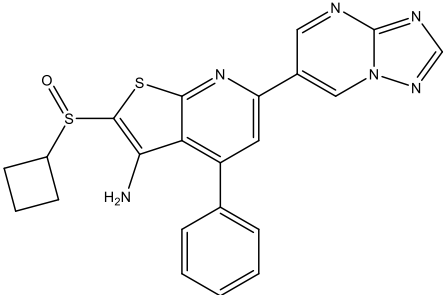
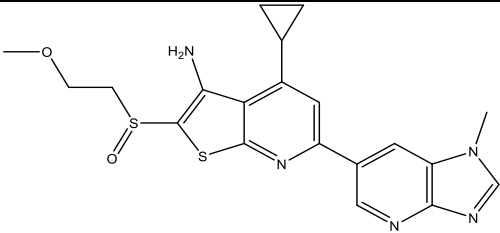
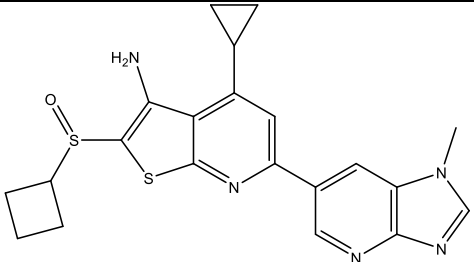
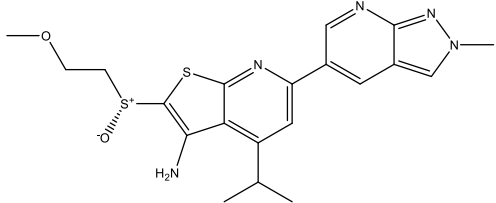
-345-

278		10.50-10.46 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 4H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H)	427.0	
279		10.73-10.69 (m, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 3H).	401.0	
280		DMSO-d6 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H).	419.0	

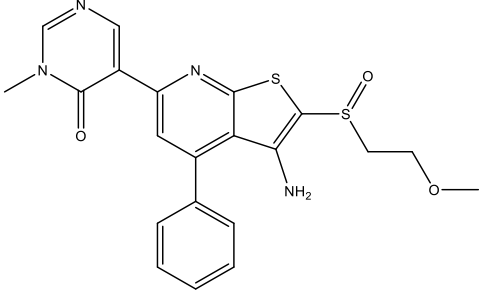
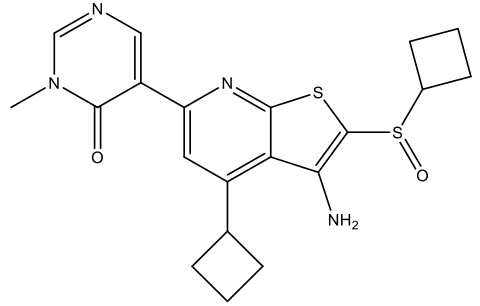
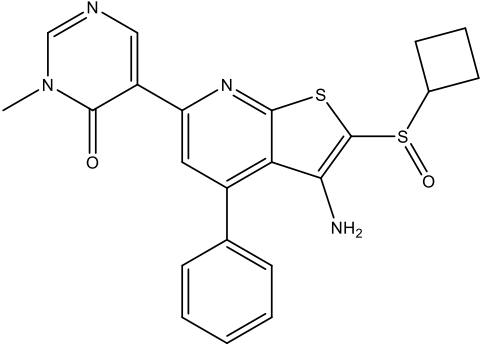
-346-

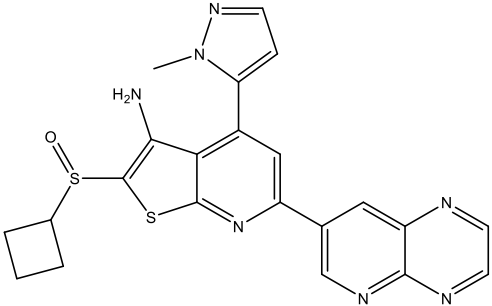
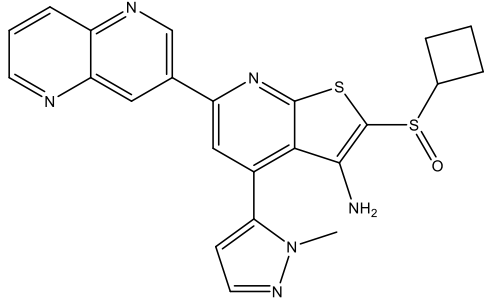
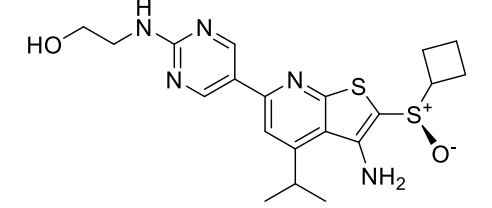
281		8.67-8.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H).	441.1	
282		8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H).	403.1	
283		9.69-9.63 (m, 1H), 9.58-9.52 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H).	451.1	
284		9.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).	429.2	

-347-

285		DMSO-d6 10.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s a, 5H), 4.99 (s, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).	447.1	Isómero R: ee del 99 %; $[\alpha] =$ +114.673°; Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -$ 131.825°
286		DMSO-d6 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 4H).	428.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] =$ 37.928°; Isómero S: ee del 98 %; $[\alpha] = -$ 47.481°;
287		9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.25- 1.20 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H).	424.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] =$ 84.195°; Isómero S: ee del 97%; $[\alpha] = -$ 78.173°;
288		9.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.50 (m, 6H).	430.2	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] =$ +30.365°; Isómero S: ee del 98.9 %; $[\alpha] = -$ 45.960°

-348-

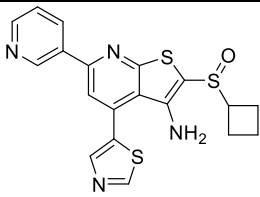
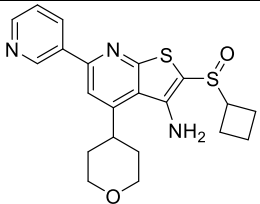
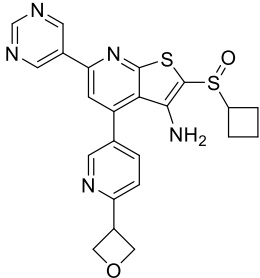
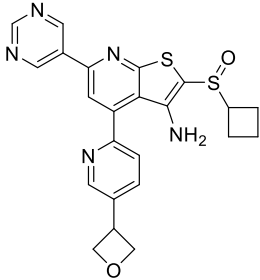
289		9.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (s, 5H), 4.63 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H).	441.0	
290		9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H).	415.0	
291		9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H).	437.2	

292		10.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H).	462.2	
293		9.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (dd, J1 = 4.4 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.71-4.51 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.50-2.23 (m, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H).	461.2	
294			432.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +177.876^\circ$

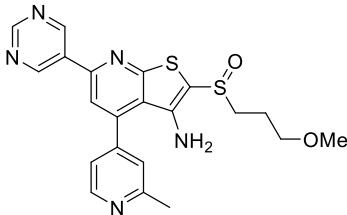
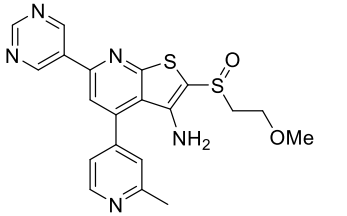
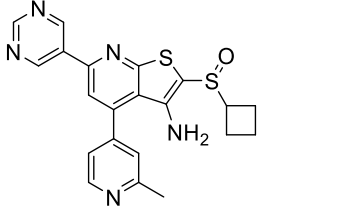
[00559] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de materiales de partida conocidos de un modo similar al usado para el EJEMPLO

25. Para compuestos seleccionados, los enantiómeros se resolvieron a partir del racemato usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) y se notifican con un exceso enantiomérico (ee) y/o valores de rotación óptica. En algunos casos, solo se preparó/aisló el isómero R-(+) más activo.

-350-

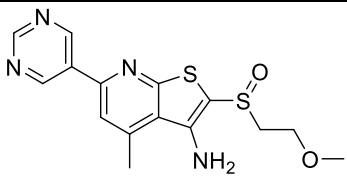
Ej. n.º	Estructura	RMN 400 MHz (δ ; CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Info. quiral
295		DMSO-d ₆ 9.36-9.38(m, 2 H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H).	413.0	
296		9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.82-3.90(m, 1H), 3.51-3.59 (m, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.12-2.37 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.86-1.93(m, 4H).	414.2	
297		9.44 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 5.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.57-4.42 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H).	464.1	
298		9.46 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.69 (m, 2H), 5.26-5.22 (m, 2H), 4.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H).	464.1	

-351-

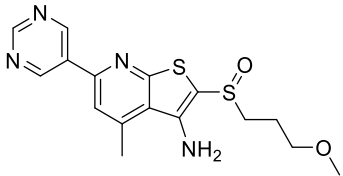
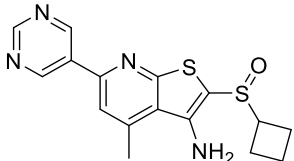
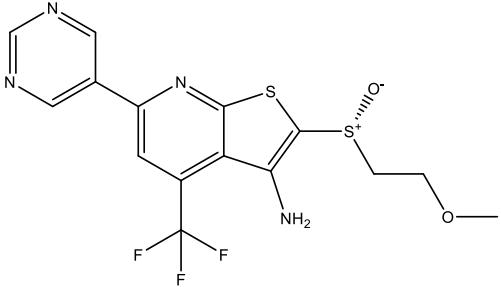
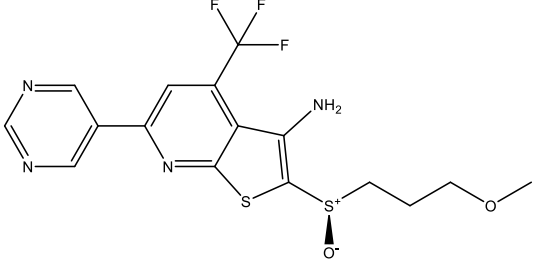
299		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.58 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H)	440.0	Isómero R: ee del 100 %; [α] = +65.7° Isómero S: ee del 100 %; [α] = -49.5°
300		DMSO- <i>d</i> ₆ 9.58 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)	426.0	
301		9.41 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.08-2.07 (m, 2H).	422.0	

[00560] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de materiales de partida conocidos de un modo similar al usado para el EJEMPLO

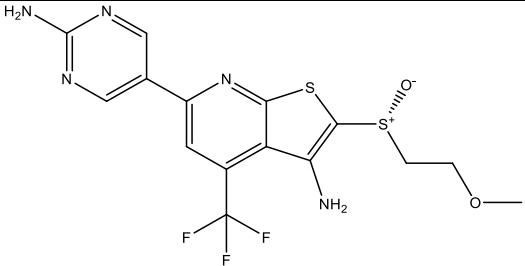
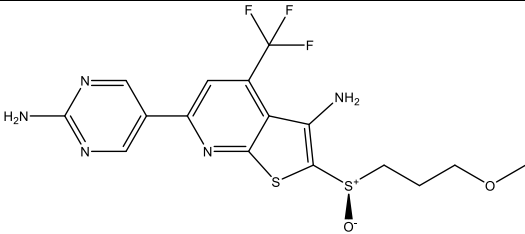
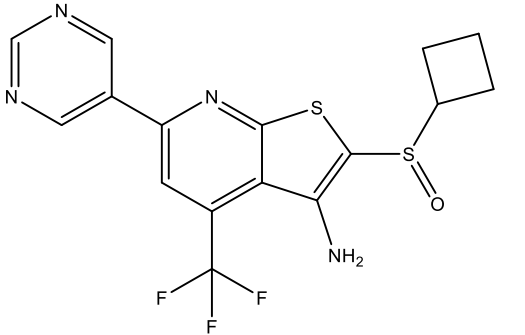
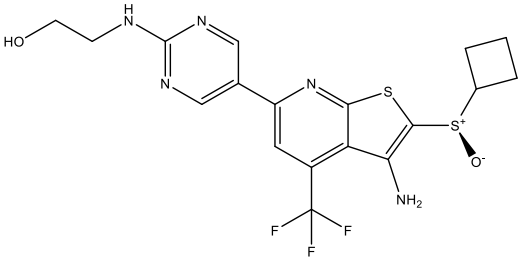
7. En algunos casos, solo se preparó/aisló el isómero R-(+) más activo.

Ej. n.º	Estructura	RMN 400 MHz (δ ; CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Info. quiral
302		9.39 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)	349.1	

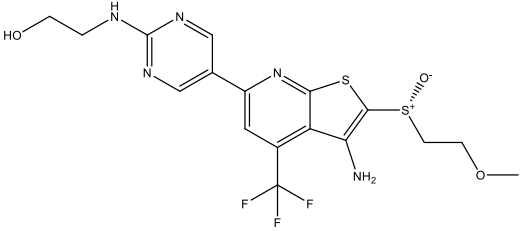
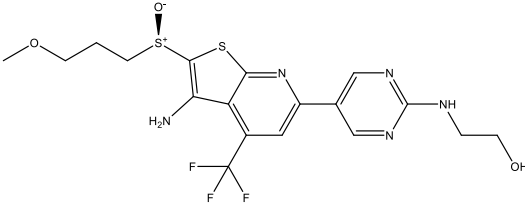
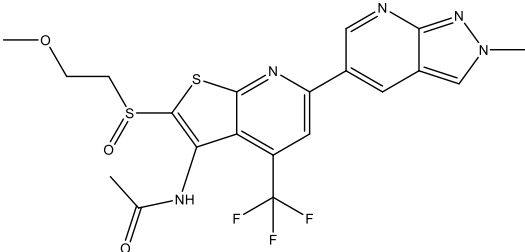
-352-

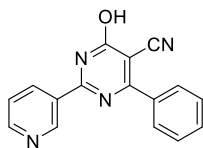
303		9.41 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H).	363.2	
304		9.39 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H).	345.1	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +175.431^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -195.207^\circ$;
305		9.47 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H).	403.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +73.873^\circ$;
306		9.47 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 2H).	417.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +75.521^\circ$

-353-

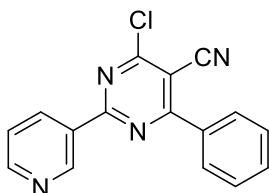
307		9.08 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H)	418.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +44.975^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -44.803^\circ$
308		9.08 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H).	432.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +124.298^\circ$; Isómero S: ee del 100 %; $[\alpha] = -122.651^\circ$
309		9.46 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.07 (s, 2H)	399.0	
310		9.04 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H).	458.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = +80.486^\circ$;

-354-

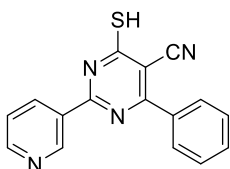
311		9.07 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 1H)	462.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = 39.407^\circ$; Isómero S: ee del 100%; $[\alpha] = -46.148^\circ$;
312		9.06 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.09 (m, 2H).	476.0	Isómero R: ee del 100 %; $[\alpha] = 11.507^\circ$; Isómero S: ee del 99%; $[\alpha] = -11.463^\circ$;
313		9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).	498.0	



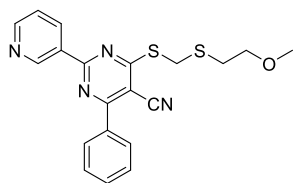
[00561] Ejemplo 314A: 4-hidroxi-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. Una mezcla de (Z)-2-ciano-3-fenil-prop-2-enoato de etilo (5.00 g, 24.8 mmol), piridin-3-carboamidina (5.87 g, 37.20 mmol, HCl), carbonato de potasio (10.30 g, 74.50 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se recogió y se disolvió con agua, después se añadió ácido clorhídrico conc., se formó un sólido de color blanco y se filtró. La torta de filtro se secó, obteniéndose el producto (5.30 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco.



[00562] Ejemplo 314B: 4-cloro-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. Una solución de 4-hidroxi-6-fenil-2-(3-piridil)pirimidin-5-carbonitrilo (5.00 g) en oxiclورو fosforoso (50 ml) se agitó a 100 °C durante 0.5 horas, obteniéndose el producto (3.00 g, pureza del 98 %) en forma de un sólido de color blanco.



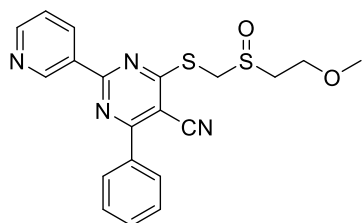
[00563] Ejemplo 314C: 4-mercapto-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. A una solución del ejemplo 150B (3.00 g) en dimetil formamida (20 ml) se le añadió sulfuro de sodio (1.15 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, obteniéndose el producto (3.50 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.



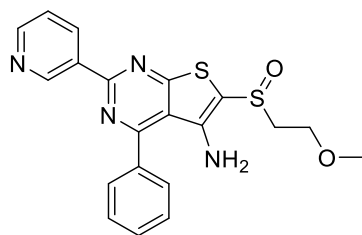
[00564] Ejemplo 314D: 4-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. Se prepara usando el procedimiento general, etapa 4 partiendo del ejemplo

-356-

314C (3.00 g) y 1-(clorometilsulfanil) -2-metoxi-etano (3.63 g), obteniéndose el producto (1.70 g, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70-9.68 (m, 1H), 8.72-8.71 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 2H).



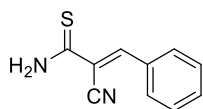
[00565] Ejemplo 314E: 4-(((2-metoxietilsulfinil)metil)tio)-6-fenil-2-(piridin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo. Preparado usando el procedimiento general, etapa 5 partiendo del ejemplo 314D (1.70 g, 3.02 mmol) y peróxido de hidrógeno (769 mg), obteniéndose el producto (1.60 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.



[00566] EJEMPLO 314: 6-((2-metoxietil)sulfinil)-4-fenil-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-amina. Preparado usando el procedimiento general, etapa 6 partiendo del ejemplo 314E (1.50 g), obteniéndose el producto (600 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo.

[00567] ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84-8.81 (m, 1H), 8.73-8.72 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29-3.28 (m, 1H). LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 411.0$.

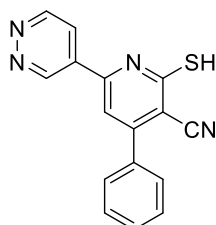
[00568] Los enantiómeros se resolvieron mediante SFC, obteniéndose el isómero R (ee del 99 %, $[\alpha] = +98.739^\circ$) y el isómero S (ee del 99 %, $[\alpha] = -94.777^\circ$).



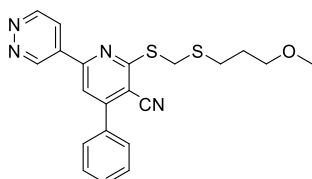
[00569] EJEMPLO 315A: (E)-2-ciano-3-fenilprop-2-enotioamida. A una solución de benzaldehído (5 g, 47.12 mmol) y 2-cianotioacetamida (4.72 g, 47.12 mmol) en EtOH

-357-

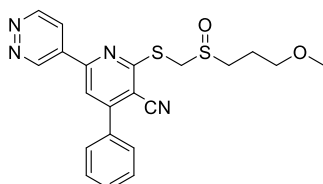
(50 ml) se le añadió TEA (476.76 mg, 4.71 mmol). La solución de la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante columna en fase inversa (condiciones de TFA) obteniéndose el compuesto diana (2.5 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco.



[00570] EJEMPLO 315B: 2-mercapto-4-fenil-6-(piridazin-4-il)nicotinonitrilo. A una solución del ejemplo 315A (2.2 g, 11.69 mmol) y 1-piridazin-4-iletanona (1.43 g, 11.69 mmol) en EtOH (45 ml) se le añadió TEA (118.26 mg, 1.17 mmol, 162.66 µl). La solución de la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó mediante columna de fase inversa (condiciones básicas) obteniéndose el compuesto diana (0.5 g, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color amarillo.

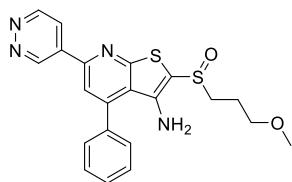


[00571] EJEMPLO 315C: 2-(((3-metoxipropil)tio)metil)tio)-4-fenil-6-(piridazin-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 315B (0.50 g, 1.72 mmol) y (clorometil)(3-metoxipropil)sulfano (320 mg, 2.07 mmol) obteniéndose el compuesto diana (0.30 g, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color pardo.



[00572] EJEMPLO 315D: 2-(((3-metoxipropil)sulfinil)metil)tio)-4-fenil-6-(piridazin-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 315C (300 mg, 0.73 mmol) y H₂O₂ (167 mg, 1.47 mmol, pureza del 30 %) obteniéndose el compuesto diana (300 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo.

-358-



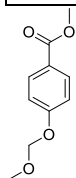
[00573] EJEMPLO 315: 2-((3-metoxipropil)sulfinil)-4-fenil-6-(piridazin-4-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 315D (300 mg, 0.71 mmol) obteniéndose el compuesto diana (70 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 425.0 HPLC: tR = 1.912 min ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.40-9.39 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H).

[00574] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de materiales de partida conocidos de un modo similar al usado para el EJEMPLO 315. Para compuestos seleccionados, los enantiómeros se resolvieron a partir del racemato usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) y se notifican con un exceso enantiomérico (ee) y/o valores de rotación óptica. En algunos casos, solo se preparó/aisló el isómero R-(+) más activo.

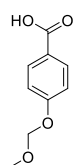
Ej. n.º	Estructura	RMN 400 MHz (δ; CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Info. quiral
316		9.92 (s, 1H), 9.38-9.36 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H).	411.0	Isómero R: ee del 99.5 %; [α] = +98.048° ; Isómero S: ee del 99.7 %; [α] = -90.514°
317		DMSO- <i>d</i> ₆ 10.06 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.4, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> ₁ = 5.6, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 3H), 2.06-	429.3	

-359-

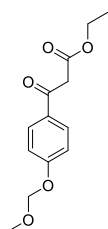
		1.99 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H).		
--	--	----------------------------------	--	--



[00575] EJEMPLO 318A: 4-(metoximetoxi)benzoato de metilo. Una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (20 g, 131.45 mmol) y carbonato de potasio (54.50 g, 394.36 mmol) en acetona (200 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se añadió cloro(metoxi)metano (21.17 g, 262.90 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y la capa acuosa se extrajo con 30 ml de acetato de etilo (10 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 60 ml de salmuera (30 ml × 2), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, obteniéndose el compuesto diana (30 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo.



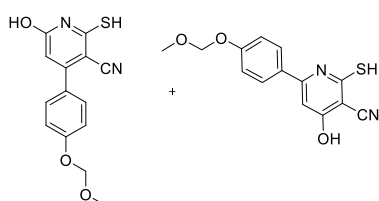
[00576] EJEMPLO 318B: ácido 4-(metoximetoxi)benzoico. A una solución del ejemplo 313A (25 g, 127.42 mmol) en agua (200 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6.63 g, 165.65 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en ácido acético a 0 °C. El producto en bruto de color blanco se precipitó, se filtró y se lavó con agua. La torta de filtro se concentró a alto vacío, obteniéndose el compuesto diana (22 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.42 (s, 3H).



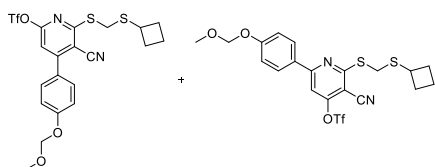
[00577] EJEMPLO 318C: etil-3-(4-(metoximetoxi)fenil)-3-oxopropanoato. Una solución de di(imidazol-1-il)metanona (20.56 g, 126.80 mmol) y el ejemplo 313B (22 g, 120.76 mmol) en THF (200 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a 20 °C, se añadió a la

-360-

mezcla 3-etoxi-3-oxo-propanoato de potasio (20.55 g, 120.76 mmol) y cloruro de magnesio (13.80 g, 144.92 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (60 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 90 ml de diclorometano (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniéndose un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (condiciones de TFA) obteniéndose el compuesto diana (16 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite de color amarillo.

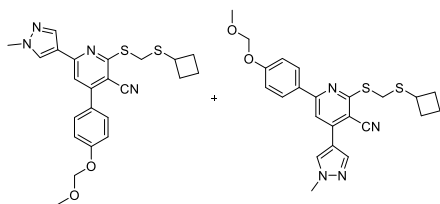


[00578] EJEMPLO 318D y EJEMPLO 319A: etil-3-(4-(metoximetoxi)fenil)-3-oxopropionato y 4-hidroxi-2-mercapto-6-(4-(metoximetoxi)fenil)nicotinonitrilo. A una solución del ejemplo 313C (15 g, 59.46 mmol) y 2-cianotioacetamida (11.91 g, 118.92 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidróxido de potasio (4.34 g, 77.30 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC prep. (condiciones básicas), obteniéndose una mezcla del ejemplo 318D y el ejemplo 319A (16 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite de color negro.

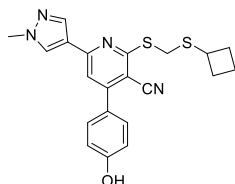


[00579] EJEMPLO 318E y EJEMPLO 319B: trifluorometanosulfonato de 5-ciano-6-(((ciclobutiltio)metil)tio)-4-(4-(metoximetoxi)fenil)piridin-2-ilo y trifluorometanosulfonato de 3-ciano-2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(4-(metoximetoxi)fenil)piridin-4-ilo. A una solución del ejemplo 318D y el ejemplo 319A (1.7 g, 4.38 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (2.34 g, 6.56 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (737 mg, 6.56 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas, obteniéndose una mezcla del ejemplo 318E y el ejemplo 319B (2.5 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

-361-

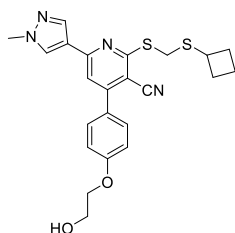


[00580] EJEMPLO 318F y EJEMPLO 319C: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-4-(4-(metoximetoxi)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo y 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(4-(metoximetoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. A una solución del ejemplo 318E y el ejemplo 319B (2.5 g, 4.80 mmol) y ácido (1-metilpirazol-4-il)borónico (907 mg, 7.20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (196 mg, 240 umol) y carbonato de sodio (1.02 g, 9.60 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1 a 2:1), después se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 × 255 u; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; % de B: 60%-90%, 14 min), obteniéndose el ejemplo 318F (400 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color amarillo y el ejemplo 314C (260 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color amarillo.

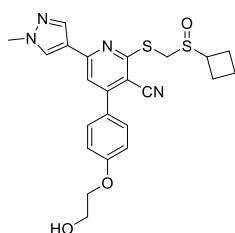


[00581] EJEMPLO 318G: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-4-(4-(metoximetoxi)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. A una solución del ejemplo 313F (260 mg, 574 umol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió CF₃COOH (2.0 g, 17.23 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 60 ml de DCM (20 ml × 3), y se concentró la fase orgánica, obteniéndose el compuesto del ejemplo 318G (300 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

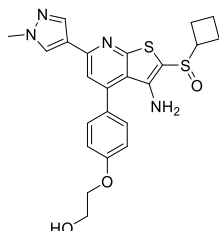
-362-



[00582] EJEMPLO 318H: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-4-(4-(2-hidroxiETOXI) fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. A una solución del ejemplo 318G (300 mg, 734 μmol) y 2-bromoetanol (459 mg, 3.67 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (203 mg, 1.47 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y se concentró, el residuo en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 $\times$ 255 μ ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN]; % de B: 44%-74%, 10 min) obteniéndose el ejemplo 318H (150 mg, 331 μmol , rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco.



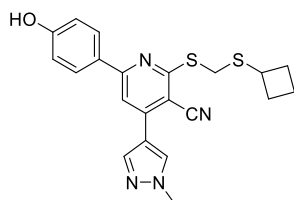
[00583] EJEMPLO 318I: 2-(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-4-(4-(2-hidroxiETOXI)fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto diana se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 318H (150 mg, 331 μmol) y peróxido de hidrógeno (537 mg, 8.95 mmol, 512 μl) obteniéndose el compuesto diana (155 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.



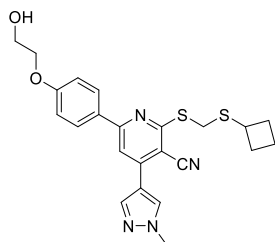
[00584] EJEMPLO 318: 2-(4-(3-amino-2-(ciclobutilsulfinil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)etanol. El compuesto diana se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 313I (150 mg, 320.11 μmol) obteniéndose el ejemplo 313 (96 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 469.2. HPLC: t_R = 1.903 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.98

-363-

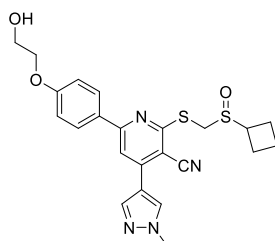
(m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H).



[00585] EJEMPLO 319D: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(4-hidroxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto diana se preparó mediante el procedimiento usado para el ejemplo 313G partiendo del ejemplo 314C (2-(ciclobutilsulfanilmetilsulfanil)-6-[4-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-metilpirazol-4-il)piridin-3-carbonitrilo) (400 mg, 884 μmol). El pH de la mezcla se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con 60 ml de DCM (20 ml $\times$ 3), la fase orgánica se concentró obteniéndose el compuesto diana (300 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.



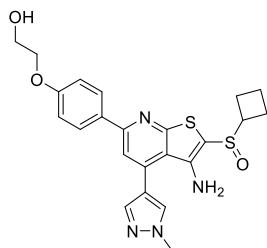
[00586] EJEMPLO 319E: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento usado para el ejemplo 318H partiendo del ejemplo 319D (300 mg, 734 μmol) y 2-bromoetanol (275 mg, 2.20 mmol, 156 μl) obteniéndose el compuesto diana (150 mg, 331 μmol , rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco.



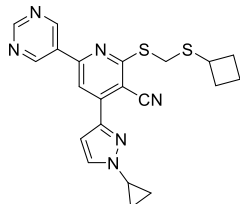
[00587] EJEMPLO 319F: 2-(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-6-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 319E (150 mg, 331 μmol) y peróxido de

-364-

hidrógeno (75 mg, 663 μmol , 64 μl , pureza del 30 %) obteniéndose el EJEMPLO 319F (155 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

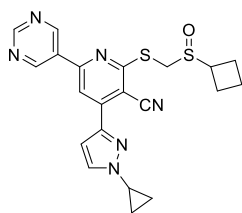


[00588] EJEMPLO 319: 2-(4-(3-amino-2-(ciclobutylsulfinil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)etanol. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 314F (150 mg, 320 μmol) obteniéndose el compuesto del EJEMPLO 319 (96 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 469.2. HPLC: t_R = 1.894 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H).

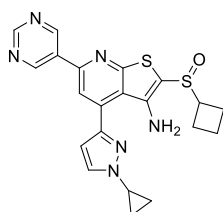


[00589] EJEMPLO 320A: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo. A una solución de 2-(ciclobutylsulfanilmetilsulfanil)-4-(1H-pirazol-3-il)-6-pirimidin-5-il-piridin-3-carbonitrilo (500 mg, 1.31 mmol) y ciclopropil(trifluoro)borato de potasio (389 mg, 2.63 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió 2-(2-piridil)piridina (205 mg, 1.31 mmol), Na_2CO_3 (279 mg, 2.63 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (238.68 mg, 1.31 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 70°C durante 20 horas. La mezcla se concentró a alto vacío, el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (TFA al 0.075 %)-ACN]; % de B: 58 %-88 %, 9 min) obteniéndose el compuesto diana (280 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CHCl_3) δ 9.46 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H).

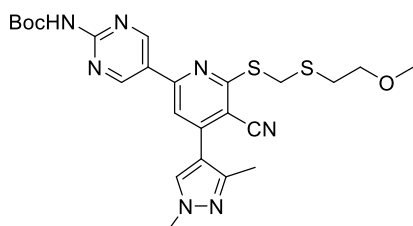
-365-



[00590] EJEMPLO 320B: 2-(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 315A (270 mg, 642 μmol) y peróxido de hidrógeno (1.04 g, 17.33 mmol, 991 μl) obteniéndose el compuesto del título (270 mg, 619 μmol , rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco.



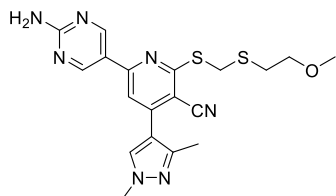
[00591] EJEMPLO 320: 2-(ciclobutilsulfinil)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del ejemplo 315B (270 mg, 619 μmol) obteniéndose el compuesto del EJEMPLO 315 (236 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES^+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 437.2$. HPLC: $t_R = 2.165$ min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).



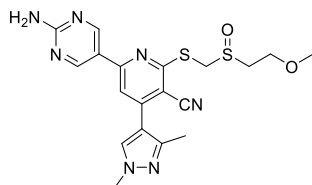
[00592] EJEMPLO 321A: (5-(5-ciano-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo de (5-(5-ciano-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-mercaptopiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0.5 g, 1.18 mmol) y (bromometil)(2-metoxietil)sulfano (435 mg, 2.36 mmol) obteniéndose el

-366-

compuesto del título (410 mg, 778 umol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.

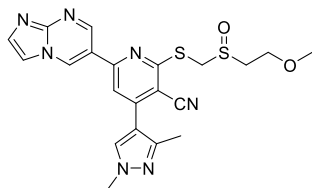


[00593] EJEMPLO 321B: 6-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(((2-metoxietil)tio)metil)tio)nicotinonitrilo. A una solución de EJEMPLO 321A (360 mg, 682 umol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (462 mg, 4.05 mmol, 0.3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de carbonato de sodio saturado (50 ml), y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y liofilizaron, obteniéndose el compuesto del título (0.3 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo.

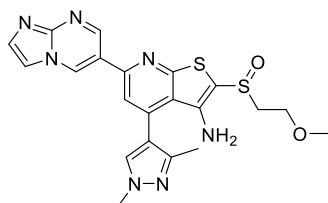


[00594] EJEMPLO 321C: 6-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(((2-metoxietil)sulfinil)metil)tio)nicotinonitrilo. A una solución de EJEMPLO 321B (280 mg, en bruto) en cloroformo (10 ml) se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (113 mg, 655 umol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de sulfito de sodio a 0°C, y después se diluyó con 50 ml de bicarbonato de sodio y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (NH₃•H₂O al 0.1 %) obteniéndose el compuesto diana (150 mg, 338 umol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

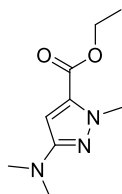
-367-



[00595] EJEMPLO 321D: A una solución de EJEMPLO 321C (140 mg, 316 μmol) en alcohol etílico se le añadió 2-cloroacetaldehído (310 mg, 1.58 mmol, 254 μl). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución se concentró y purificó mediante HPLC prep., obteniéndose el compuesto del título (110 mg, 235 μmol , rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.



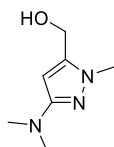
[00596] EJEMPLO 321: 4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-((2-metoxietil)sulfinil)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 321D (50 mg, 107 μmol) y solución de hidróxido de potasio (40 mg, 214 μmol , pureza del 10 %), obteniéndose el EJEMPLO 321 (4 mg, 8 μmol , rendimiento del 7 %, pureza del 98.08 %) y una segunda muestra menos pura del EJEMPLO 321 (6 mg, 11 μmol , rendimiento del 10 %, pureza del 94.16 %), ambos en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 468.1. HPLC: t_R = 1.487 min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).



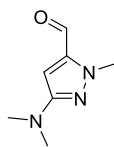
[00597] EJEMPLO 322A: 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo. A una solución de 3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo ([89088-57-3], 10.6 g, 62.7 mmol) en MeOH (200 ml) y THF (200 ml) se le añadió NaBH_3CN (15.8 g, 251 mmol) y HCHO (9.41 g, 313 mmol) a 25 °C. Después la mezcla se ajustó a pH = 5 mediante la adición

-368-

de ácido acético y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción mixture se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ para ajustar el pH=10. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando un residuo. El residuo se diluyó con 200 ml de H₂O y se extrajo con 900 ml de DCM (300 ml × 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 20:1) y HPLC en fase inversa (condiciones de FA al 0.1 %). El compuesto del título (1.90 g, 15%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

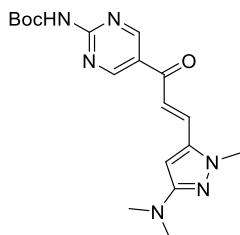


[00598] EJEMPLO 322B: (3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol. A una solución de EJEMPLO 322A (1.40 g, 7.10 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DIBAL-H (1 M, 11.4 ml) a -70 °C. Después la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de H₂O a -60 °C. La solución se concentró a presión reducida, obteniéndose un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:3). El compuesto del título (1.00 g, 91 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 6H).

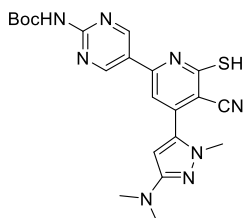


[00599] EJEMPLO 322C: 3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído. A una solución de EJEMPLO 322B (1.60 g, 10.3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió MnO₂ (9.77 g, 112 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró, obteniéndose un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1) obteniéndose el compuesto del título (800 mg, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (s, 6H).

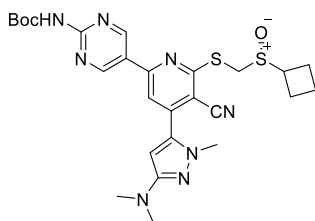
-369-



[00600] EJEMPLO 322D: (5-(3-(3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)acriloil)pirimidin-2-il)carbamato de (E)-terc-butilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general A partiendo del EJEMPLO 322C (700 mg, 4.57 mmol) y N-(5-acetil pirimidin-2-il)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (1.85 g, 5.48 mmol), obteniéndose el compuesto del título (1.20 g, en bruto) en forma de un sólido de color rojo.

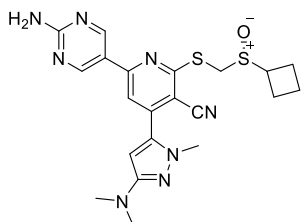


[00601] EJEMPLO 322E: (5-(5-ciano-4-(3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-mercaptopiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general A partiendo del EJEMPLO 322D (600 mg, 1.61 mmol) y 2-cianoetanotioamida (242 mg, 2.42 mmol), obteniéndose el compuesto del título (700 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

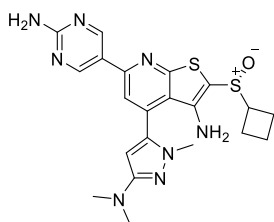


[00602] EJEMPLO 322F: (5-(5-ciano-6-(((ciclobutilsulfinil)metil) tio)-4-(3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 322E (700 mg, 1.55 mmol) y (R)-((bromo metil)sulfinil)ciclobutano (213 mg, 1.08 mmol) obteniéndose el compuesto del título (300 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo.

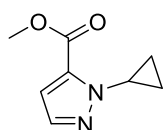
-370-

**[00603]** EJEMPLO 322G: (R)-6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-

(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-4-(3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo. A una solución de EJEMPLO 322F (300 mg, 528 μmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (301 mg, 2.64 mmol, 195 μl). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando un residuo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (condiciones de TFA al 0.1 %). El compuesto del título (220 mg, 72 %, TFA) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H).

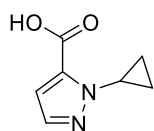


[00604] EJEMPLO 322: (R)-6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(ciclobutilsulfinil)-4-(3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 322G (200 mg, 343 μmol), obteniéndose el EJEMPLO 322 (114.4 mg, rendimiento del 71%, pureza del 99.2 %) en forma de un sólido de color amarillo. La determinación de la rotación óptica mostró que la rotación específica era + 105.454°; LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) = 469.1. HPLC: $t_R = 1.632$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.84-4.67 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H).

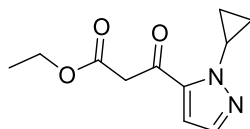


-371-

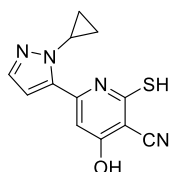
[00605] EJEMPLO 323A: 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo. A una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (24 g, 190 mmol) y ácido ciclopropilborónico (32.7 g, 380 mmol) y Na_2CO_3 (40.3 g, 380 mmol) en DCE (300 ml) se le añadió 2-(2-piridil)piridina (29.7 g, 190 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (34.6 g, 190 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas en atmósfera de O_2 (15 psi). La mezcla se filtró y se concentró, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 2:1) obteniéndose el compuesto del título (10 g, rendimiento del 32 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.08-1.03(m, 2H).



[00606] EJEMPLO 323B: ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico. A una solución de EJEMPLO 323A (7 g, 42.1 mmol) en H_2O (10 ml) se le añadió NaOH (2.19 g, 54.8 mmol, 1.3 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con ácido acético y después se concentró, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (condiciones de TFA) obteniéndose el compuesto del título (11 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

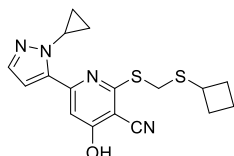


[00607] EJEMPLO 323C: 3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-oxopropanoato de etilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento usado para el ejemplo 313C partiendo del EJEMPLO 323B (10 g, 65.7 mmol) y 3-etoxi-3-oxo-propanoato de potasio (13.4 g, 78.9 mmol), obteniéndose el EJEMPLO 318C (10 g, rendimiento del 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.21(m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).

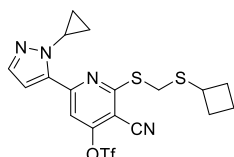


-372-

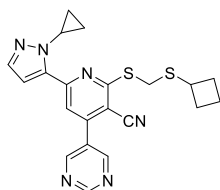
[00608] EJEMPLO 323D: 6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxi-2-mercaptonicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323C (5 g, 22.5 mmol) y 2-cianoetanotioamida (4.51 g, 45 mmol) obteniéndose el compuesto del título (5 g, 19.4 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.



[00609] EJEMPLO 323E: 2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxinicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323D (4.50 g, 17.4 mmol) y clorometilsulfanilciclobutano (2.38 g, 17.4 mmol), obteniéndose el compuesto del título en bruto (2.5 g, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite de color pardo.



[00610] EJEMPLO 323F: trifluorometanosulfonato de 3-ciano-2-(((ciclobutiltio)metil)tio)-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-ilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323E (2.50 g, 6.97 mmol) y 1,1,1-trifluoro- N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (4.98 g, 13.9 mmol) obteniéndose el compuesto del título (1.6 g, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color amarillo.

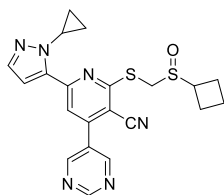


[00611] EJEMPLO 323G: 2-(((3-metoxipropil)tio)metil)tio)-4-(piridazin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323F (600 mg, 1.22 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (181 mg, 1.47 mmol) obteniéndose el compuesto del título (320 mg, 761 umol) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.51 (d, J

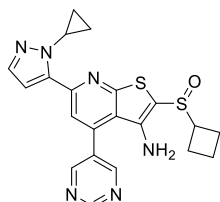
-373-

= 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H).

-374-



[00612] EJEMPLO 323H: 2-(((ciclobutilsulfinil)metil)tio)-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(pirimidin-5-il)nicotinonitrilo. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323G (300 mg, 713 umol), peróxido de hidrógeno (1.21 g, 10.7 mmol, 1.03 ml, pureza del 30 %), obteniéndose el producto del título en bruto (310 mg, 710 umol) en forma de un sólido de color amarillo.



[00613] EJEMPLO 323: 2-(ciclobutilsulfinil)-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-b]piridin-3-amina. El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general partiendo del EJEMPLO 323H (300 mg, 687 umol) obteniéndose el EJEMPLO 323 (125 mg, 279 umol, rendimiento del 40 %, pureza del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M) = 437.1. HPLC: tR = 1.925 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H).

[00614] Si bien la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a las realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y detalles en la misma sin desviarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas. Todas las patentes, publicaciones y referencias citadas en la memoria descriptiva anterior se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.