

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 660**

51 Int. Cl.:

C07C 47/575	(2006.01)	C07D 333/58	(2006.01)
C07D 217/16	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 295/192	(2006.01)
C07D 239/54	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07D 261/08	(2006.01)	C07C 47/548	(2006.01)
C07D 277/34	(2006.01)	C07D 215/12	(2006.01)
C07D 307/80	(2006.01)	C07D 295/00	(2006.01)
C07D 317/54	(2006.01)	C07D 333/10	(2006.01)
C07D 319/18	(2006.01)	C07D 275/03	(2006.01)
C07D 321/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2008** **E 12171206 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016** **EP 2520561**

54 Título: **Inhibidores de la IRE-1α**

30 Prioridad:

08.06.2007 US 942743 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2016

73 Titular/es:

MANNKIND CORPORATION (100.0%)
25134 Rye Canyon Loop, Suite 300
Valencia, CA 91355, US

72 Inventor/es:

PATTERSON, JOHN BRUCE;
LONERGAN, DAVID GREGORY;
FLYNN, GARY A.;
ZENG, QINGPING y
PALLAI, PETER V.

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones :

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

ES 2 569 660 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la IRE-1 α

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a inhibidores de la IRE-1 α y a sus usos terapéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La tensión de plegamiento de las proteínas en el retículo endoplasmático de una célula inicia una cascada de transducción de señales denominada la respuesta a las proteínas desplegadas o UPR (del inglés, *unfolded protein response*). Una enzima clave, la enzima que requiere inositol 1 (IRE-1 α), alivia la tensión de plegamiento de las proteínas mediante la potenciación de la actividad de chaperona molecular y, por tanto, protege a las células de la apoptosis inducida por la tensión. Los inhibidores de la IRE-1 α son útiles para tratar al menos enfermedades autoinmunes de las células B, ciertos cánceres y algunas infecciones virales.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

FIG. 1. Resultados de la inhibición en células aisladas de la endoribonucleasa específica de XBP-1 de la IRE-1 α , por 6-bromo o-vainillina. Los 12 μ l de DMSO son al 1,2 %.

25

FIG. 2. Resultados de la inhibición en células aisladas de la endoribonucleasa específica de XBP-1 de la IRE-1 α en células de mieloma humano.

30

FIG. 3. Exploraciones de geles de agarosa que muestran productos de PCR de ensayos en células aisladas de inhibidores de la IRE-1 α , que demuestran la inhibición dependiente de la dosis del corte y empalme de XBP-1 celular para diversos inhibidores de la IRE-1 α . XBP-1u, XBP-1 sin corte y empalme; XBP-1s, SBP-1 con corte y empalme; CE₅₀, la concentración (μ M) a la que los inhibidores de la IRE-1 α inhiben al 50 % el corte y empalme de XBP-1 celular inducido por DTT. Los números por encima de las calles indican la concentración de cada compuesto en μ M. Las células de mieloma MM.1s se trataron con compuestos activos o inactivos durante dos horas y después se trataron con DTT durante 1 hora. La RT-PCR se realizó usando cebadores específicos de XBP-1 humanos que flanquean la región intrónica. La tensión de la UPR (S) inducida por DTT dio como resultado la eliminación de un fragmento de 26 nucleótidos que dio como resultado la aparición de la banda inferior en comparación con las células sin tensión (U) (banda superior). La CE₅₀ se determinó como la inhibición del 50 por ciento de XBP-1 con corte y empalme, inducida por DTT. La CE₅₀ del compuesto 17-1 es de aproximadamente 2-3 μ M.

35

40

FIG. 4. Gráficos que muestran que un inhibidor de la IRE-1 α inhibe reversiblemente la forma activada de la IRE-1 α en las células. La inhibición celular del corte y empalme de XBP-1 se midió usando el compuesto 2 10 μ M en células HEK 293. La **FIG. 4A** muestra cantidades relativas de XBP-1 con corte y empalme usando RT-PCR convencional cuando se añade DTT 2 mM y se deja en cultivo ($\blacktriangle$) o después de retirar por lavado el DTT fuera 30 minutos ($\blacklozenge$) o 1 hora después de la inducción ($\blacksquare$). El ARN mensajero de XBP-1 se convierte rápidamente en la forma con corte y empalme cuando las células se someten a tensión con DTT. A la inversa, cuando se retira la tensión, el XBP-1 con corte y empalme es degradado rápidamente por la célula y se reemplaza por la forma sin corte y empalme. La **FIG. 4B** demuestra que cuando el compuesto 2 se añade a las células con tensión por DTT 2 horas antes ($\blacksquare$) o 1 hora después de la inducción por DTT ($\blacktriangle$), la forma sin corte y empalme se acumula rápidamente similar a la retirada de la tensión por DTT, lo que sugiere que el compuesto inhibe la forma activada de la enzima. Cuando el compuesto se retira por lavado mientras se deja la tensión por DTT, el XBP-1 con corte y empalme aumenta a lo largo de varias horas después de la inhibición completa, lo que sugiere que la inhibición es reversible ($\blacksquare$, X, *). El porcentaje de corte y empalme se determinó mediante la exploración del gel en busca de bandas de XBP-1 con y sin corte y empalme (como en la **FIG. 3**). La actividad enzimática se representa en el eje Y por el porcentaje de XBP-1 con corte y empalme (calculado como la cantidad con corte y empalme, dividida por la cantidad total de XBP-1 con y sin corte y empalme).

55

60

FIG. 5. Gráfico que muestra la inhibición de la proliferación de células de mieloma múltiple por el inhibidor 11-28 de la IRE-1 α (Ejemplo 11). Se sembraron células de mieloma múltiple RPMI-8226 a 20.000 células por pocillo en medio de cultivo RPMI que contenía SFB al 1 % y los antibióticos requeridos. La placa se incubó durante una noche a 37 °C, aire al 95 %, CO₂ al 5 %. El día siguiente, se añadió compuesto 11-28 o medio solo a los pocillos, dando como resultado un volumen final de 100 μ l por pocillo. La concentración de compuesto varió de 100 μ M a 0 μ M, diluyendo los compuestos por un factor de 4. Después de la adición del compuesto, la placa se incubó a 37 °C, aire al 95 %, CO₂ al 5 % durante 24 horas. La proliferación celular se midió usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante.

65

FIG. 6. Transferencia Western (**Fig. 6A**) y gel de agarosa (**FIG. 6B**) que demuestran que el tratamiento de 24 horas de las células RPMI8226 con bortezomib (MG-341; VELCADE®) aumenta los niveles de IRE-1 α fosforilada

y de corte y empalme de XBP1. Los números indican la concentración de bortezomib en nM.

FIG. 7. Gráficos que muestran la potenciación de la apoptosis en células de mieloma usando el inhibidor del proteosoma MG-132 (N-[(fenilmetoxi)carbonil]-L-leucil-N-[(1S)-1-formil-3-metilbutil]-L-leucinamida) y un inhibidor específico de IRE-1 α /XBP-1, como se refleja por la actividad relativa de las caspasas (el total de las actividades de la caspasa 3 y la caspasa 7). **FIG. 7A**, MG-132 100 nM; **FIG. 7B**, MG-132 200 nM.

FIG. 8. Resultados de ensayos *in vivo* de inhibidores de la IRE-1 α en tejidos de ratón. **FIG. 8A**, protocolo de tratamiento con tunicamicina e inhibidor de la IRE-1 α . **FIG. 8B**, gel de agarosa de productos de la RT-PCR que demuestra que el corte y empalme del XBP-1 específico de la IRE-1 α está fundamentalmente inactivo en el riñón, el hígado y el bazo de ratones NOD-SCID adultos. **FIG. 8C**, el tratamiento con tunicamicina durante 6 horas dio como resultado niveles significativos de XBP-1 con corte y empalme (Wu *et al.*, 2007). **FIG. 8C**, gel de agarosa de productos de RT-PCR que muestra niveles disminuidos de XBP-1 con corte y empalme en los ratones tratados con inhibidores de la IRE-1 α cuatro horas después del tratamiento con tunicamicina intraperitoneal. **FIG. 8D**, representación gráfica del porcentaje relativo promedio de XBP-1 con corte y empalme sobre el XBP-1 total de los dos ratones por grupo de las **FIGS. 8B y 8C**. Los números que están encima de los corchetes de la **FIG. 8B** y la **FIG. 8C** son números de ratón (ratón 3, ratón 4, etc.). **FIG. 8D**, representación gráfica del porcentaje relativo promedio de XBP-1 con corte y empalme sobre el XBP-1 total de los dos ratones por grupo de las **FIGS. 8B y 8C**.

FIG. 9. Inhibición de la secreción de IgM, después de la estimulación con LPS, de células B murinas primarias con inhibidores de la IRE-1 α seleccionados. El compuesto 17-1 bloqueó la secreción de IgM en todas las dosis ensayadas hasta 100 nM cuando se añadió al inicio de la estimulación y de nuevo 24 horas después de la estimulación. Sin embargo, los compuestos tuvieron poco efecto cuando se añadieron después de 40 horas de estimulación; sólo una ligera inhibición a la dosis más alta. Los métodos se realizaron como se ha descrito previamente por Iwakoshi *et al.*, *Nature* 4, 321-29, 2003 para la estimulación de células B, la diferenciación de células plasmáticas y la secreción de IgM. Se aislaron células B primarias de esplenocitos BALB/c usando Microperlas de CD43 de ratón (número 130-049-801 del catálogo de Miltenyi) con 1×10^6 células por tratamiento. Las células B purificadas se estimularon en Medios de Células B a una densidad final de 1×10^6 /ml/pocillo en placas de 24 pocillos con LPS 20 μ g/ml (número L4391 del catálogo de Sigma). Se añadió el compuesto 17-1 inhibidor de la IRE-1 α a diversas concentraciones (50 μ M, 10 μ M, 2 μ M, y 0,4 μ M y 0,08 μ M) en puntos temporales especificados (t = 0, t = 24 h, t = 40 h, etc.) Las células se incubaron durante 48 h a 37 °C. Al final de la incubación, las células se centrifugaron en una placa a 1500 rpm/3 min. Los sobrenadantes se recogieron para la cuantificación de la secreción de IgM usando un kit de ELISA de IgM de ratón (número E90-101 del catálogo de Bethyl Labs). El medio de células B incluía RPMI + SFB al 10 % complementado con NEAA, HEPES, NaPyr, PSQ y β -mercaptoetanol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a la materia objeto como se define en las reivindicaciones. Cualquier objeto que no pertenezca a las reivindicaciones se proporciona solo a modo de ilustración.

Se desvelan numerosos compuestos químicos relacionados por su estructura y por su función, así como métodos para su uso. Diversos agrupamientos de estos compuestos que comprenden de uno a cualquier número de ellos, y sus usos, pueden definirse y constituir realizaciones individuales de la invención. Algunas realizaciones incluirán específicamente determinados compuestos, mientras que otras excluirán específicamente determinados compuestos. Los criterios de inclusión o exclusión incluyen estructuras específicas o características estructurales, niveles o intervalos de actividad (por ejemplo, CI_{50} o CE_{50}), idoneidad para su administración por una vía de administración particular, la enfermedad que se trata y similares.

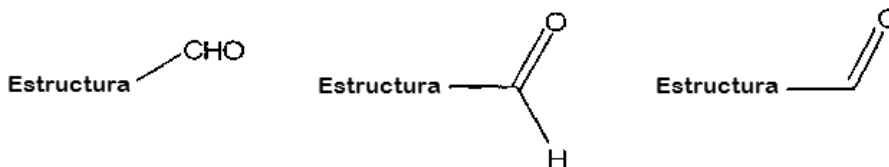
Compuestos inhibidores de la IRE-1 α

Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α , desvelados en el presente documento, son hidroxialdehídos aromáticos y heteroaromáticos que inhiben directamente la enzima. Se entiende que los compuestos actúan a través de la inhibición de la actividad ARNasa de la enzima. En realizaciones particulares de la invención esta actividad se detecta como la escisión de un sustrato de tallo-lazo de ARNm de mini-XBP-1 humano 5'-CAGUCCGACAGGACUG-3' (SEQ ID NO: 1) por la IRE-1 α *in vitro* en al menos el 10, el 15, el 20, el 25, el 30, el 40, el 50, el 60, o el 75 %. También pueden usarse otros sustratos para detectar la escisión. Véase el documento US 20070105123.

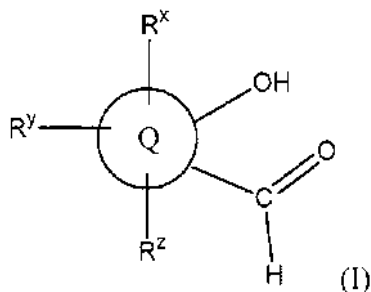
En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la IRE-1 α en el ensayo *in vitro* con una CI_{50} promedio de aproximadamente 20 μ M (20.000 nM) o menos (por ejemplo, 20000, 15000, 10000, 7500, 7250, 7000, 6750, 6500, 6250, 6000, 5750, 5500, 5250, 5000, 4750, 4500, 4250, 4000, 3750, 3500, 3250, 3000, 2750, 2500, 2250, 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 2, o 1 nM o menos). En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la IRE-1 α en un ensayo de corte y empalme de XBP-1 *in vivo* (por ejemplo, en células de mieloma) con una CE_{50} promedio de 80 μ M (80.000 nM) o menos (por ejemplo, 80000, 75000, 70000, 65000, 60000, 55000, 50000, 45000,

40000, 35000, 30000, 25000, 20000, 15000, 10000, 7500, 7250, 7000, 6750, 6500, 6250, 6000, 5750, 5500, 5250, 5000, 4750, 4500, 4250, 4000, 3750, 3500, 3250, 3000, 2750, 2500, 2250, 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 2, o 1 nM o menos). Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α pueden satisfacer cualquiera de estos dos criterios.

Como es bien sabido en la técnica, el grupo aldehído en estos compuestos puede representarse por cualquiera de las tres formas equivalentes que se muestran a continuación:



Se incluyen compuestos útiles en la fórmula estructural (I):

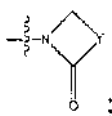


en la que:

el sustituyente OH se sitúa en orto respecto al sustituyente aldehído;

Q es un sistema de anillo aromático isocíclico o heterocíclico seleccionado entre benceno, naftaleno, piridina, N-óxido de piridina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, furano, pirrol, piridazina, pirimidina, triazina, isoxazolina, oxazolina, tiazolina, pirazolina, imidazolina, flúor, bifenilo, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, benzofurano, indol, isoindol, isobenzofurano, benzoimidazol, 1,2-benzisoxazol y carbazol;

R^x, R^y, y R^z pueden estar presentes o ausentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo, heteroarilo, -A''R^a, -OH, -OA''R^a, -NO₂, -NH₂, -NHA''R^a, -N(A''R^a)(A'''R^b), -NHCOA''R^a, -NHCOOA''R^a, -NHCONH₂, -NHCONHA''R^a, -NHCON(A''R^a)(A'''R^b), halógeno, -COO, -COOA''R^a, -CONH₂, -CONHA''R^a, -CON(A''R^a)(A'''R^b) y



R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -COOH, COOA', -CONH₂, -CONHA', -CONAA', -NH₂, -NHA', -NAA', -NCOA', -NCOOA', -OH o -OA';

Cu es alquileo C₁-C₁₀ o alquilenilo C₂-C₈, en los que (a) uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, o NR^c y/o (b) 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados independientemente por F o Cl;

A y A' son:

(a) independientemente alquilo C₁-C₁₀ o alquilenilo C₂-C₈, en los que (i) uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, o NR^c y/o (ii) 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados independientemente por F o Cl, arilo o heteroarilo; o

(b) A y A' juntos son, como alternativa, alquileo C₂-C₇, en el que uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR^c, NCOR^c o NCOOR^c, para formar, por ejemplo, un grupo alquilenodioxi;

A'', A''' independientemente (a) están ausentes, son (b) alquileo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇ en los que uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH o NR^c y/o 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl; o (c) juntos son alquilo C₂-C₇ en el que uno, dos o tres grupos CH₂

pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NR^c, NCOR^c o NCOOR^c,

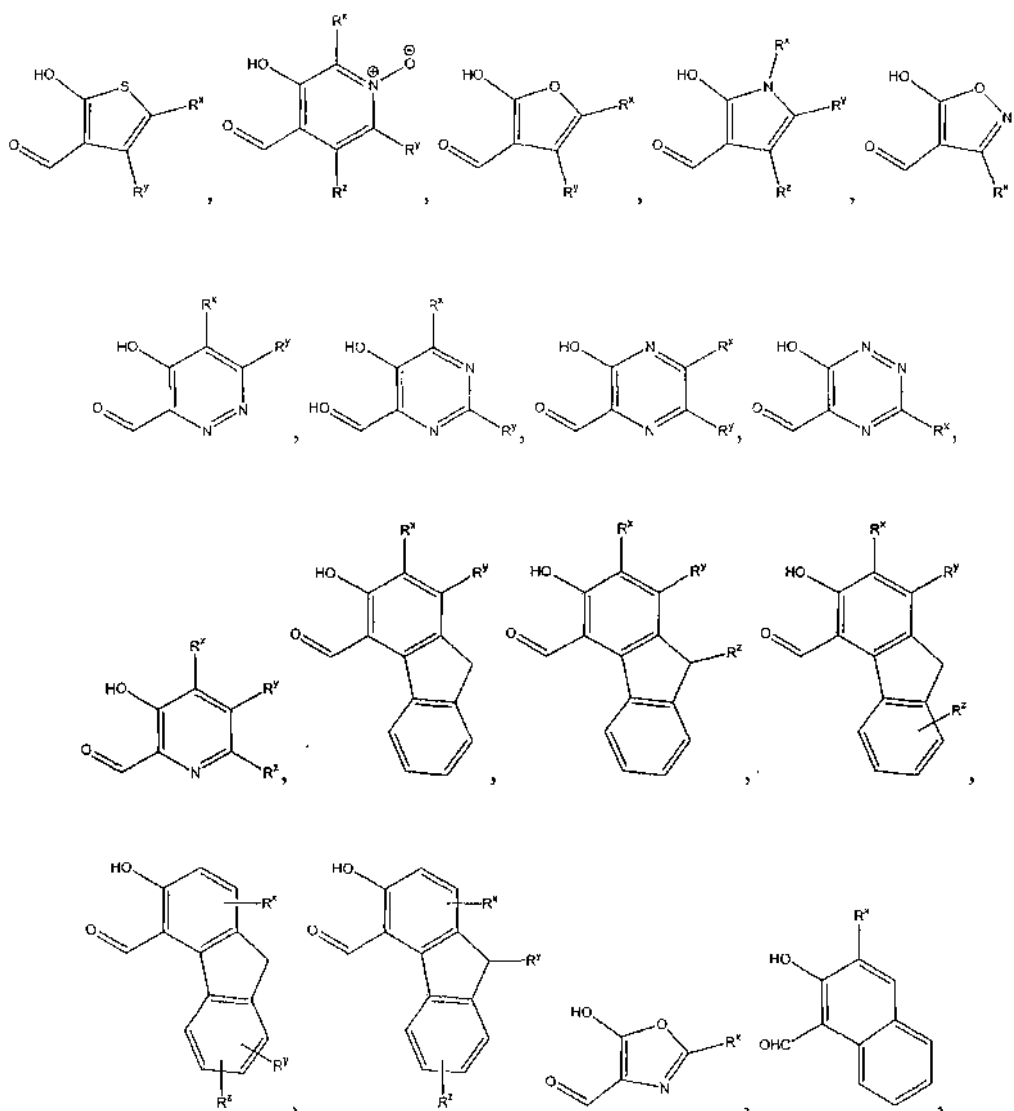
R^c es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquilenocicloalquilo C₄-C₈ o alqueno C₂-C₈; en los que uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NH, NMe, NEt y/o por grupos -CH=CH-, 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, y/o 1 átomo de H puede estar reemplazado por R^a;

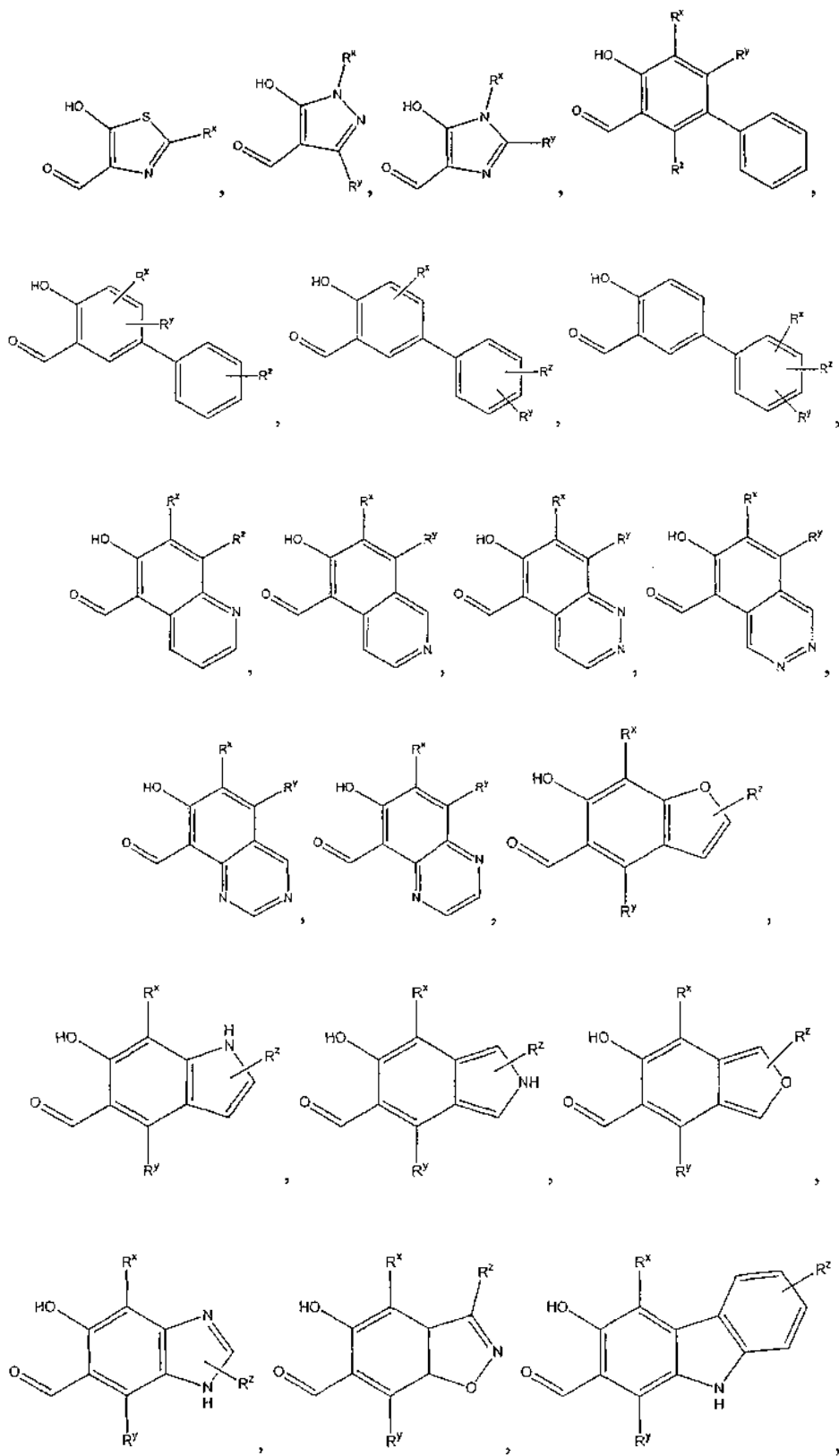
- 5 arilo es fenilo, bencilo, naftilo, fluorenilo o bifenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido, disustituido o trisustituido con halógeno, -CF₃, -R^f, -OR^d, -N(R^d)₂, -NO₂, -CN, -COOR^d, CON(R^d)₂, -NR^dCOR^e, -NR^dCON(R^e)₂, -NR^dSO₂A, -COR^d, -SO₂N(R^d)₂, -S(O)_mR^f, AA' juntos o -O(arilo), R^d y R^e son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^f es alquilo C₁-C₆;

- 10 heteroarilo es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 2 átomos de N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o monosustituido o disustituido con oxígeno de carbonilo, halógeno, R^f, -OR^d, -N(R^d)₂, -NO₂, -CN, -COOR^d, -CON(R^d)₂, -NR^dCOR^e, -NR^dCON(R^e)₂, -NR^dSO₂R^e, -COR^d, -SO₂NR^d y/o -S(O)_mR^f; y m es 0, 1 o 2.

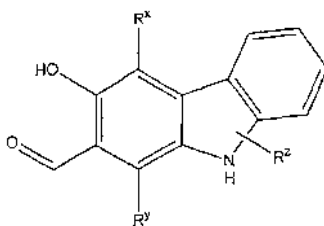
- 15 Los grupos de los compuestos inhibidores de la IRE-1α en la fórmula (I) incluyen los siguientes, en los que R^x, R^y y R^z son como se han definido anteriormente:





5

10
y



- Alquilo C₁-C₁₀ (es decir, un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono) y C₁-C₆ alquilo (es decir, un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono) pueden estar ramificados o sin ramificar y pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los sustituyentes opcionales incluyen los halógenos (por ejemplo, F, Cl, I, Br). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo y n-decilo. En algunas realizaciones C₁-C₁₀ es metilo, etilo, trifluorometilo, propilo, isopropilo, butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-decilo.
- Cicloalquilo C₃-C₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo C₃-C₇ es ciclopentilo.
- En algunas realizaciones alqueno C₂-C₈ es vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, 4-pentenilo, isopentenilo o 5-hexenilo. En algunas realizaciones alqueno C₂-C₈ es 4-pentenilo, isopentenilo, o 5-hexenilo.
- Alqueno C₁-C₁₀ está preferentemente sin ramificar y en algunas realizaciones es metileno o etileno, propileno o butileno.
- En algunas realizaciones alqueno C₂-C₈ es etenileno o propenileno.
- Alqueno C₂-C₇ está preferentemente sin ramificar. En algunas realizaciones, alqueno C₂-C₇ es etileno, propileno o butileno.
- En algunas realizaciones alquencicloalquilo C₄-C₈ es ciclohexilmetilo o ciclopentiletilo.
- En algunas realizaciones R^x, R^y y R^z son independientemente -OH, -OA, -NO₂ o -NAA'.
- En algunas realizaciones, Q es benceno, naftaleno, tiofeno, benzo[b]tiofeno o benzo[c]tiofeno, R^x y R^y son hidrógeno y R^z es hidrógeno o -OR^d, -NO₂, piridilo o N-óxido de piridilo.
- En algunas realizaciones, R^x es hidrógeno, OR^d, NO₂, -NH₂ o -NHCOOAR^a.
- En algunas realizaciones R^a es hidrógeno, -COOH, -NHA o -NAA'.
- En algunas realizaciones R^c es alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₆.
- En algunas realizaciones Y es metileno, etileno, propileno o butileno.
- En algunas realizaciones A y A' son independientemente alquilo C₁-C₁₀; alquilo C₁-C₁₀ en el que 1-7 átomos de hidrógeno están reemplazados por F y/o Cl; arilo; o heteroarilo.
- En algunas realizaciones A'' y A''' están independientemente ausentes o son alqueno C₁-C₁₀ en el que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por NH o NR^c.
- En algunas realizaciones A'' y A''' son juntos una cadena alqueno C₂-C₇ en la que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por NH o NR^c.
- En algunas realizaciones, el arilo está monosustituido, disustituido o trisustituido con metilo, etilo, propilo, butilo, flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, carboxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o aminocarbonilo.
- En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona entre 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo o 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-

5-ilo, 1-tetrazolilo, 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo o 1,2,4-tiadiazol-3-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo, 1-benzopirazolilo, 3-benzopirazolilo, 4-benzopirazolilo, 5-benzopirazolilo, 6-benzopirazolilo, 7-benzopirazolilo, 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo, 3-benzoisoxazolilo, 4-benzoisoxazolilo, 5-benzoisoxazolilo, 6-benzoisoxazolilo, 7-benzoisoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo, 2-benzoisotiazolilo, 4-benzoisotiazolilo, 5-benzoisotiazolilo, 6-benzoisotiazolilo, 7-benzoisotiazolilo, 4-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 5-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 6-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo, 3-cinnolinilo, 4-cinnolinilo, 5-cinnolinilo, 6-cinnolinilo, 7-cinnolinilo, 8-cinnolinilo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 2-2H-benz-1,4-oxazinilo, 3-2H-benz-1,4-oxazinilo, 5-2H-benz-1,4-oxazinilo, 6-2H-benz-1,4-oxazinilo, 7-2H-benz-1,4-oxazinilo, 8-2H-benz-1,4-oxazinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

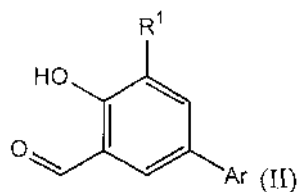
Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcialmente o completamente hidrogenados. Por ejemplo, en algunas realizaciones el heteroarilo es 2,3-dihidro-2-furilo, 2,3-dihidro-3-furilo, 2,3-dihidro-4-furilo, 2,3-dihidro-5-furilo, 2,5-dihidro-2-furilo, 2,5-dihidro-3-furilo, 2,5-dihidro-4-furilo, 2,5-dihidro-5-furilo, tetrahidro-2-furilo, tetrahidro-3-furilo, 2,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2-tienilo, tetrahidro-3-tienilo, 2,3-dihidro-1-pirrolilo, 2,3-dihidro-2-pirrolilo, 2,3-dihidro-3-pirrolilo, 2,3-dihidro-4-pirrolilo, 2,3-dihidro-5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-pirrolilo, 2,5-dihidro-2-pirrolilo, 2,5-dihidro-3-pirrolilo, 2,5-dihidro-4-pirrolilo, 2,5-dihidro-5-pirrolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-imidazolilo, tetrahidro-2-imidazolilo, tetrahidro-4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-pirazolilo, 2,3-dihidro-2-pirazolilo, 2,3-dihidro-3-pirazolilo, 2,3-dihidro-4-pirazolilo, 2,3-dihidro-5-pirazolilo, tetrahidro-1-pirazolilo, tetrahidro-3-pirazolilo, tetrahidro-4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-piridilo, 1,4-dihidro-2-piridilo, 1,4-dihidro-3-piridilo, 1,4-dihidro-4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, 1,2,3,4-tetrahidro-2-, 1,2,3,4-tetrahidro-3-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-5-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-6-piridilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, tetrahidro-2-piraniilo, tetrahidro-3-piraniilo, tetrahidro-4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, hexahidro-1-piridazinilo, hexahidro-3-piridazinilo, hexahidro-4-piridazinilo, hexahidro-1-pirimidinilo, hexahidro-2-pirimidinilo, hexahidro-4-pirimidinilo, hexahidro-5-pirimidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-5-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-4-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-5-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-8-isoquinolilo, 2-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 3-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 5-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 6-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 7-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxifenilo), 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

En algunas otras realizaciones, el heteroarilo es piridilo, N-óxido de piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoxazolinilo oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo sin sustituir. En otras realizaciones, el heteroarilo es piridilo.

En algunas realizaciones, heteroarilo es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a 2 átomos de N y/o O, que puede estar monosustituido o disustituido con oxígeno de carbonilo, OH u OA, tal como 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxopiperidin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactama-1-ilo (=2-oxoazepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo o 2-oxopiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones el heteroarilo es 2-oxopiperidin-1-ilo.

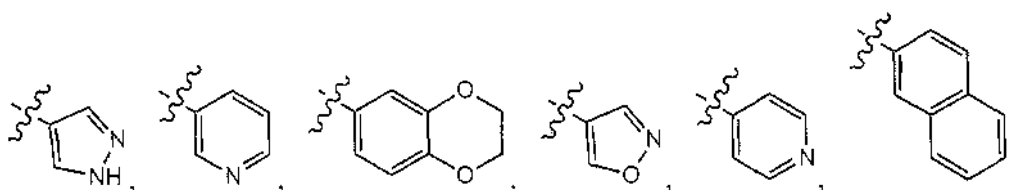
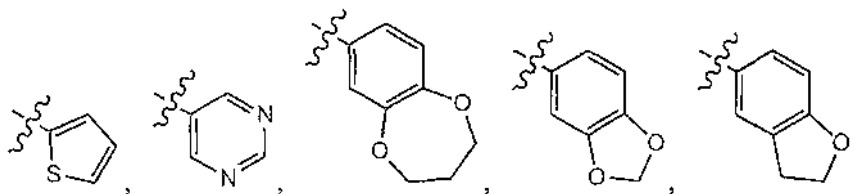
En otras realizaciones, el heteroarilo es un radical heterocíclico monocíclico saturado que tiene de 1 a 2 átomos de N, que puede estar monosustituido o disustituido con alquilo C₁-C₆.

Los grupos de los compuestos inhibidores de la IRE-1α en la fórmula (I) también incluyen los que tienen la fórmula estructural (II)



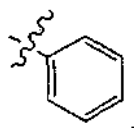
en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno, -NO₂, -OCH₃ o -OCH₂CH₃; y
 Ar is



10

o



15

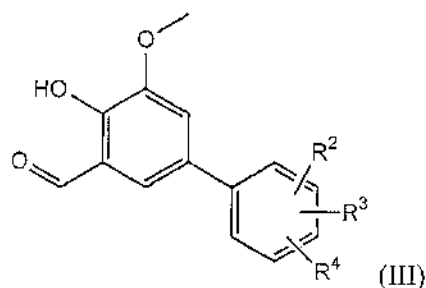
cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -OH, -COOH, -CH₂OCH₃, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -CH₂OH, feniloxi y fenilalcoxi C₁-C₃. Los alcoxis pueden ser lineales o ramificados.

- 20 En algunas realizaciones R¹ es -OCH₃.

Los compuestos inhibidores de la IRE-1α de fórmula (II) representativos incluyen los enumerados en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1.

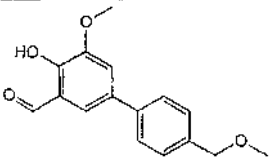
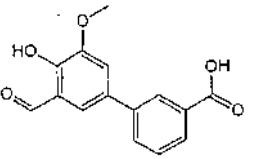
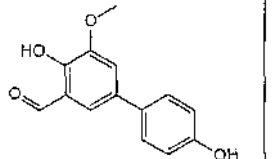
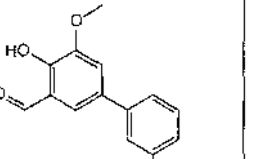
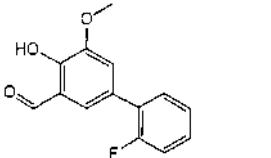
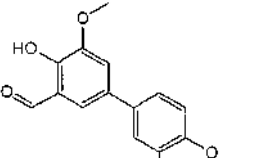
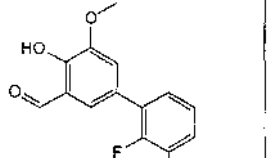
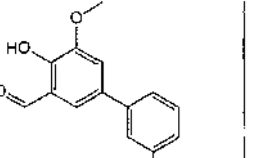
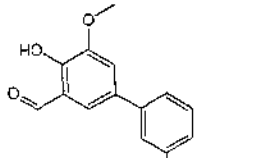
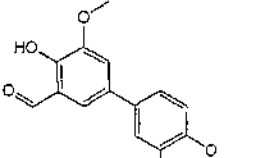
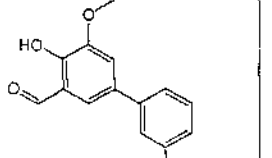
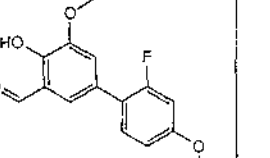
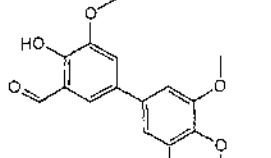
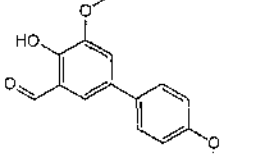
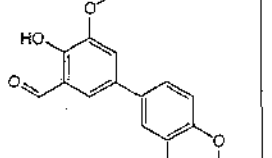
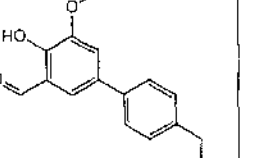
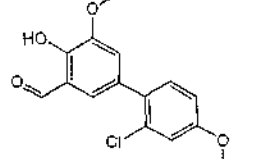
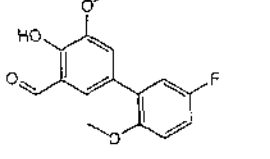
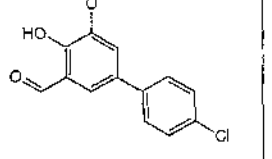
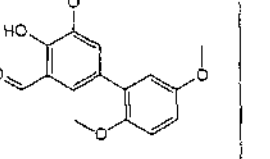
Los grupos de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α en la fórmula (I) también incluyen los que tienen la fórmula estructural (III):

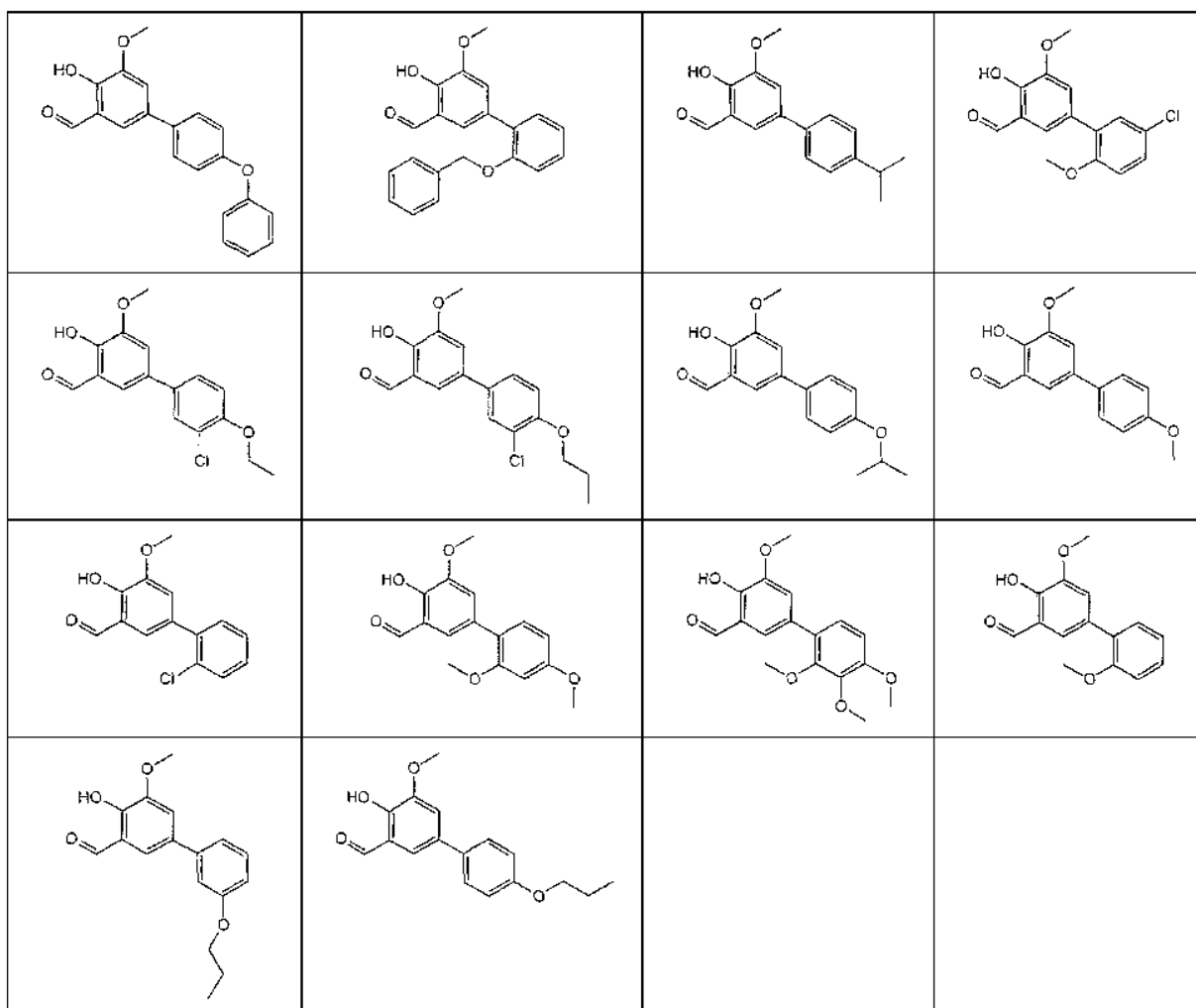


en la que R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OH, -COOH, -CH₂OCH₃, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -CH₂OH, feniloxy y fenil-alcoxi C₁-C₃.

Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α de fórmula (II) representativos incluyen los enumerados en la Tabla 2.

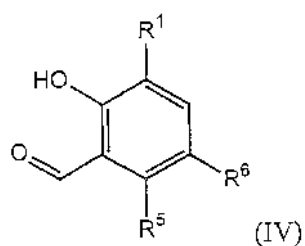
Tabla 2.



Los grupos de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α en la fórmula (I) también incluyen los que tienen la fórmula estructural (IV):

5



en la que:

10 R^1 se selecciona entre hidrógeno, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C=O o -NO₂; y

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o -NO₂.

15 En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de la IRE-1 α tienen la fórmula estructural (IV) con la excepción de los compuestos en los que:

R^1 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno;

R^1 es -OCH₃ y R^5 y R^6 son los dos hidrógeno;

20

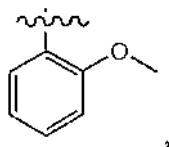
R^1 y R^5 son los dos hidrógeno y R^6 es flúor;

R¹ y R⁶ son los dos -NO₂ y R⁵ es hidrógeno;

R¹ y R⁵ son los dos hidrógeno y R⁶ es -CH₃;

5 R¹ es -CH₃ y R⁵ y R⁶ son los dos hidrógeno;

R¹ es -OCH₃, R⁵ es



10 y R⁶ es hidrógeno;

R¹ y R⁶ son los dos Cl, I o F;

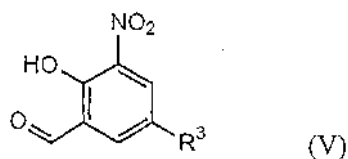
15 R¹ es Br y R⁶ es Cl;

R¹ es -NO₂ y R⁶ es Br;

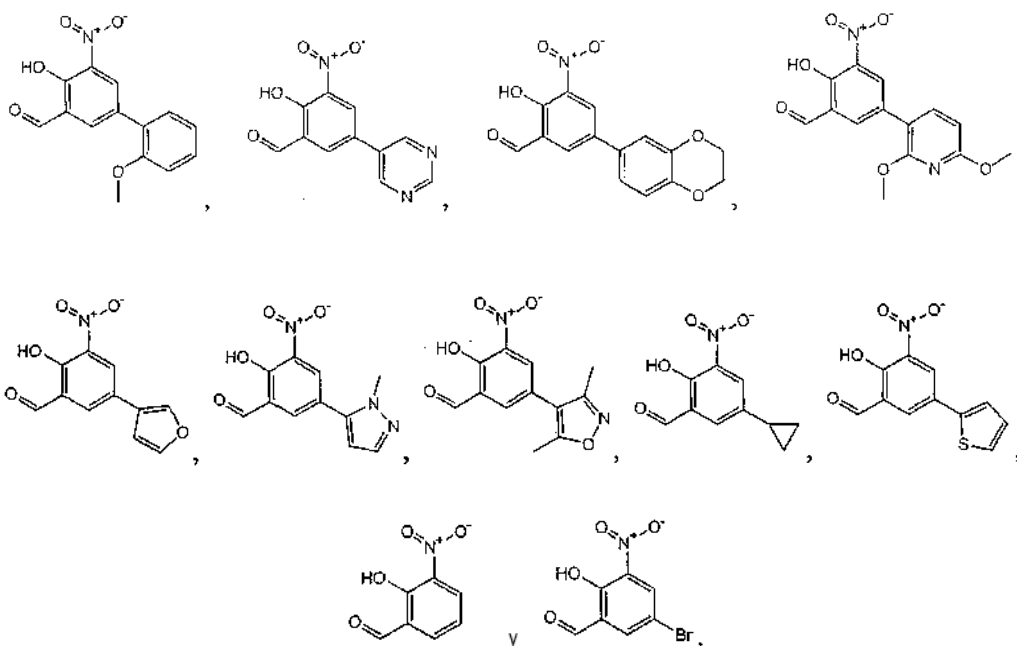
R¹ es carbonilo y R⁶ es Cl o metilo;

20 R¹ es metoxi y R⁶ es -NO₂, Br, metoxi o Cl; y R¹ es metoxi y R⁵ es Br.

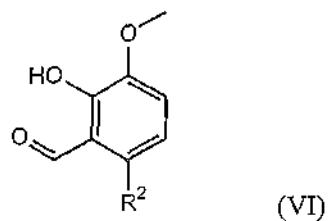
Otros compuestos inhibidores de la IRE-1 α tienen la siguiente fórmula estructural:



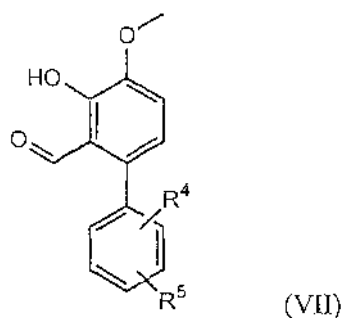
25 en la que R³ es como se ha definido anteriormente. Los compuestos inhibidores de la IRE-1α de Fórmula (V) representativos incluyen:



Otros compuestos inhibidores de la IRE-1 α tienen la fórmula estructural (VI):

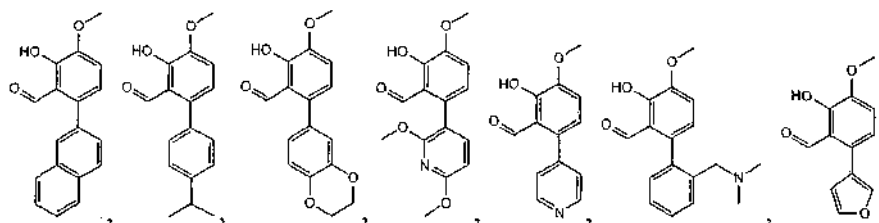


- 5 en la que R² es como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de la IRE-1 α en los que R² es fenilo pueden tener la siguiente estructura:

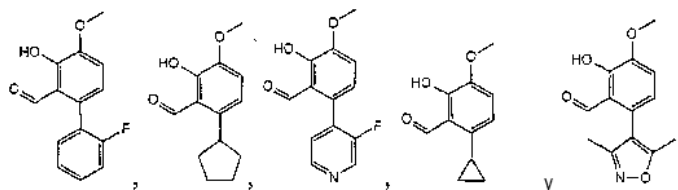


- 10 en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre los sustituyentes para R² y R³ definidos anteriormente.

Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α de Fórmula (VI) representativos incluyen:

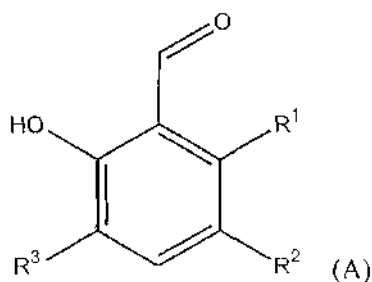


15



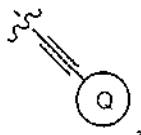
Otros compuestos inhibidores de la IRE-1 α útiles se proporcionan en la Tabla 3, a continuación.

- 20 En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de la IRE-1 α tienen la fórmula estructural (A), que pertenece al alcance de la fórmula (I):

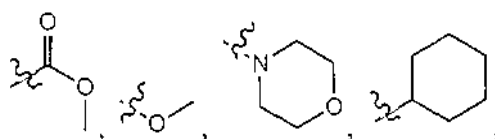
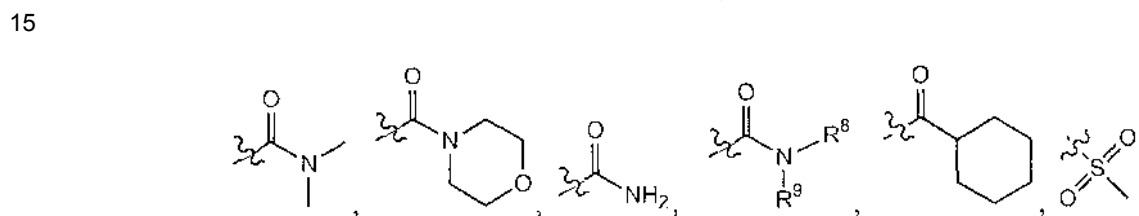
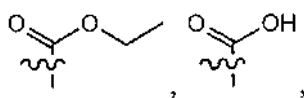


en la que:

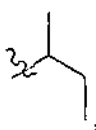
- 5 R¹ es hidrógeno, halógeno o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno oxígeno y azufre;
R² es hidrógeno,



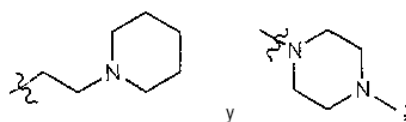
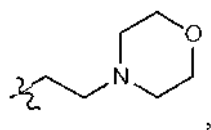
- 10 fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno oxígeno y azufre, en la que el heteroarilo esta opcionalmente benzocondensado y en la que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre



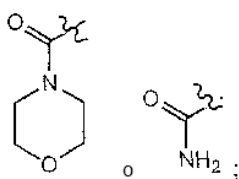
- 20 alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,



- 25 fenilalquilo C₁-C₃, alcoxifenilalquilo C₁-C₃,

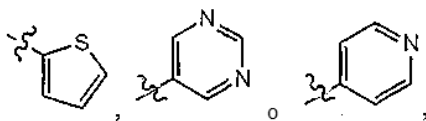


5 R^3 es hidrógeno, halógeno, $-\text{NO}_2$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado, hidroxil alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado,



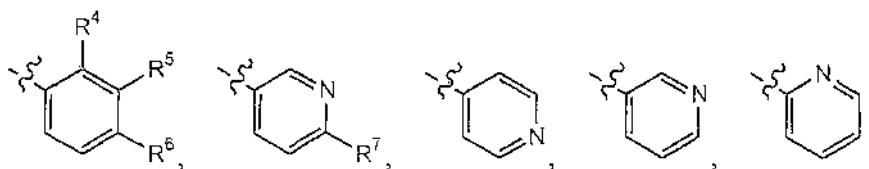
10 Q es un heterociclo de cinco o seis miembros.

En algunos compuestos de fórmula estructural (A), R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,

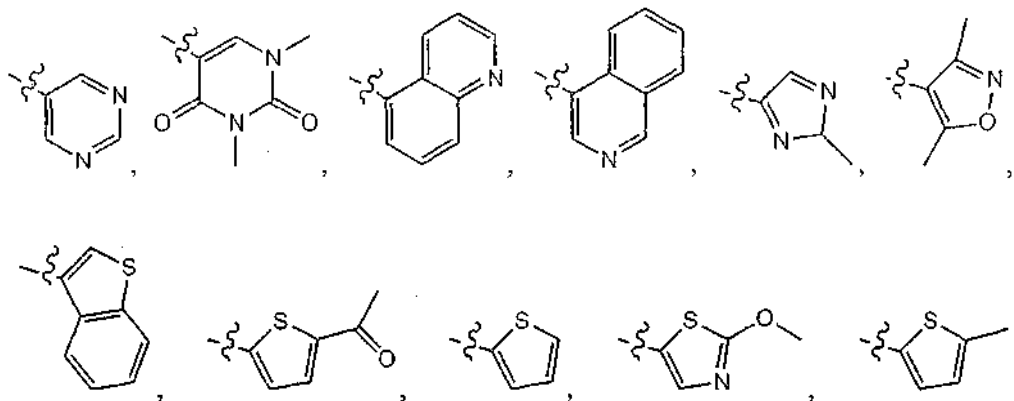


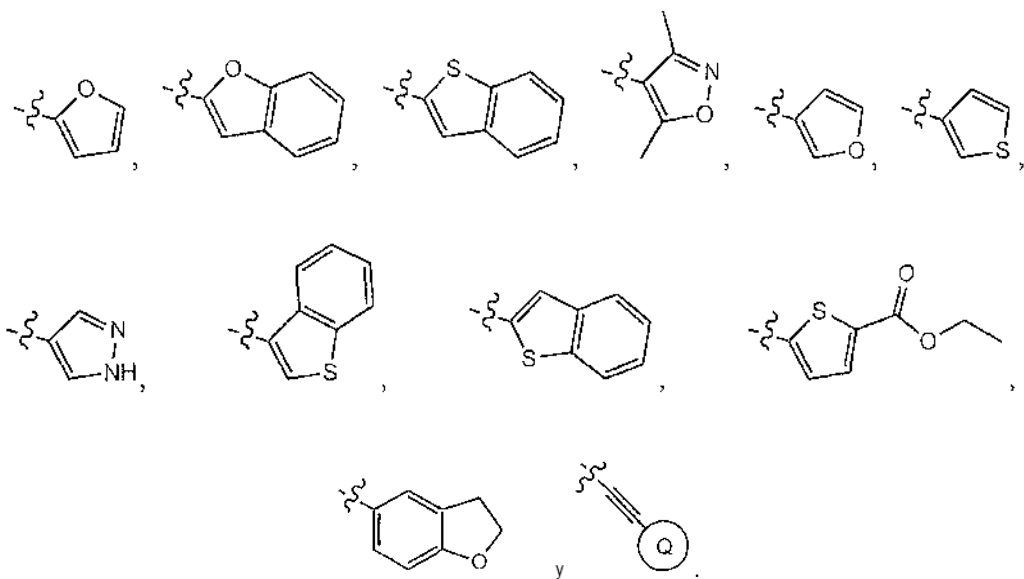
15 y Br.

En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,

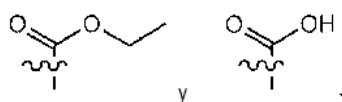


20

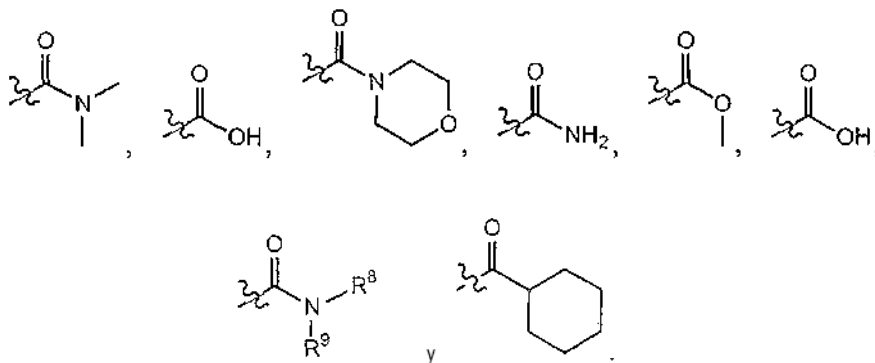




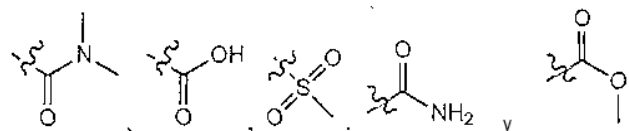
En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



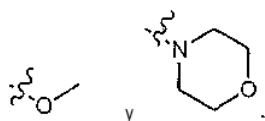
En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



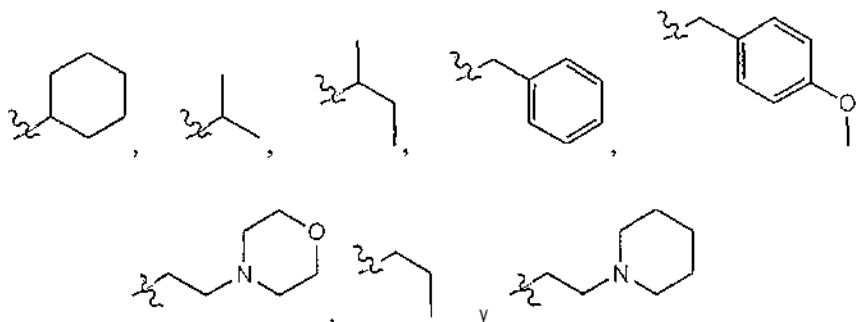
En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



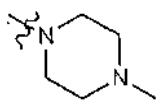
En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



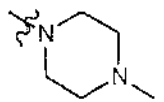
En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,



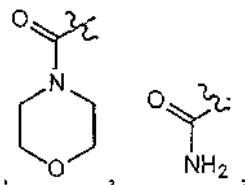
5 o, junto con R^9 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es



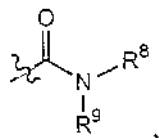
10 En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^9 es hidrógeno o, junto con R^8 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es



15 En algunos compuestos de fórmula estructural (A) R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -F, -CF₃, -NO₂, -O-, -OCH₃, -CH₃OH,

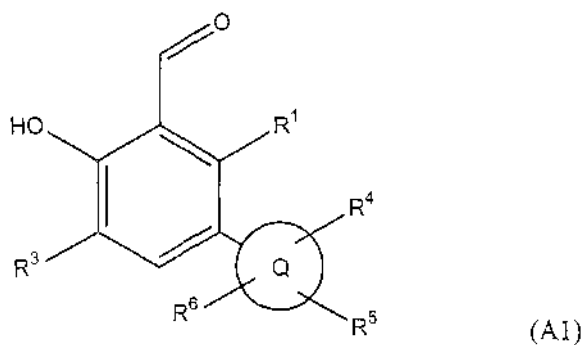


20 y -OR¹⁰, en la que R^{10} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o



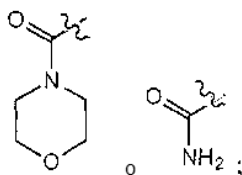
en la que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural (A).

25 En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (A1), que pertenece al alcance de la fórmula (A):

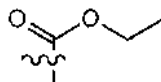


en la que:

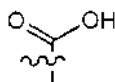
- 5 R¹ es hidrógeno o un heteroarilo de seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno oxígeno o azufre;
 Q es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado;
 R³ es hidrógeno, halógeno, -NO₂, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, hidroxil alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,



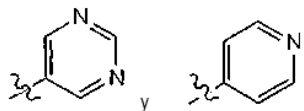
y
 R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, =O, -CH₃,



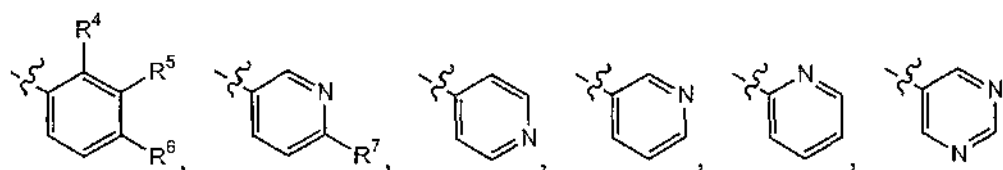
o

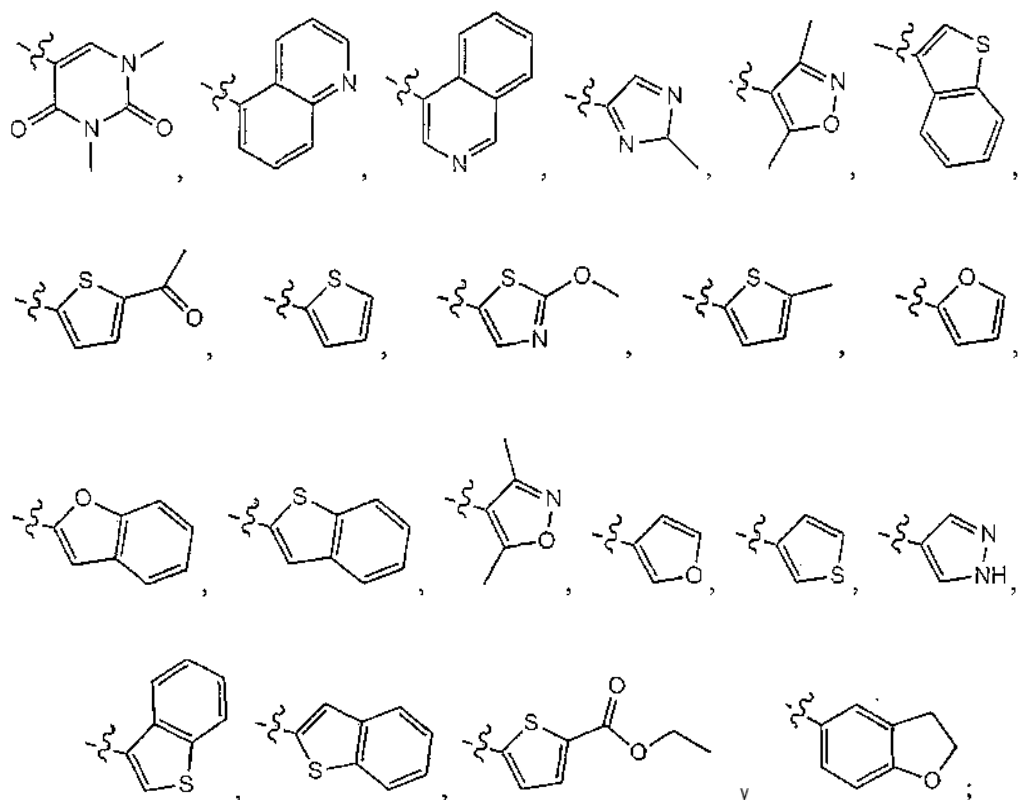


En algunos compuestos de fórmula estructural (A1) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,

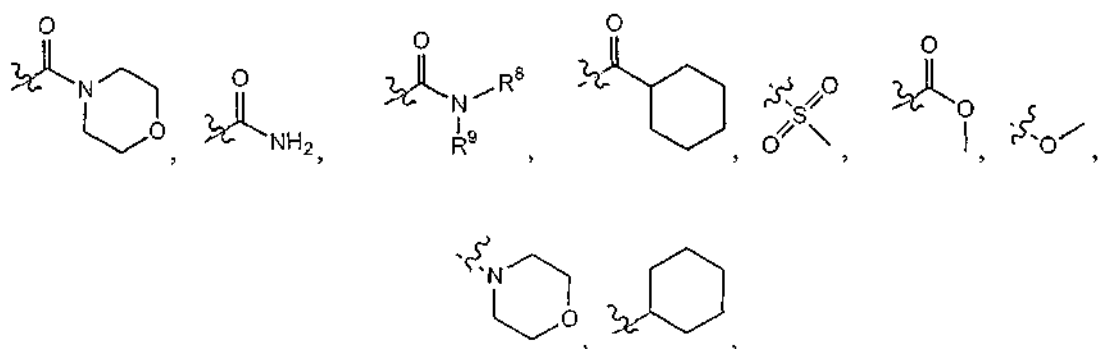
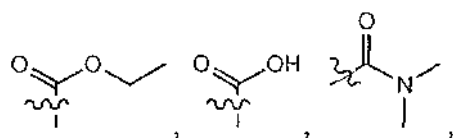


En algunos compuestos de fórmula estructural (1) Q se selecciona entre el grupo que consiste en

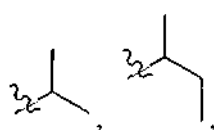


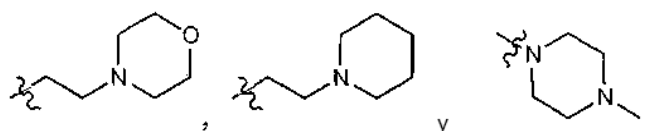


y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre



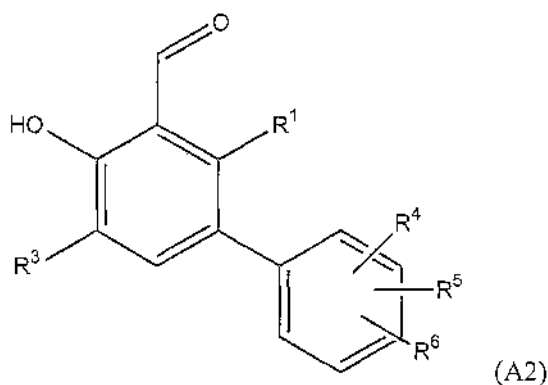
alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

fenilalquilo C₁-C₃, alcoxifenilalquilo C₁-C₃,



En algunos compuestos de fórmula estructural (A1) R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -F, - CF_3 , - NO_2 y - OCH_3 .

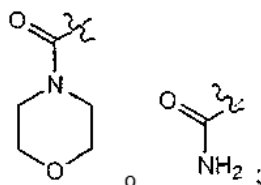
En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (A2), que pertenece al alcance de la fórmula (A):



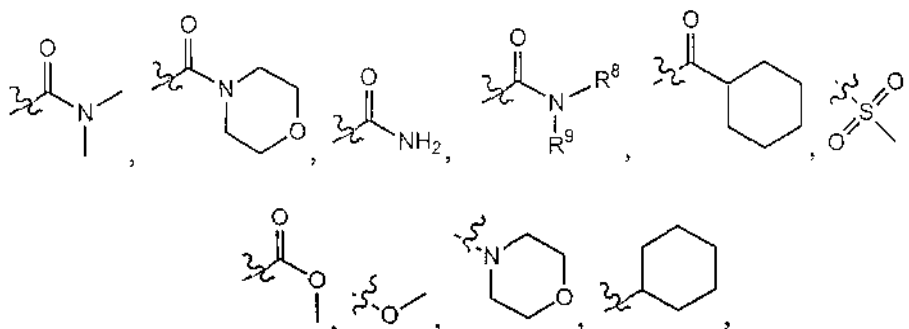
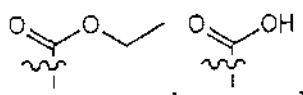
en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

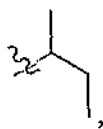
R^3 es hidrógeno, halógeno, - NO_2 , alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_3 lineal o ramificado, hidroxil alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,



y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre

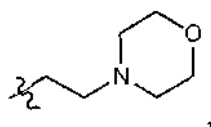


alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

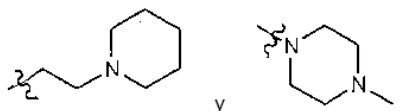


5

fenilalquilo C₁-C₃, alcoxifenilalquilo C₁-C₃,

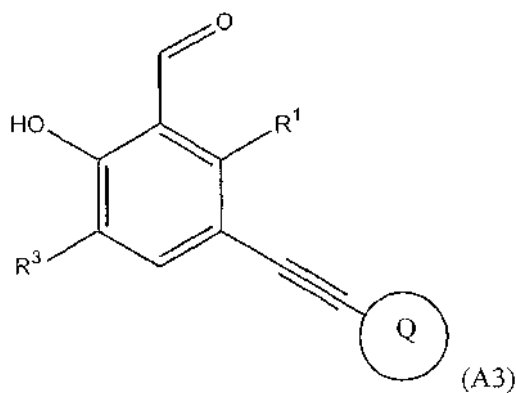


10



En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (A3), que pertenece al alcance de la fórmula (A):

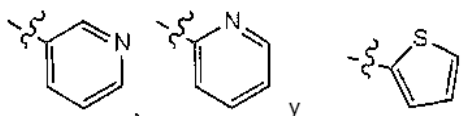
15



en la que:

- 20 Q es un heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R¹ es hidrógeno; y
 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

- 25 En algunos compuestos de fórmula estructural (A3) Q se selecciona entre el grupo que consiste en

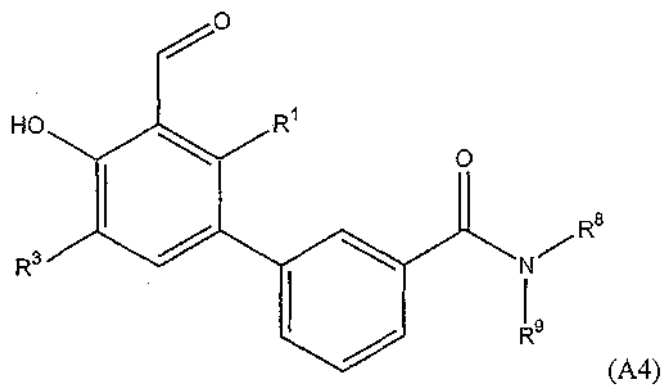


- 30 En algunos compuestos de fórmula estructural (A3) R³ es



En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (A4), que pertenece al alcance de la fórmula (A):

5

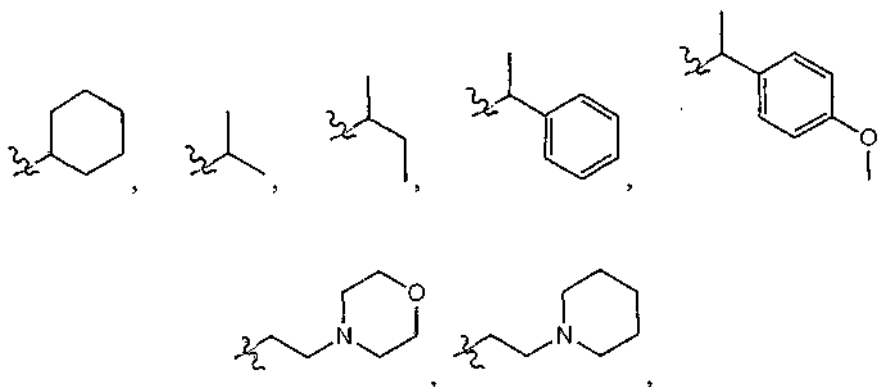


en la que:

- 10 R^1 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno, -F, -NO₂ o

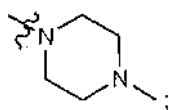


- 15 R^8 es



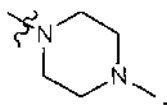
20

o, junto con R^9 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es

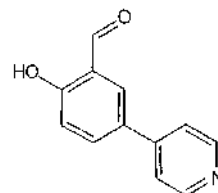
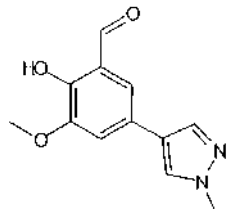
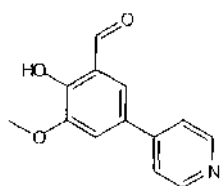


25

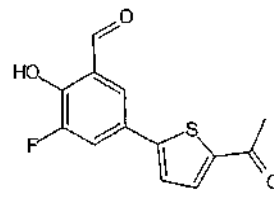
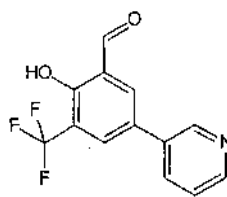
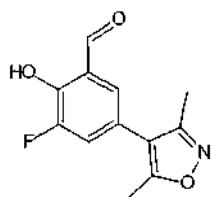
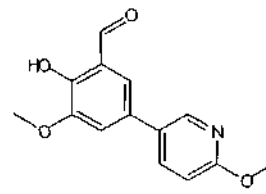
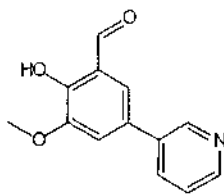
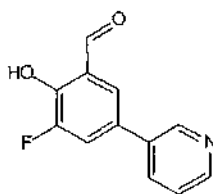
y
 R^9 es hidrógeno o, junto con R^8 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es



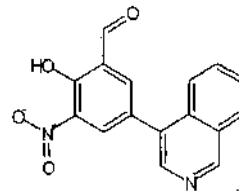
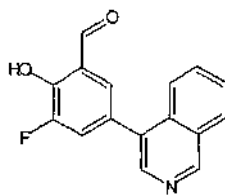
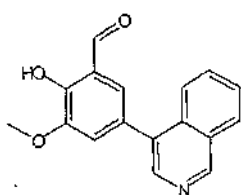
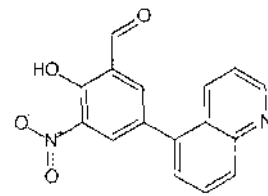
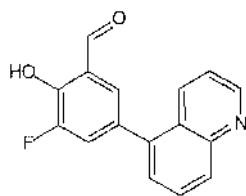
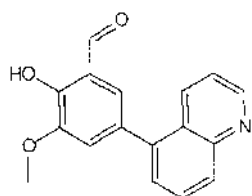
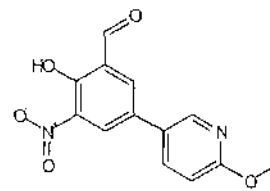
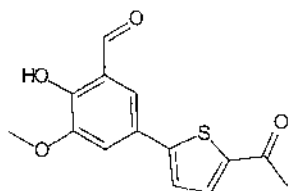
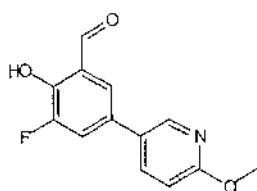
En algunas realizaciones, los compuestos tienen una de las siguientes fórmulas estructurales:



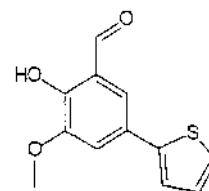
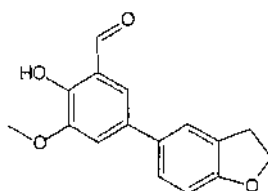
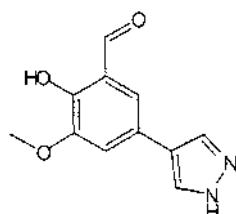
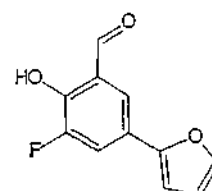
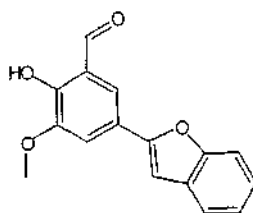
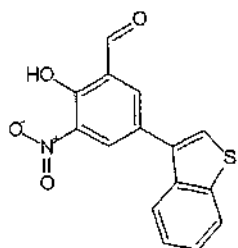
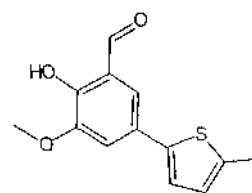
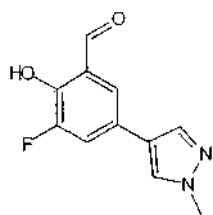
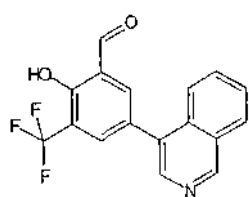
5



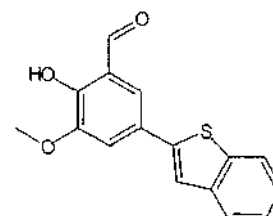
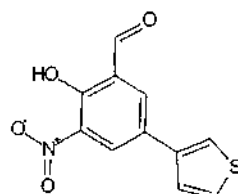
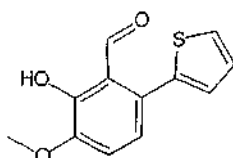
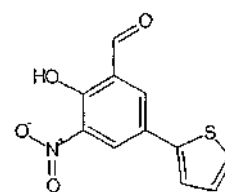
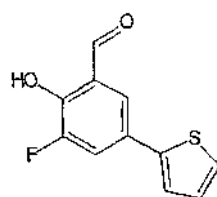
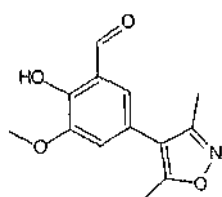
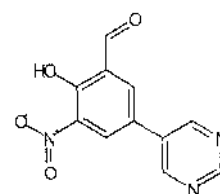
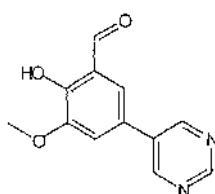
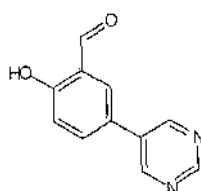
10



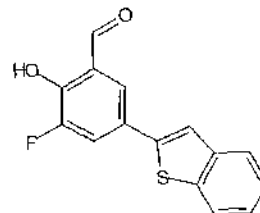
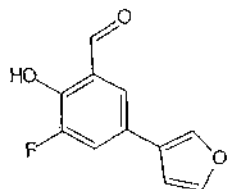
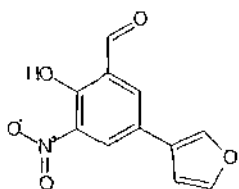
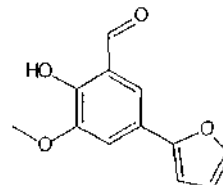
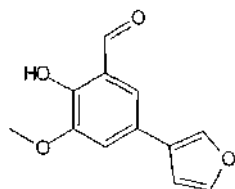
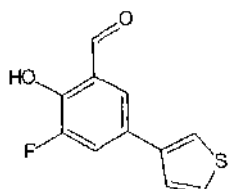
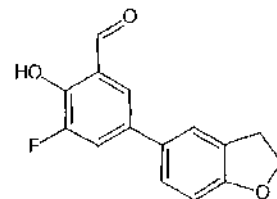
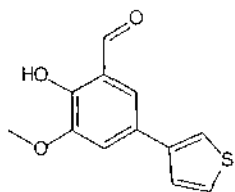
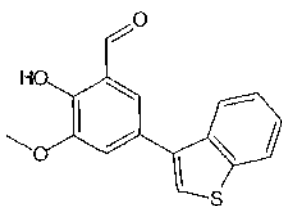
15



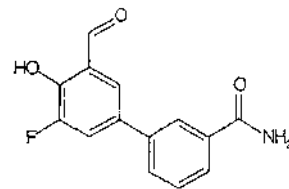
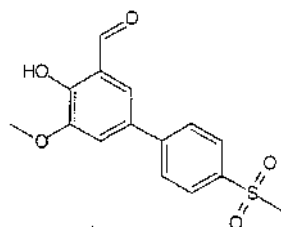
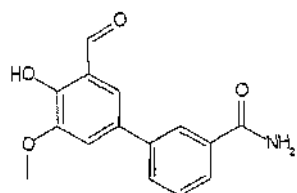
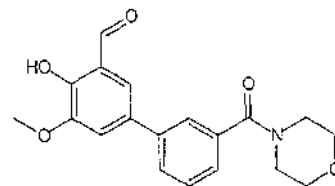
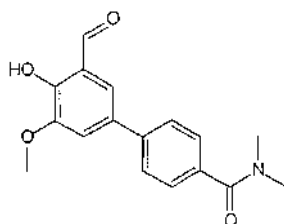
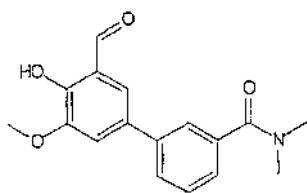
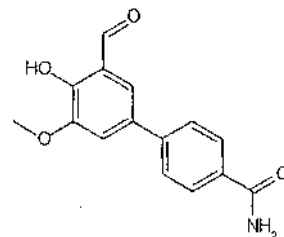
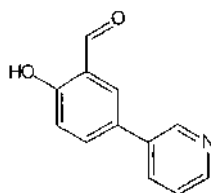
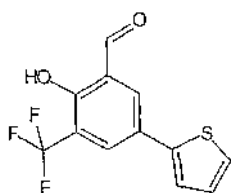
5



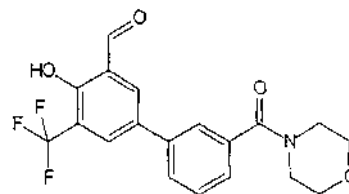
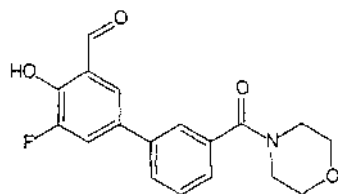
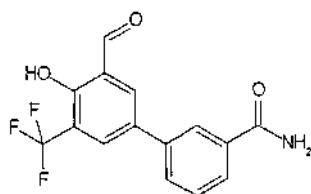
10

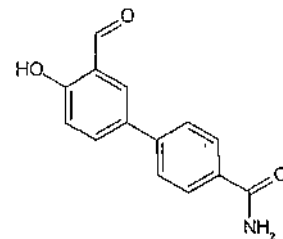
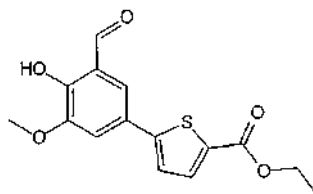
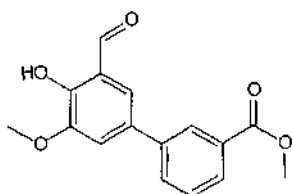
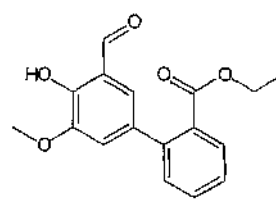
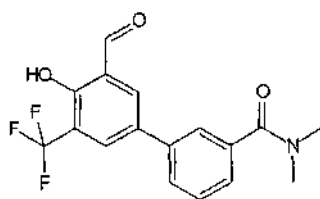
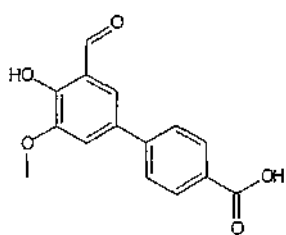


5

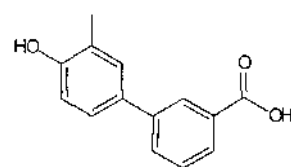
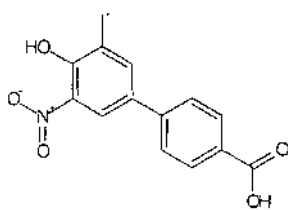
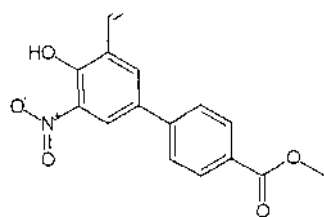
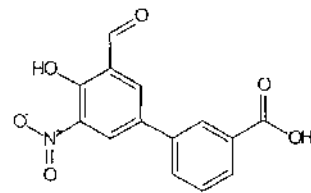
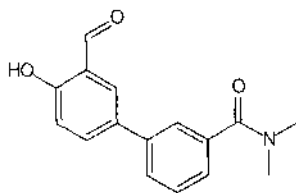
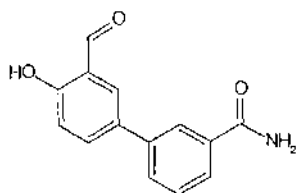
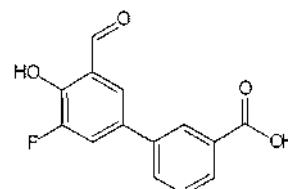
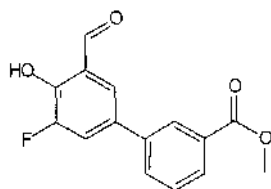
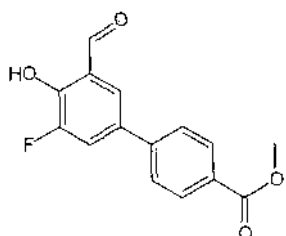


10

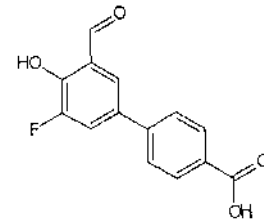
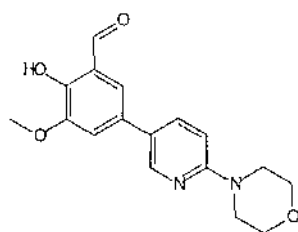
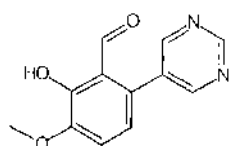


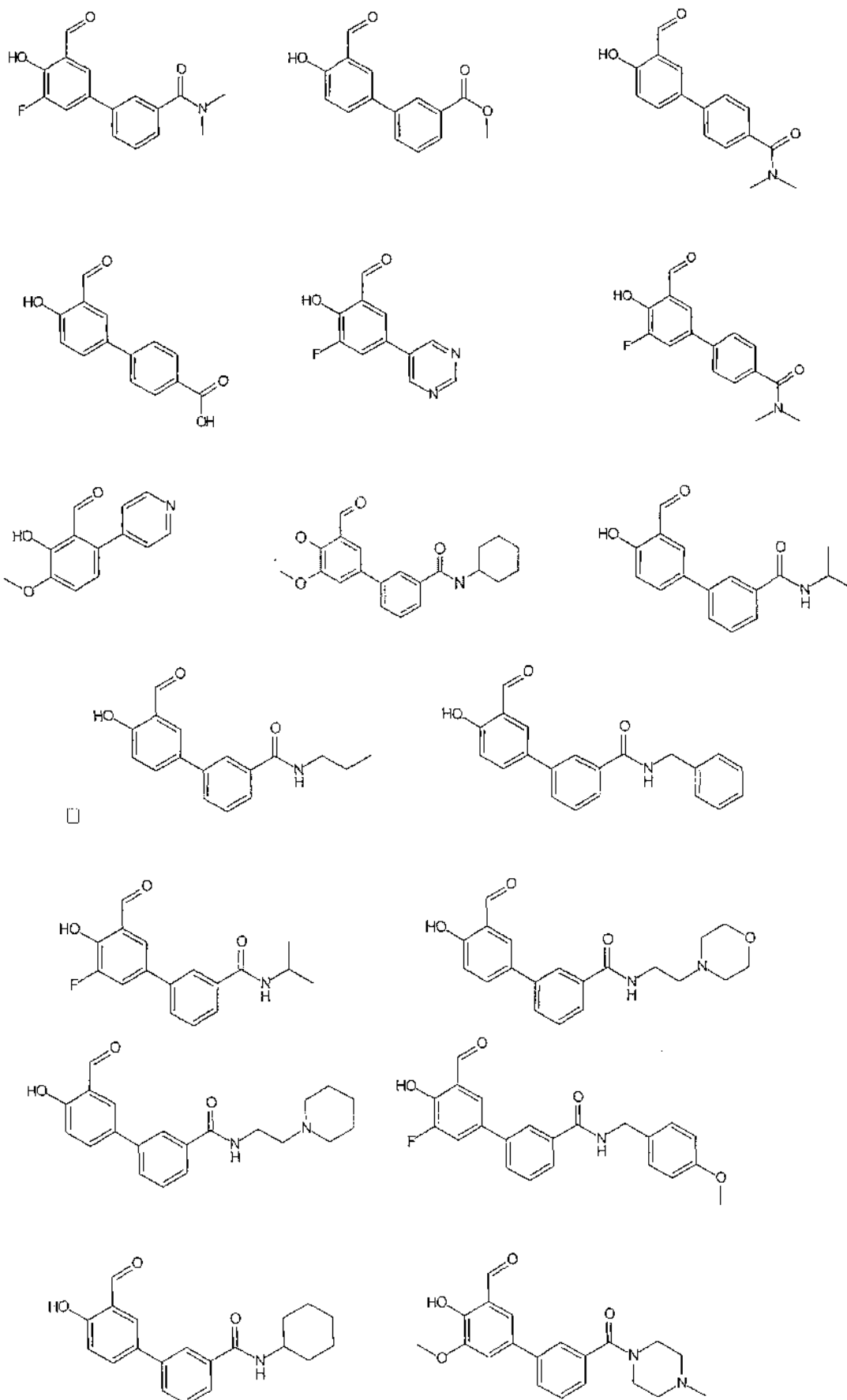


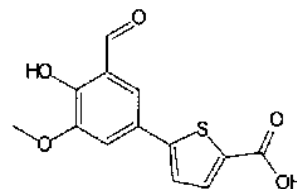
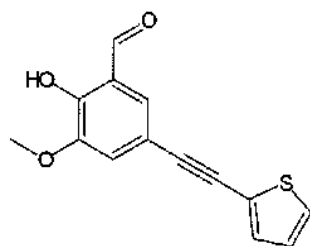
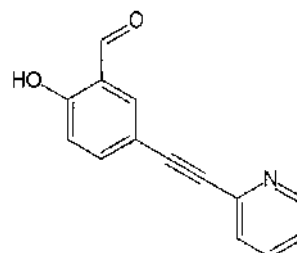
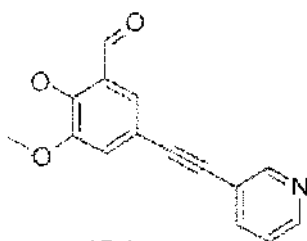
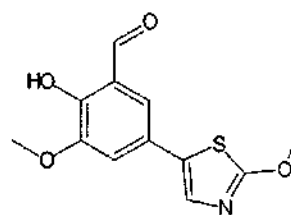
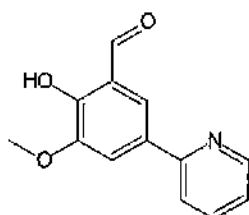
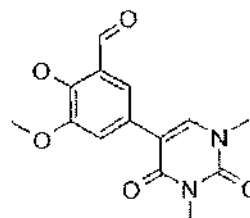
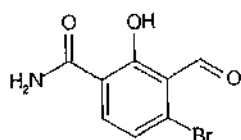
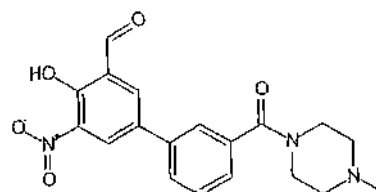
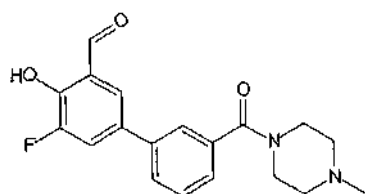
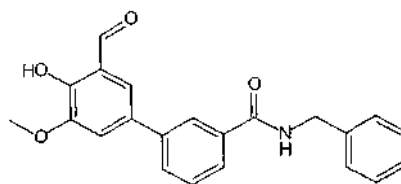
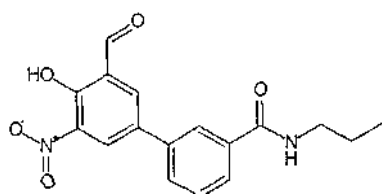
5



10





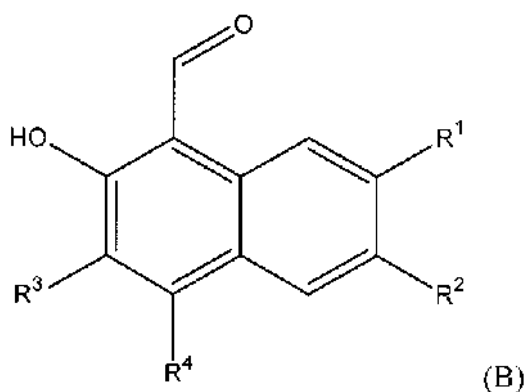


5

10

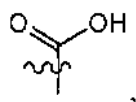
y

En la presente invención los compuestos se representan por la fórmula estructural (B), que pertenece al alcance de la fórmula (I):

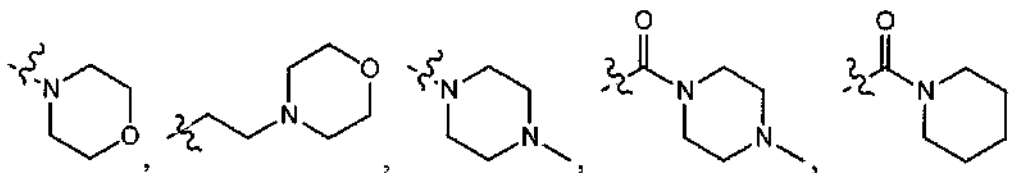
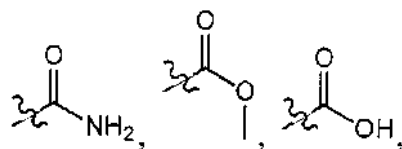


en la que:

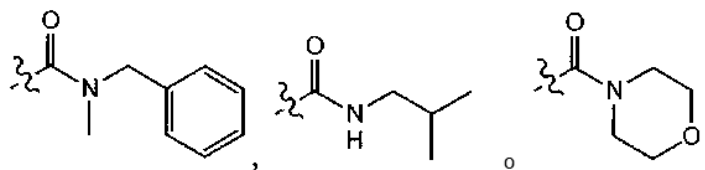
- 5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, fenilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente benzocondensado, en la que el fenilo o el heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente benzocondensado está opcionalmente sustituido con



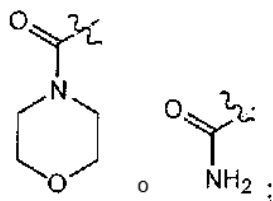
- 10 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OCH}_3$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$,



15

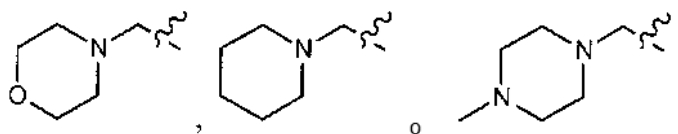


20 R^3 es hidrógeno, halógeno, $-\text{NO}_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado, hidroxil alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado,

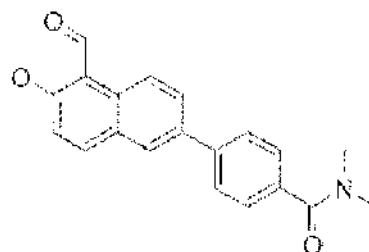
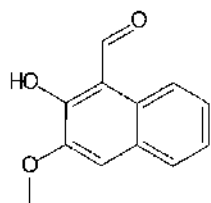


y

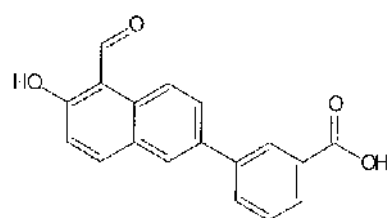
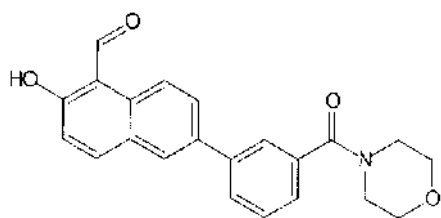
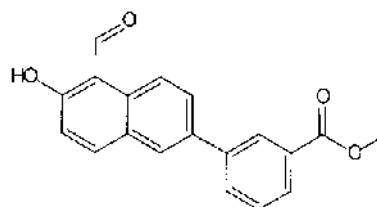
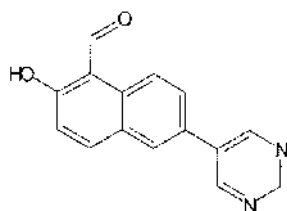
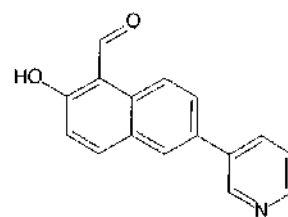
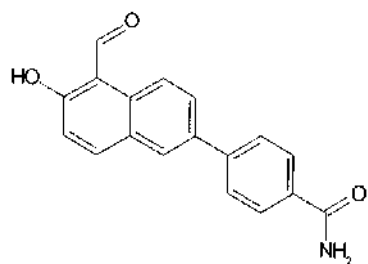
R⁴ es hidrógeno,



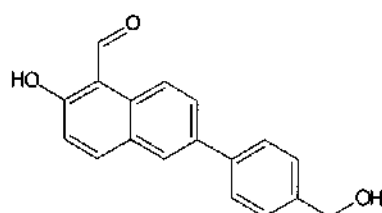
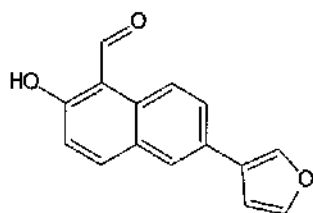
5 En algunas realizaciones de la presente invención los compuestos tienen una de las siguientes fórmulas estructurales:

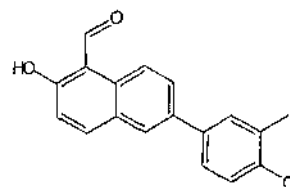
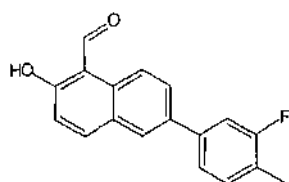
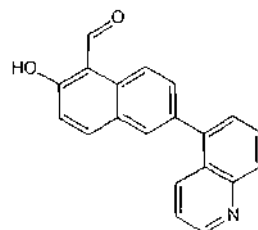
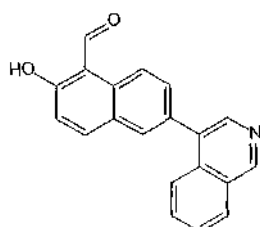
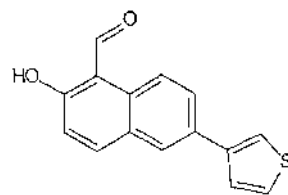
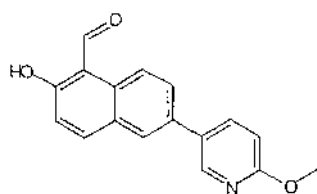


10

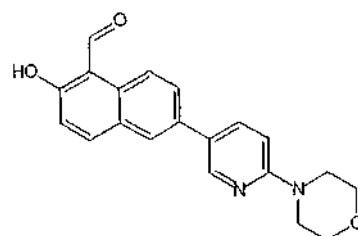
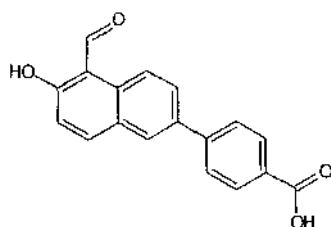
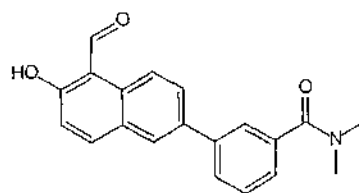
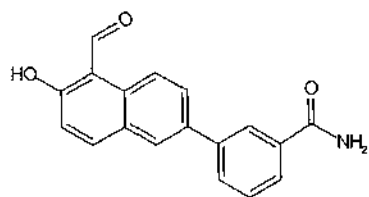
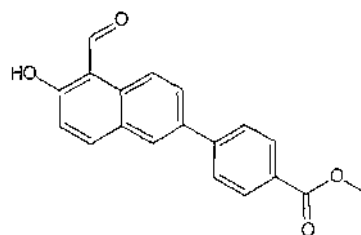
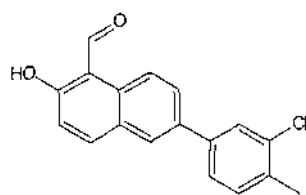


15

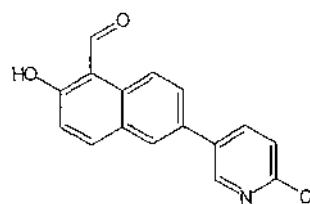
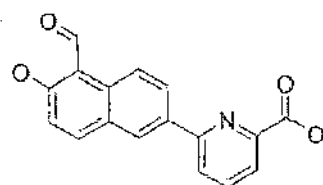


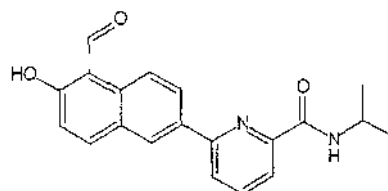
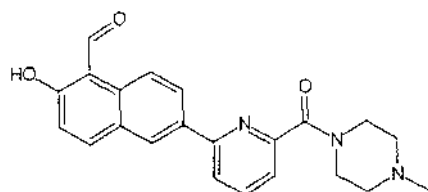
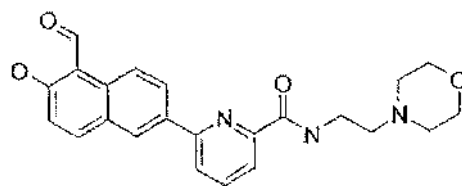
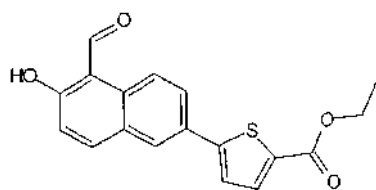


5

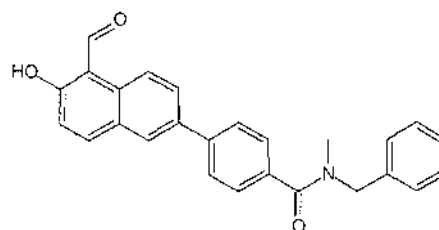
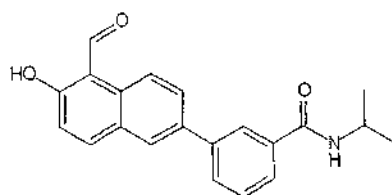
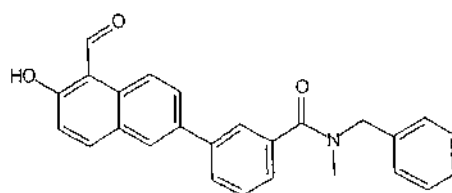
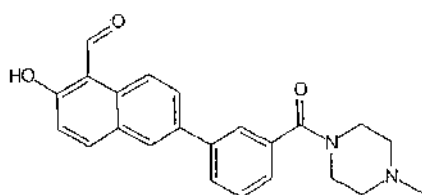
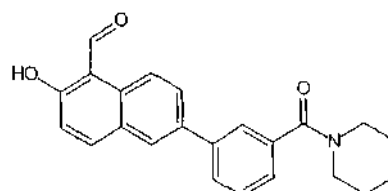
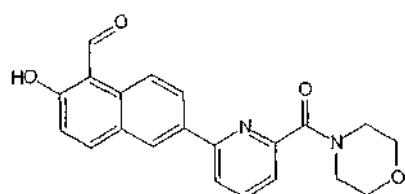


10

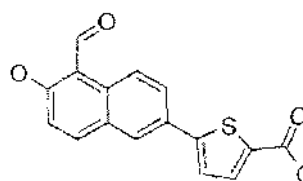
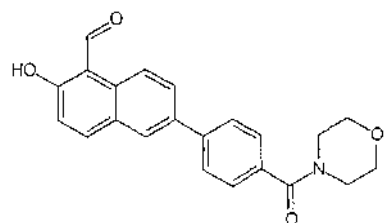


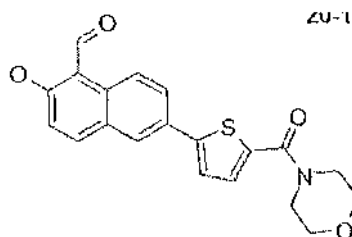


5

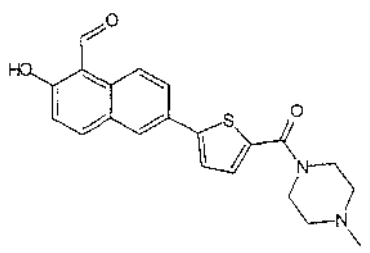


10



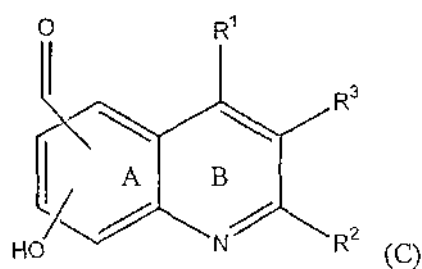


y



5

En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (C), que pertenece al alcance de la fórmula (I):

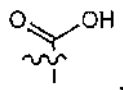


10

en la que:

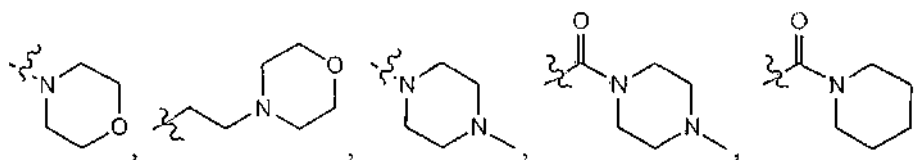
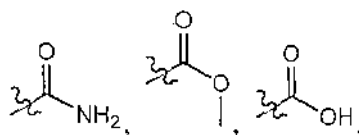
R¹ es hidrógeno, -CH₃ o -OH;

R² y R³ son independientemente hidrógeno, fenilo o un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado, en la que el fenilo o el heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado está opcionalmente sustituido con

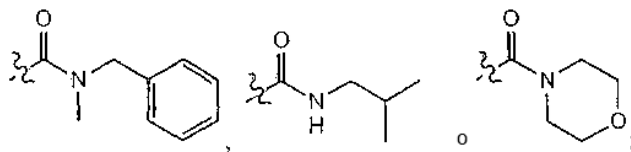


20

-CH₃OH, -CHO, -OCH₃, halógeno, -OH, -CH₃,

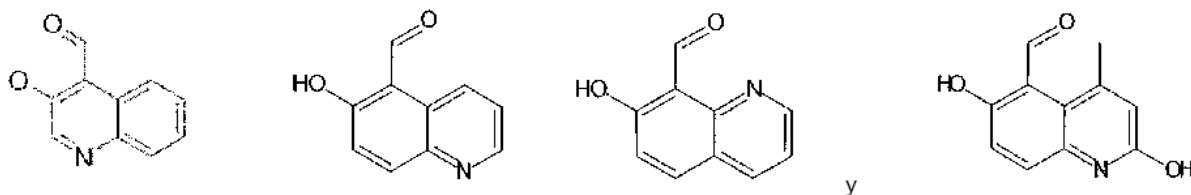


25



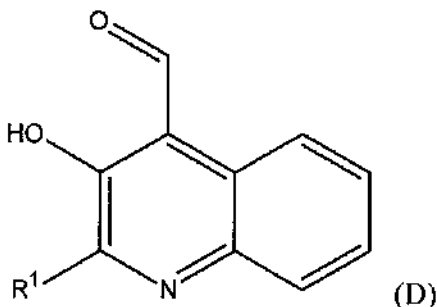
5 y el sustituyente hidroxilo del anillo A se sitúa en orto respecto al sustituyente aldehído.

En algunas realizaciones los compuestos representados por la fórmula estructural (C) tienen una de las siguientes estructuras:



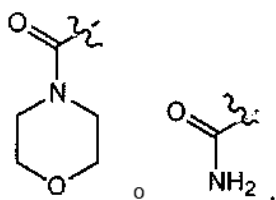
10

En algunas realizaciones los compuestos se representan por la fórmula estructural (D), que pertenece al alcance de la fórmula (I):



15

en la que R¹ es hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, hidroxil alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,



20

En un compuesto de fórmula estructural (D), R¹ es metilo.

Sales farmacéuticamente aceptables; estereoisómeros; tautómeros

25

Los compuestos inhibidores de la IRE-1α incluyen tanto la forma libre de los compuestos como las sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos de los compuestos inhibidores de la IRE-1α específicos descritos en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. La expresión "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables abarcadas no solo incluyen las sales descritas para los compuestos específicos desvelados en el presente documento, sino también todas las sales de farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos inhibidores de la IRE-1α de Fórmulas I-VII y A-D y de los profármacos de fórmulas E y F (a continuación).

30

35

La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuosos diluidos. Las formas

libres pueden diferir de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y de base son por lo demás farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α desvelados pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan ya sea por cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α incluyen las sales de los compuestos atóxicas convencionales formadas haciendo reaccionar un compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando un compuesto inhibidor de la IRE-1 α es ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, sales férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Son sales particulares las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, cafeína betaína, colina, N,N1-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, tripropilamina trimetilamina, trometamina y similares. La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe con mayor detalle por Berg *et al.*, "*Pharmaceutical Salts*", *J. Pharm. Sci.*, 1977: 66: 1-19.

Algunos compuestos o profármacos de IRE-1 α son potencialmente sales internas o zwitteriones, debido a que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado del compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría entonces compensarse internamente contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α o los profármacos de los mismos pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, estando incluidos en la presente invención todos los isómeros posibles y las mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos.

Un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o profármaco del mismo puede ser de una naturaleza de manera que sus átomos constituyentes son capaces de disponerse espacialmente de dos o más maneras, aunque tenga enlaces idénticos. Como consecuencia, este compuesto existe en forma de estereoisómeros. La isomería cis/trans es solo un tipo de estereoisomería. Si los estereoisómeros son imagen e imagen especular que no se pueden superponer, son enantiómeros que tienen quiralidad o enantiomorfismo ya que uno o más átomos de carbono asimétricos están presentes en la estructura que los forman. Los enantiómeros son ópticamente activos y por tanto distinguibles ya que rotan el plano de la luz polarizada en igual medida, pero en direcciones opuestas.

Si dos o más átomos de carbono asimétricos están presentes en un compuesto de IRE-1 α , existen dos posibles configuraciones en cada uno de estos átomos de carbono. Si están presentes dos átomos de carbono asimétricos, existen cuatro estereoisómeros posibles, por ejemplo. Además, estos cuatro estereoisómeros posibles pueden dividirse en seis posibles pares de estereoisómeros que son diferentes unos de otros. Para que un par de moléculas con más de un carbono asimétrico sean enantiómeros, deben tener diferentes configuraciones en cada carbono asimétrico. Aquellos pares que no se comportan como enantiómeros tienen una relación estereoquímica diferente, que se conoce como una relación diastereomérica. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se conocen como diastereoisómeros, o, más frecuentemente, diastereómeros.

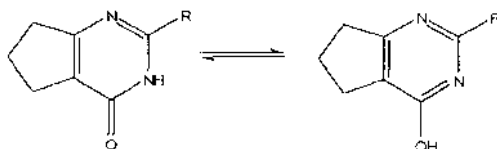
Todos estos aspectos bien conocidos de la estereoquímica de los compuestos de la invención se considera que son parte de la presente invención. La presente invención incluye, por tanto, compuestos inhibidores de la IRE-1 α que son estereoisómeros, y, si éstos son enantiómeros, los enantiómeros individuales, las mezclas racémicas de estos

enantiómeros y las mezclas artificiales, es decir, sintéticas, que comprenden proporciones de estos enantiómeros que son diferentes de las proporciones de estos enantiómeros observadas en una mezcla racémica. Si un compuesto inhibidor de la IRE-1 α tiene estereoisómeros que son diastereómeros, este compuesto incluye los diastereómeros individuales así como las mezclas de cualesquiera dos o más de estos diastereómeros en cualesquier proporciones deseadas.

Lo que sigue pretende servir de explicación: si existe un solo átomo de carbono asimétrico en un compuesto inhibidor de la IRE-1 α que da como resultado los enantiómeros (-)(R) y (+)(S) del mismo, éste es un compuesto inhibidor de la IRE-1 α que incluye todas las formas salinas, profármacos y metabolitos farmacéuticamente aceptables del mismo que son terapéuticamente activos y útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones que se describen adicionalmente en el presente documento. Si existe un compuesto inhibidor de la IRE-1 α en forma de enantiómeros (-)(R) y (+)(S), este compuesto también incluye el enantiómero (+)(S) solo o el enantiómero (-)(R) solo si toda, sustancialmente toda o una parte predominante de la actividad terapéutica reside en solamente uno de estos enantiómeros o los efectos secundarios no deseados residen en solamente uno de estos enantiómeros. Si esencialmente no existe ninguna diferencia entre las propiedades biológicas de los dos enantiómeros, este compuesto de la invención incluye, además, el enantiómero (+)(S) y el enantiómero (-)(R) juntos como una mezcla racémica o una mezcla no racémica en cualquier razón deseada de las correspondientes proporciones.

Los efectos biológicos y/o propiedades físicas y químicas específicos de un par o conjunto de enantiómeros de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α -si están presentes- pueden hacer que sea obvio usar estos enantiómeros en determinadas razones, por ejemplo para formar un producto terapéutico final. Lo que sigue pretende servir de ilustración: si existe un par de enantiómeros, los enantiómeros pueden usarse en razones tales como el 90 % de (R)-el 10 % de (S), el 80 % de (R)-el 20 % de (S), el 70 % de (R)-el 30 % de (S), el 60 % de (R)-el 40 % de (S), el 50 % de (R)-el 50 % de (S), el 40 % de (R)-el 60 % de (S), el 30 % de (R)-el 70 % de (S), el 20 % de (R)-el 80 % de (S) y el 10 % de (R)-el 90 % de (S). Después de la evaluación de las propiedades de los diversos enantiómeros de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α -si existen- la cantidad correspondiente de uno o más de estos enantiómeros que tienen ciertas propiedades deseadas que forman el producto terapéutico final se puede determinar de una manera sencilla.

Para los compuestos inhibidores de la IRE-1 α desvelados en el presente documento que pueden existir como tautómeros, ambas formas tautoméricas se incluyen en la invención, a pesar de que se represente solo una estructura tautomérica. Por ejemplo, un compuesto tal como el que se dibuja a continuación como el tautómero ceto incluye el tautómero enol, y viceversa, así como las mezclas de los mismos.



Se desvelan estereoisómeros, isómeros E/Z, enantiómeros, racematos, diastereómeros, hidratos y solvatos farmacéuticamente utilizables de los compuestos desvelados. Los "solvatos" son aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Son solvatos, por ejemplo, los monohidratos, dihidratos o alcoholatos.

Profármacos

Los profármacos desvelados en el presente documento se metabolizan a compuestos inhibidores de la IRE-1 α activos después de su administración. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de la IRE-1 α desvelados en el presente documento pueden modificarse, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se escinden rápidamente *in vivo* para liberar los compuestos inhibidores de la IRE-1 α activos.

Los derivados de los alcoholes aromáticos correspondientes pueden servir como profármacos para aldehídos aromáticos porque los alcoholes y los aldehídos son metabólicamente interconvertibles, de acuerdo con el siguiente esquema general:

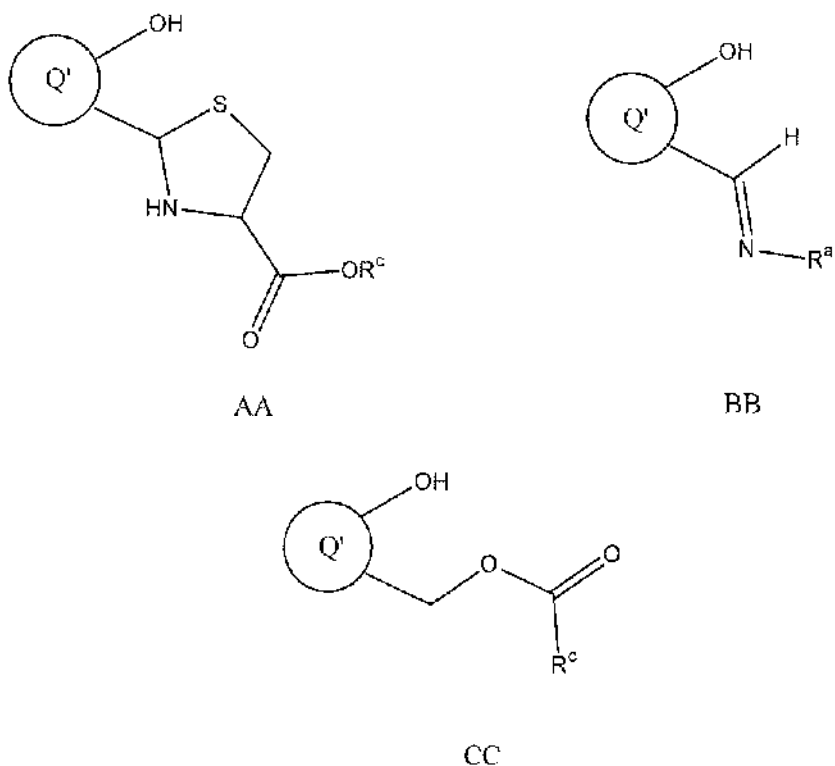


Schelina, 1972, *Xenobiotica*, 2, 227-36.

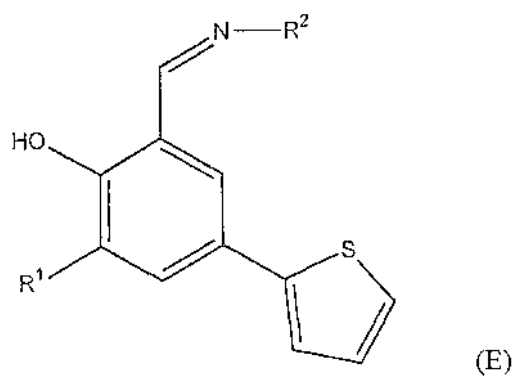
- 5 Se describen ejemplos de profármacos de aldehídos, cetonas, alcoholes y otros grupos funcionales en Wermuth *et al.*, 1996, *Designing Prodrugs y Bioprecursors I: Carrier Prodrugs*. En *The Practice of Medicinal Chemistry*, páginas 672-696; y en Wermuth, 1996, "Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties" en Wermuth, ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, páginas 756-776. Otros derivados de aldehído y derivados de alcohol generales que pueden realizar funciones de profármacos así como métodos para su
- 10 preparación se describen en Cheronis *et al.*, 1965, *Semimicro Qualitative Organic Analysis*, New York: Interscience, páginas, 465-518.

Los profármacos incluyen compuestos que tienen la fórmula estructural AA, BB o CC, a continuación, en las que Q' es idéntico en todos los aspectos a Q como se ha definido anteriormente, con la excepción de que el sustituyente aldehído de Q está presente en forma de profármaco como se muestra a continuación y R^a y R^c son como se han

15 definido anteriormente:

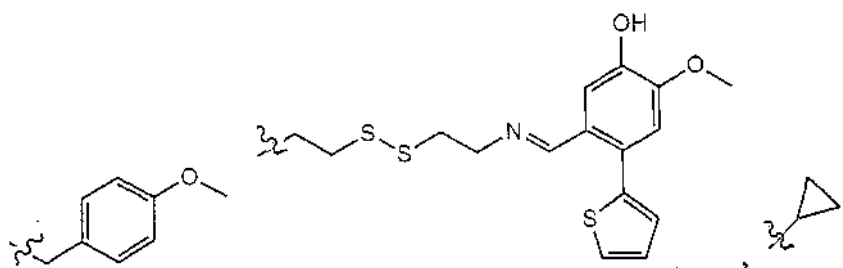


En algunas realizaciones, los profármacos de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α se representan por la fórmula estructural (E):

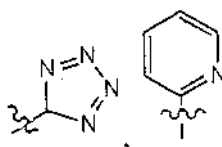


en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno o $-OCH_3$; y
 R^2 es

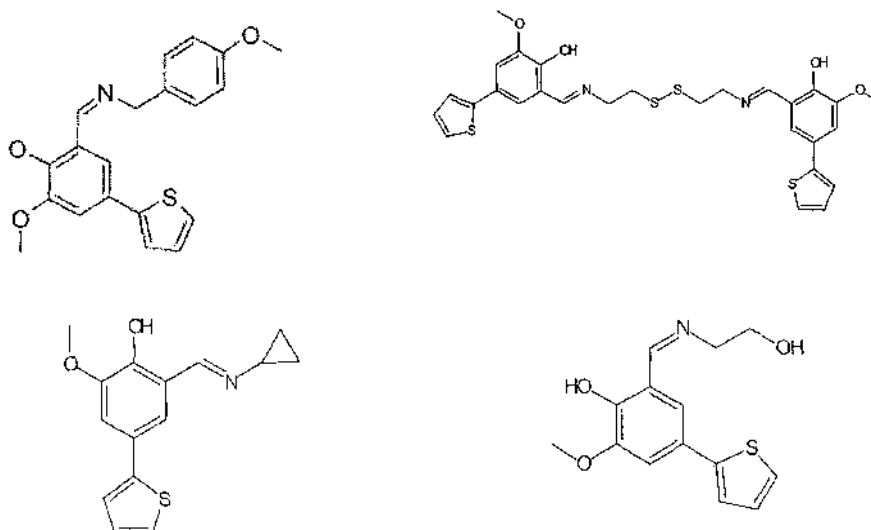


10

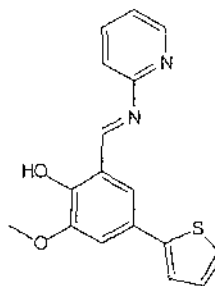
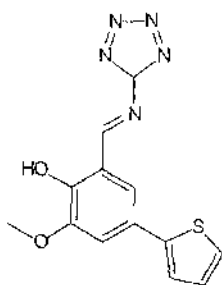


En algunas realizaciones los profármacos representados por la fórmula estructural (E) tienen una de las siguientes fórmulas estructurales:

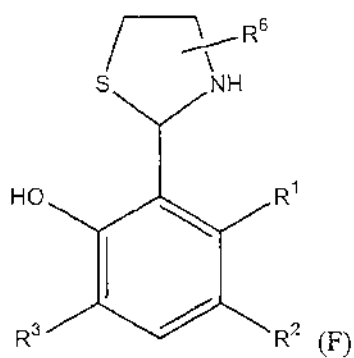
15



20 y



En algunas realizaciones los profármacos inhibidores de la IRE-1 α se representan por la fórmula estructural (F):



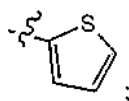
5

en la que:

R¹ es hidrógeno o Br;

10

R² es hidrógeno, Br o



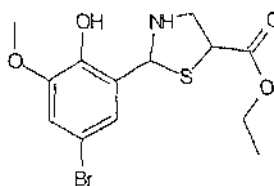
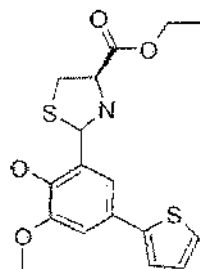
15

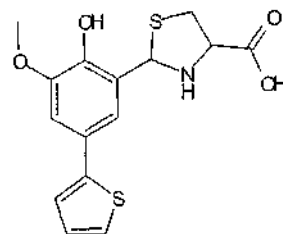
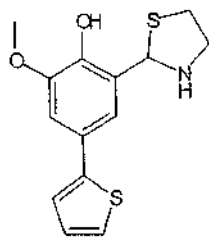
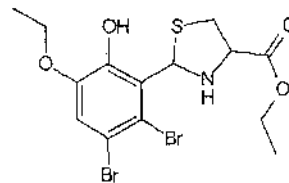
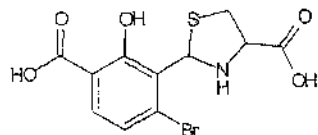
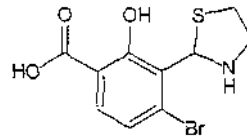
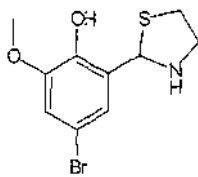
y

R³ es hidrógeno, -OCH₃, -COOH o -OCH₂CH₃.

20

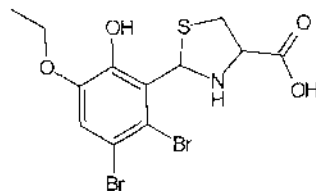
En algunas realizaciones los profármacos de IRE-1 α representados por la fórmula estructural (F) tienen una de la siguientes fórmulas estructurales:





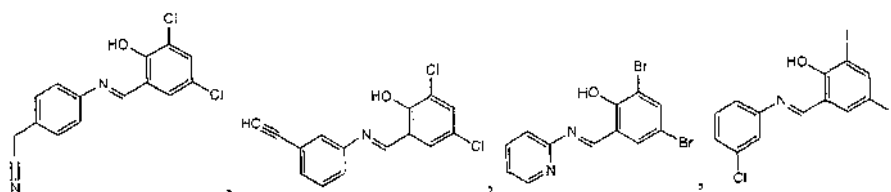
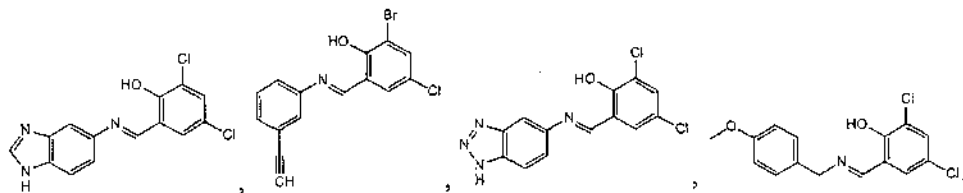
5

y

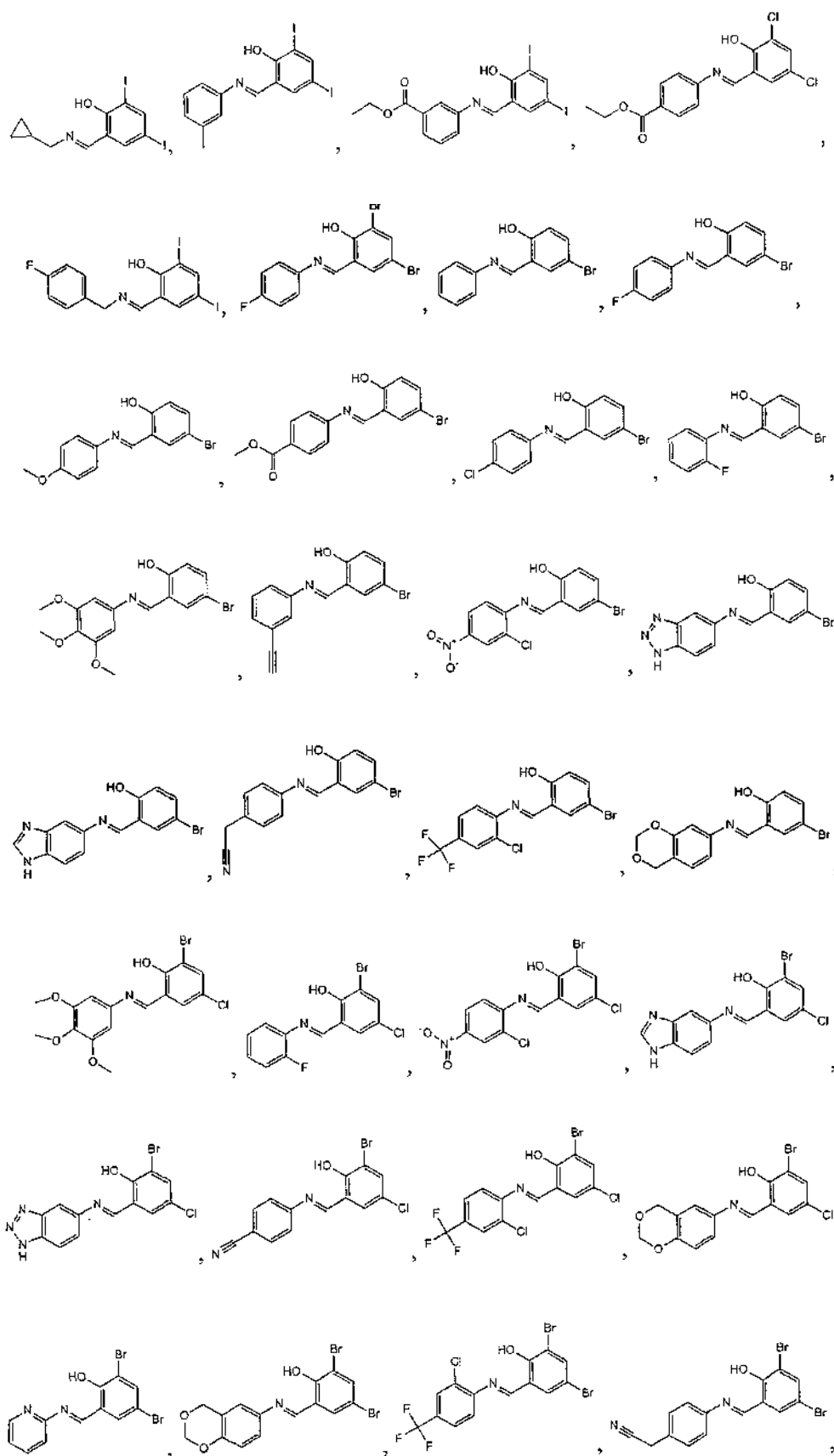


10

Otros ejemplos de profármacos inhibidores de la IRE-1 α incluyen:



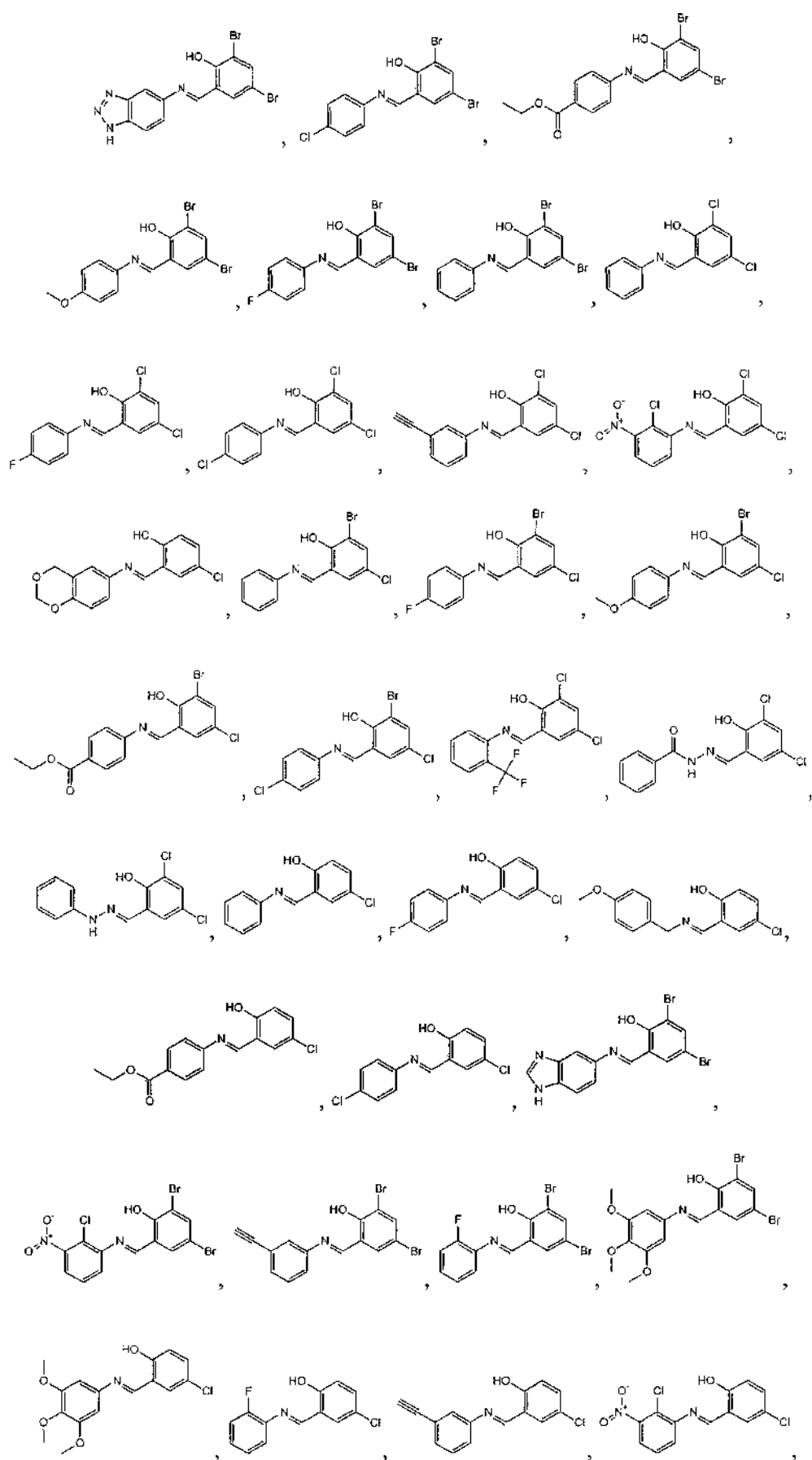
15

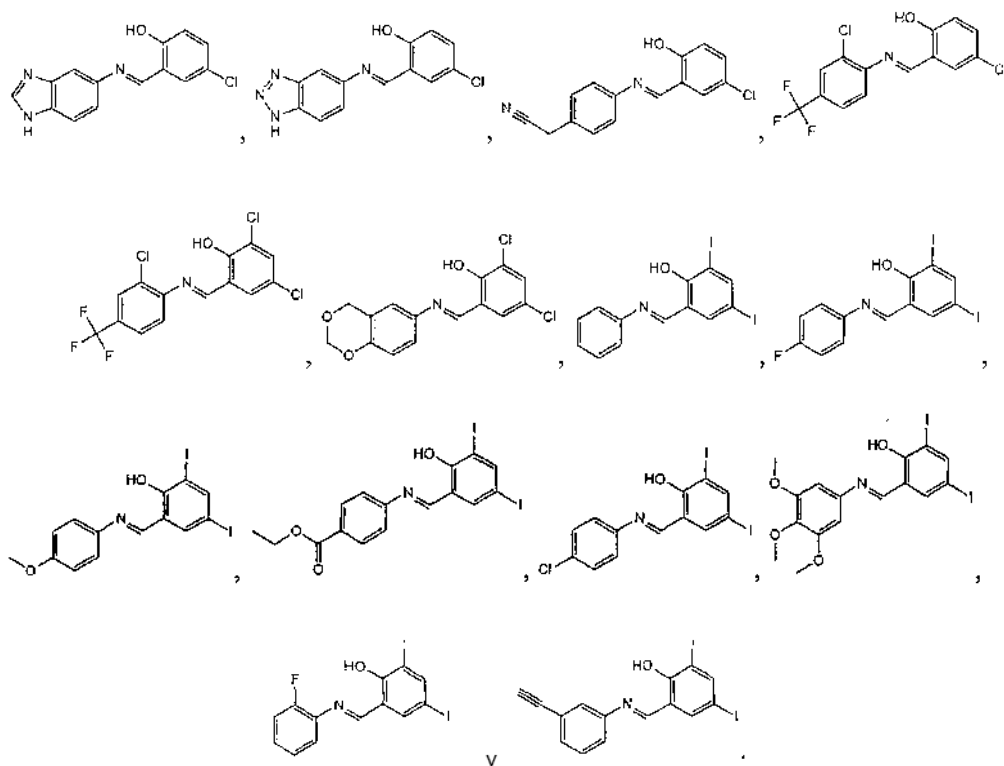


5

10

15





Métodos de preparación de compuestos y profármacos inhibidores de la IRE-1α

Algunos de los compuestos inhibidores de la IRE-1α para su uso en los métodos desvelados están disponibles en el mercado, por ejemplo en Fluorochem Ltd., Aurora Fine Chemicals, TCI America Organic Chemicals, AKos Consulting and Solutions o Maybridge. Otros y sus materiales de partida pueden prepararse mediante la modificación apropiada de los métodos conocidos en la técnica como se describe en la bibliografía, por ejemplo en obras convencionales tales como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Los métodos también pueden encontrarse mediante la búsqueda por ordenador en la base de datos MDL® CrossFire Beilstein, en la que el dominio de la reacción detalla la preparación de sustancias. Véanse también los Ejemplos específicos, a continuación.

Preparaciones farmacéuticas

Cualquiera de los compuestos y profármacos inhibidores de la IRE-1 α desvelados en el presente documento pueden formularse como productos farmacéuticos usando métodos bien conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas de la invención comprenden normalmente al menos un compuesto inhibidor de la IRE-1α o un profármaco del mismo mezclados con un vehículo, diluidos con un diluyente y/o cerrados o encapsulados por un vehículo ingerible en forma de una cápsula, sobre, oblea, papel u otro recipiente o por un recipiente desechable tal como una ampolla.

Un vehículo o diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de diluyentes o vehículos que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, propilenglicol, vaselina líquida, vaselina filante, caolín, celulosa microcristalina, silicato de calcio, sílice, polivinilpirrolidona, alcohol cetosteárico, almidón, goma arábica, fosfato de calcio, manteca de cacao, aceite de teobroma, aceite de cacahuete, alginatos, tragacanto, gelatina, metilcelulosa, monolaurato de sorbitán polioxietilenado, lactato de etilo, propilhidroxibenzoato, trioleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán y alcohol oleílico.

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, compresión o liofilización convencionales.

Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración por vía transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Si se desea, cualquiera de los compuestos inhibidores de la IRE-1α o los profármacos de los mismos desvelados en el presente documento

pueden proporcionarse en un vehículo apirógeno farmacéuticamente aceptable.

Para la administración oral, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo pueden combinarse con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables que le permitan al compuesto inhibidor de la IRE-1 α o profármaco del mismo formularse como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares. Pueden usarse cargas, tales como gelatina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol); preparaciones de celulosa (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio); y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Pueden proporcionarse núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas para su identificación.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, vaselina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral están preferentemente en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden entregarse en forma de pulverizaciones en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Si se desea, puede usarse una válvula para entregar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Pueden formularse compuestos inhibidores de la IRE-1 α o profármacos de los mismos para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo. De forma adicional, una suspensión de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo puede prepararse como una suspensión para inyección oleosa apropiada. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

De forma alternativa, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Los compuestos inhibidores de la IRE-1 α o los profármacos de los mismos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo pueden formularse también como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite

aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

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

Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de entrega que incluyen bombas osmóticas ALZET®, que están disponibles en Alza Corporation. Se describen dispositivos de entrega adecuados en la Patente de los EE.UU. N.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3,944,064 y 4.008.719.

Métodos terapéuticos

Pueden administrarse compuestos inhibidores de la IRE-1 α o profármacos de los mismos a un paciente, preferentemente un paciente humano, en preparaciones farmacéuticas como se han desvelado anteriormente, preferentemente con un vehículo apirógeno farmacéuticamente aceptable, a dosis eficaces para tratar o mejorar un síntoma de un trastorno asociado a la respuesta a las proteínas desplegadas.

Trastornos asociados con la UPR

Existe un delicado equilibrio entre la vida y la muerte de una célula, dependiendo de cómo la tensión de plegamiento de las proteínas es gestionada por la célula (proteostasis). Los desequilibrios en la proteostasis conducen a muchos trastornos metabólicos, oncológicos, neurodegenerativos, inflamatorios, cardiovasculares y enfermedades infecciosas (Balch *et al.*, *Science* 319, 916, 2008). La UPR se refiere específicamente a la proteostasis del retículo endoplasmático donde todas las proteínas secretadas y de membrana se traducen, se pliegan y se procesan para la entrega a su sitio de acción individual. Por tanto, la activación de la UPR potencia el plegamiento de proteínas en el RE permitiendo que la célula sobreviva. Si la tensión de plegamiento de proteínas no se gestiona en el RE, las células iniciarán la apoptosis.

La tensión de plegamiento de proteínas puede ser una característica natural del tipo de célula, por ejemplo, las células del islote β secretoras de insulina o las células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En ambos casos, la célula ha ajustado la maquinaria para lidiar con la tensión mediante la activación de la UPR. Dependiendo del tipo de enfermedad, puede ser terapéuticamente beneficioso inducir o inhibir la UPR. Por ejemplo, en la diabetes de tipo II o la enfermedad de Alzheimer, puede ser terapéuticamente beneficioso activar la UPR de tal manera que las células del islote β sobrevivan a la tensión por sobreproducción de insulina o las neuronas sobrevivan a los efectos apoptóticos debidos a los agregados desplegadas de proteína β -amiloide. Pueden modularse terapéuticamente enfermedades tales como el cáncer, la inflamación y la infección viral mediante la inhibición de la UPR. En este tipo de afecciones, la supervivencia celular debida a la corrupción de la UPR puede verse afectada. El plegamiento de proteínas en el RE se ve afectado negativamente por dichas afecciones en el microambiente tumoral como la hipoxia, la carencia de glucosa, la privación de aminoácidos, la acidosis y las proteínas mutantes mal plegadas y oncogénicas. De forma adicional, la quimio-, la bio- y la radioterapia pueden conducir a tensión de plegamiento de las proteínas. Puede ser posible inducir la apoptosis en estas afecciones mediante la inhibición de los efectos antiapoptóticos de la UPR. El mieloma derivado de células plasmáticas neoplásicas secretoras de anticuerpos proporciona un ejemplo de una afección en la que se puede aplicar este enfoque.

Por último, los virus envueltos deben usar y corromper este sistema para asegurar la producción de la progenie a partir de células infectadas. Los virus con frecuencia producen grandes cantidades de glicoproteínas de membrana viral, que se pliegan y se modifican en el RE. Por tanto, la activación de la UPR por el virus para este fin como mecanismo de supervivencia es totalmente concebible. Por tanto es lógico que la inhibición de la UPR durante la infección viral puede afectar el desenlace de la enfermedad de una manera beneficiosa.

Sólo las células secretoras especializadas y las células enfermas activan la UPR para su propio beneficio. La mayoría de las células no están bajo dicha tensión de plegamiento de las proteínas y, por tanto, no se verían afectados por un inhibidor de la UPR. De este modo, "los trastornos asociados a la UPR", como se usa en el presente documento significa afecciones para las cuales patogénesis puede verse afectada ventajosamente por la inhibición de la UPR. En diversas realizaciones de la invención, dicha inhibición de la UPR se realiza a través de la inhibición de la IRE-1 α .

En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de la IRE-1 α o los profármacos de los mismos son útiles para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad autoinmune de células B, ciertos cánceres, e infecciones por virus envueltos que usan el retículo endoplasmático como una fábrica viral para la expresión de proteínas de superficie viral y espículas para la gemación y la infección. Los inhibidores de la IRE-1 α y los profármacos de los mismos pueden usarse como agentes únicos o en terapias de combinación, como se describe a continuación.

Las enfermedades autoinmunes de células B que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Addison, el síndrome antifosfolípido, la anemia aplásica, las anemias hemolíticas autoinmunes, la hepatitis autoinmune, la hipofisitis autoinmune, los trastornos linfoproliferativos autoinmunes, la miocarditis autoinmune, el síndrome de Churg-Strauss, la epidermólisis ampollosa adquirida, la arteritis de células gigantes, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barré. La tiroiditis de Hashimoto, la púrpura trombocitopénica idiopática, la nefropatía por IgA, la miastenia gravis, el pénfigo foliáceo, el pénfigo vulgar, la poliarteritis nodosa, la polimiositis/dermatomiositis, la artritis reumatoide, la esclerodermia, el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso sistémico, la arteritis de Takayasu y la granulomatosis de Wegener.

Los cánceres que pueden tratarse incluyen tumores sólidos, tales como tumores de mama, hueso, próstata, pulmón, glándula suprarrenal (por ejemplo, tumores corticosuprarrenales), conducto biliar, vejiga, bronquios, tejido nervioso (incluyendo tumores neuronales y gliales), vesícula biliar, estómago, glándula salival, esófago, intestino delgado, cuello uterino, colon, recto, hígado, ovario, páncreas, adenomas pituitarios y adenomas secretores. Los métodos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de tumores sólidos resistentes a los fármacos o la radiación.

Los cánceres hemáticos (por ejemplo, linfomas y leucemias) también pueden tratarse incluyendo, pero no limitados a, el mieloma múltiple, el linfoma de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de linfocitos T cutáneos tales como el síndrome de Sezary y la micosis fungoide, el linfoma difuso de células grandes, el linfoma de linfocitos T asociado a VLTH-1, el linfoma de linfocitos T periférico nodal, el linfoma de linfocitos T periférico extranodal, el linfoma del sistema nervioso central y el linfoma relacionado con el SIDA). Las leucemias incluyen los tipos agudos y crónicos de la leucemia tanto linfocítica como mielógena (por ejemplo, la leucemia aguda linfocítica o linfoblástica, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia prolinfocítica de linfocitos T, la leucemia de linfocitos T de adulto y la leucemia de células pilosas). También puede tratarse la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el precursor del mieloma.

Las infecciones víricas que pueden tratarse incluyen las infecciones por virus envueltos que utilizan la vía de la respuesta a las proteínas desplegadas cuando se replican y forman la progenie infecciosa (por ejemplo, el sarampión, el virus de la viruela, el Ébola, etc.). Las infecciones también incluyen las del virus de Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), los flavivirus (por ejemplo, el Virus de la Encefalitis Japonesa y el Virus del Nilo Occidental) y el virus de la Hepatitis C (VHC).

Terapias de combinación

Diversos tipos de tensión fisiológica inducen la respuesta a las proteínas desplegadas, incluyendo, pero no limitados a, la hipoxia, la carencia de nutrientes, la acidosis y el daño genético que da como resultado proteínas mal plegadas mutantes o sobre-expresadas (estrés oncogénico). Una o más de estas afecciones se manifiestan en las células cancerosas, que pueden en parte estar mediadas por el microambiente del tumor. Es probable que la rama citoprotectora de la respuesta a las proteínas desplegadas (UPR) desempeñe un papel antiapoptótico en la supervivencia tumoral. Además, los tratamientos con fármacos bio- y quimioterápicos y con radiación pueden afectar adicionalmente al plegamiento de las proteínas y al ciclo de degradación en el RE induciendo de este modo la UPR como un mecanismo de resistencia protector. Los pacientes sucumben al cáncer ya sea porque el tumor es resistente a las terapias convencionales o vuelve a una forma resistente después de una respuesta inicial al tratamiento y, por tanto, se necesitan nuevos tratamientos y combinaciones de tratamientos.

Los inhibidores de la angiogénesis bloquean el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso que potenciaría los efectos de tensión del microambiente del tumor. Un enfoque prometedor para reducir adicionalmente la carga tumoral sería administrar agentes anti-angiogénesis en combinación con inhibidores de IRE-1 α /XBP-1 para obtener un efecto similar al demostrado por la atenuación génica de ARNi de GRP78, la chaperona principal del RE y diana de XBP-1 (Dong *et al.*, *Cancer Res.* Julio de 2007 15; 67 (14): 6700-7). Además, la IRE-1 α en sí misma regula la angiogénesis influyendo en la expresión del FCEV.

Se cree que los inhibidores del proteosoma y los inhibidores de Hsp90 actúan en parte mediante el bloqueo de la degradación y el plegamiento de proteínas, respectivamente, induciendo la apoptosis (Davenport *et al.*, *Blood* octubre de 2007 1; 110 (7): 2641-9). Aunque está claro que los inhibidores de Hsp90 inducen el corte y empalme de XBP-1 y la activación de la UPR, no está tan claro que los inhibidores del proteosoma activen la IRE-1 α . La bibliografía científica actual sugiere que la IRE-1 α no se activa, o solo mínimamente, por los inhibidores del proteosoma tales como bortezomib o MG-132 (Davenport *et al.*, *Blood* octubre de 2007 1; 110 (7): 2641-9). Sin embargo, los datos que se muestran en la **FIG. 6** demuestran la activación de esta vía en células RPMI8226 resistentes a bortezomib.

La interferencia con la UPR puede sensibilizar las células cancerosas a diversos agentes quimioterápicos que elevan la tensión celular y de este modo, los inhibidores de la IRE/XBP-1 pueden convertirse en terapias importantes junto con las normas asistenciales actuales y futuras en el cáncer.

Aunque el nivel de activación de la IRE-1 α en tumores sólidos actualmente no se conoce, claramente, la inducción de la UPR en biopsias de pacientes de tumores resistentes a fármacos se evidencia por la inducción de GRP78 (Moenner *et al.*, *Cancer Res.* noviembre de 2007 15; 67 (22): 10631-4; Lee, *Cancer Res.* abril de 2007 15; 67 (8): 3496-9.)

La inhibición del corte y empalme de XBP-1 puede tener un efecto mayor al anticipado ya que la forma sin corte y empalme de XBP-1 puede actuar como un dominante negativo de la actividad transcripcional de XBP-1 y ATF-6. Los inhibidores adicionales que bloquean la actividad ARNasa, pero no la actividad cinasa de la IRE-1 α pueden tener el beneficio añadido de señalar a través de la vía de JNK, una señal que puede tener consecuencias proapoptóticas.

En algunas realizaciones un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo se administra en combinación con un agente terapéutico que induce o regula positivamente la expresión de la IRE-1 α (por ejemplo, inhibidores de Hsp90 y/o HDAC, de los cuales los dos inducen la activación de la IRE-1 α y el corte y empalme de XBP-1) o un agente terapéutico que es menos eficaz cuando se expresa la IRE-1 α (por ejemplo, 17-AAG (TANESPIMYCIN® y ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA)).

En algunas realizaciones un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo se administran en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer, por ejemplo la radioterapia o un agente terapéutico contra el cáncer (por ejemplo, un agente quimioterápico o un agente bioterápico) como se describe a continuación. El agente terapéutico contra el cáncer puede administrarse por separado o junto con el compuesto inhibidor de la IRE-1 α . El agente terapéutico contra el cáncer puede administrarse esencialmente al mismo tiempo que el compuesto inhibidor de la IRE-1 α o puede administrarse antes o después que el compuesto inhibidor de la IRE-1 α .

Los agentes terapéuticos contra el cáncer que pueden usarse de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, agentes de las siguientes categorías (que puede superponerse):

a. inhibidores del proteosoma, tales como bortezomib (ácido [(1R)-3-metil-1-[(2S)-3-fenil-2-oxo-1-[(pirazinilcarbonil)amino]propil]amino]butil]bórico; MG-341; VELCADE®), MG-132 (N-[(fenilmetoxi)carbonil]-L-leucil-N-[(1S)-1-formil-3-metilbutil]-L-leucinamida);

b. antimetabolitos, tales como:

i. análogos de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina);

ii. análogos de purina,

iii. antagonistas de folato e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina [cladribina]);

iv. análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato);

c. agentes antimitóticos, incluyendo:

i. productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina),

ii. agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfán, nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC);

d. alteradores de microtúbulos tales como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epitolonas y navelbina, y epidipodofilotoxinas (por ejemplo, tenipósido);

e. Agentes que dañan el ADN, tales como actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, Citoxán, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminóxalipatino, ifosfamida, melfalán, mecloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, tenipósido, trietiléniofosforamida y etopósido (VP 16);

f. antibióticos, tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina;

g. enzimas, tales como L-asparaginasa;

h. agentes antiplaquetarios,

- i. complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida;
- 5 j. hormonas, análogos de hormonas (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida);
- k. inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, letrozol, anastrozol);
- l. anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina);
- 10 m. agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, inhibidores de la COX-2, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab;
- n. agentes antimigratorios;
- 15 o. agentes antiseoretos (por ejemplo, breveldina); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo);
- p. compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (FCE));
- 20 q. bloqueantes del receptor de angiotensina;
- r. donadores de óxido nítrico;
- 25 s. oligonucleótidos antisentido;
- t. anticuerpos (por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN®), AVASTIN®, ERBITUX®);
- 30 u. inhibidores del ciclo celular e inductores de la diferenciación (por ejemplo, tretinoína);
- v. inhibidores (por ejemplo, everolimus, sirolimus) de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos);
- 35 w. inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, tenipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán);
- x. corticoesteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidro cortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona);
- 40 y. inhibidores de cinasas de transducción de señales del factor de crecimiento;
- z. inductores de la disfunción mitocondrial;
- 45 aa. activadores de caspasas; y
- bb. alteradores de la cromatina.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico contra el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en

- 50 alemtuzumab, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, CeaVac, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, daunorubicina, Dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, edrecolomab, epirubicina, epratuzumab, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina,
- 55 fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, gemtuzumab, genisteína, goserelina, huJ591, hidroxiurea, ibritumomab, idarrubicina, ifosfamida, IGN-101, imatinib, interferón, irinotecán, irinotecán, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lintuzumab, lomustina, MDX-210, mecloretamina, medroxi progesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitumomab, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, pertuzumab, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida,
- 60 tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Vías de administración

Las preparaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden administrarse local o sistémicamente. Las vías adecuadas de administración incluyen las vías oral, pulmonar, rectal, transmucosa, intestinal, parenteral (incluyendo las vías intramuscular, subcutánea, intramedular), intranodal, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, transdérmica, tópica y vaginal. Como se ha descrito en más detalle anteriormente, las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, supositorios, soluciones, cápsulas, cremas, parches, minibombas y similares. También pueden usarse sistemas de liberación dirigida (por ejemplo, un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de la diana).

Dosificación

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento comprende al menos un principio activo (un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo) en una dosis terapéuticamente eficaz. Una "dosis terapéuticamente eficaz" es la cantidad de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α o un profármaco del mismo que, cuando se administra a un paciente durante un período de tratamiento, da como resultado una mejora medible en una característica de la enfermedad que se trata (por ejemplo, valores de laboratorio mejorados, el desarrollo retardado de un síntoma, la gravedad reducida de un síntoma o niveles mejorados de un marcador biológico adecuado).

La determinación de las dosis terapéuticamente eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Una dosis terapéuticamente eficaz inicialmente puede estimarse a partir de ensayos enzimáticos *in vitro*, ensayos en cultivo celular y/o modelos animales. Por ejemplo, una dosis puede formularse en un modelo animal para conseguir un intervalo de concentración circulante al menos tan concentrado como la CI_{50} como se determina en un ensayo enzimático *in vitro* o en un cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición de la actividad de la IRE-1 α de la mitad del máximo). Dicha información puede usarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Véase el documento guía de la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU.) "Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (HFA-305), que proporciona una ecuación para su uso en el cálculo de una dosis equivalente humana (DEH) sobre la base de estudios *in vivo* en animales.

Son conocidos en la técnica modelos animales adecuados para las enfermedades pertinentes. Véase, por ejemplo, *Lupus*. Octubre de 1996; 5 (5): 451-5 (síndrome antifosfolípido); *Blood*. Julio de 1974; 44 (1): 49-56 (anemia aplásica); *Autoimmunity*. 2001; 33 (4): 265-74 (Hipofisitis autoinmune); *Methods*. Enero de 2007; 41 (1): 118-22 (miocarditis autoinmune); *Clin Exp Rheumatol*. Noviembre-diciembre de 2003; 21 (6 Supl 32): S55-63 (síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener); *J Clin Invest*. Abril de 2005; 115 (4): 870-8 (epidermolisis bullosa adquirida); *Circulation*. Junio de 2005 14; 111 (23): 3135-40. *Epub* junio de 2005 6 (arteritis de células gigantes, arteritis de Takay-USU); *Int J Immunopathol Pharmacol*. Octubre-diciembre de 2005; 18 (4): 701-8 (nefropatía por IgA); *Vet Rec*. mayo de 1984; 12; 114 (19): 479 (pénfigo foliáceo); *J. Neuroimmunol*. 98, 130-35, 1999 (polimiositis); *Am. J. Pathol*. 120, 323-25, 1985 (dermatomiositis); *Cell. Mol. Immunol*. 2, 461-65, 2005 (miastenia grave); *Arthritis Rheum*. 50, 3250-59, 2004 (lupus eritematoso); *Clin. Exp. Immunol*. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Grave); *J. Clin. Invest*. 116, 961-973, 2006 (artritis reumatoide); *Exp Mol Pathol*. 77, 161-67, 2004 (tiroiditis de Hashimoto); *Rheumatol*. 32, 1071-1075, 2005 (síndrome de Sjogren); *Brain Pathol*. 12, 420-29, 2002 (síndrome de Guillain-Barré); *Vet. Pathol*. 32, 337-45, 1995 (poliarteritis nodosa); *Immunol. Invest*. 3, 47-61, 2006 (pénfigo vulgar); *Arch. Dermatol. Res*. 297, 333-44, 2006 (esclerodermia); *J. Exp. Med*. 191, 899-906, 2000 (síndrome de Goodpasture); *Clin. Exp. Immunol*. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Grave); *J. Clin. Invest*. 91, 1507-1515, 1993 (nefropatía membranosa); *J. Immunol*. 169, 4889-96, 2002 (hepatitis autoinmune); *Surgery* 128, 999-1006, 2000 (enfermedad de Addison); *Eur. J. Immunol*. 32, 1147-1156, 2002 (anemia hemolítica autoinmune); y *Haematologica* 88, 679-87, 2003 (púrpura trombocitopénica autoinmune).

La DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares y/o animales de experimentación. Los datos obtenidos de ensayos en cultivo celular o estudios en animales pueden usarse para determinar las dosis iniciales en seres humanos. Como se sabe en la técnica, la dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación y la vía de administración utilizada.

Las dosificaciones habituales para la administración sistémica a un paciente humano varía de 1 μ g/kg a 100 mg/kg (por ejemplo, 1-10 μ g/kg, 20-80 μ g/kg, 5-50 μ g/kg, 75-150 μ g/kg, 100-500 μ g/kg, 250-750 μ g/kg, 500-1000 μ g/kg, 1-10 mg/kg, 5-50 mg/kg, 25-75 mg/kg, 50-100 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg o 50 mg/kg). En algunas realizaciones, la pauta de tratamiento puede requerir que una concentración plasmática de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α se mantenga durante un período de tiempo (por ejemplo, varios días o una semana) y después se deje caer mediante el cese de la administración durante un período de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 semanas). La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trata, del peso del sujeto, de la gravedad del trastorno, de la forma de administración y del juicio del médico prescriptor.

La divulgación anterior describe en general la presente invención. Puede obtenerse una comprensión más completa mediante la referencia a los siguientes ejemplos específicos, que se proporcionan con fines de ilustración solamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Los ejemplos que no pertenecen a las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia.

EJEMPLO 1

Ensayo de la IRE-1α

Se obtuvo una proteína de fusión que comprendía glutatión S transferasa (GST) y IRE-1α humana (GST-IRE-1α) a partir de 500 ml de cultivo de células de insecto infectadas con baculovirus y se usó para medir la actividad de la IRE-1α *in vitro*.

Se añadieron cinco µl de una mezcla de reacción que comprendía tampón de reacción IX (el tampón de reacción 5X es Hepes 100 mM pH 7,5, KOAc 250 mM, MgCl₂ 2,5 mM), DTT 3 mM y agua polietilenglicol al 0,4 % a cada pocillo de placas de 384 pocillos. Se añadieron veinticinco nanolitros de una solución de compuesto de ensayo 1 mM a los pocillos de ensayo. Se añadieron tres µl de una preparación de IRE-1α 128 ng/ml a cada pocillo de ensayo y a pocillos de control positivo (concentración final de 5,82 ng/pocillo). Los pocillos de control negativo contenían solamente mezcla de reacción y compuesto de ensayo.

Después de girar las placas a 1200 rpm durante 30 segundos, se añadieron 3 µl de un sustrato de tallo-lazo de ARNm de mini-XBP-1 humano de IRE-1α 5'-CAGUCCGCAGCACUG-3' (SEQ ID NO: 1), marcado con el colorante fluorescente Cy5 en el extremo 5' y Black Hole Quencher 2 (BH2) en el extremo 3', a cada pocillo de una placa de control. Las placas se centrifugaron de nuevo a 1200 rpm durante 30 segundos. Las concentraciones finales para el ensayo fueron: sustrato de IRE-1α 63 nM, proteína IRE-1α 5,82 ng, y compuesto de ensayo 2,5 µM.

Las placas se cubrieron con tapas y se incubaron durante una hora a 30 °C. Después, las placas se transfirieron a un lector de microplacas ACQUEST™. Los datos se analizaron usando el software de análisis de datos, y se calculó el porcentaje de actividad de la IRE-1α.

EJEMPLO 2

Identificación de los compuestos inhibidores de la IRE-1α

Se exploraron compuestos de la biblioteca Maybridge (Fisher) usando el ensayo descrito en el Ejemplo 1. Se seleccionaron aproximadamente 60 compuestos como activos confirmados y se purificaron de nuevo. Estos compuestos eran aril iminas o el aducto de la base de Schiff de los análogos de 2-hidroxi benzaldehído. No hubo IAS observable con respecto al grupo R. Tras la purificación por HPLC, sin embargo, se observó que los compuestos se rompían en sus componentes constituyentes: derivados de 2-hidroxi benzaldehído y una amina primaria unida a un grupo R, lo que sugirió que el derivado de aldehído puede ser el componente activo del compuesto.

Después, se ensayaron tres 2-hidroxi benzaldehídos purificados que tenían halógenos en las posiciones 3 y 5 (ya sea Cl, Br o I) en el ensayo de la IRE-1 α. Los tres eran activos. El más potente era el 3,5 yodo 2-hidroxi benzaldehído (Cl₅₀ de 0,35 µM), seguido de 3,5 bromo 2-hidroxi benzaldehído (Cl₅₀ de 0,46 µM) y el último era 3,5 cloro 2-hidroxi benzaldehído (1,05 µM).

Después se compraron aproximadamente 20 derivados de benzaldehído y se ensayaron en el ensayo de la IRE-1α. Los resultados de este ensayo indicaron que los compuestos requerían el grupo hidroxilo en la posición orto con respecto al grupo aldehído pero también requerían grupos aceptores de electrones hidrofóbicos en las posiciones 3, 5 o 6 del anillo de benceno. Las posiciones 3 y 5 pueden ser un halógeno o un grupo metoxi o etoxi. Un grupo nitro es activo en la posición 3 o 5 pero no en ambas. Los compuestos más potentes fueron las o-vainillinas con un sustituyente bromo en la posición 5 o 6. Sin el deseo de limitarse por la siguiente explicación, el hidrógeno del hidroxilo en orto participa probablemente en la unión del hidrógeno con el oxígeno del aldehído que estabiliza la conformación.

EJEMPLO 4

Inhibición en células aisladas de la endoribonucleasa específica de XBP-1 de la IRE-1α, por 6-bromo o-vainillina

Los ensayos en células aisladas de corte y empalme de ARNm de XBP-1 iniciales confirmaron la inhibición de la IRE-1α con varias 5-bromo y 6 bromo o-vainillinas potentes. Se incubaron células HEK293 con el compuesto, ya sea durante una noche o durante 2 horas antes de la activación de la IRE-1α con el reactivo inductor de la UPR, taspargina. El corte y empalme de XBP-1 mediado por la IRE-1α se midió mediante RT-PCR utilizando cebadores específicos XBP-1 que flanqueaban el intrón de 26 pb suprimido por la IRE-1α. Los resultados se muestran en la FIG. 1. Se puede observar que a las concentraciones más altas, hay relativamente más cantidad del XBP-1 sin corte

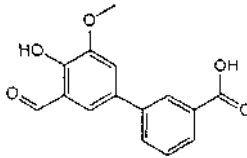
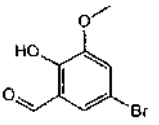
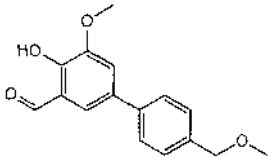
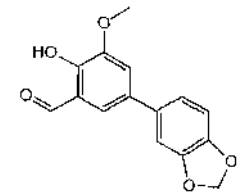
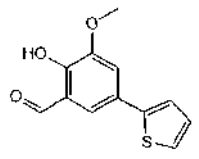
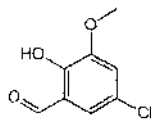
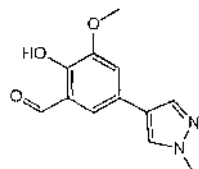
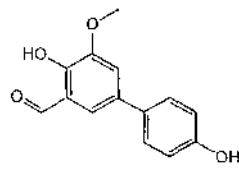
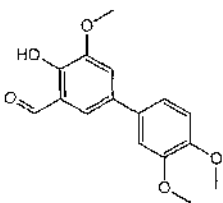
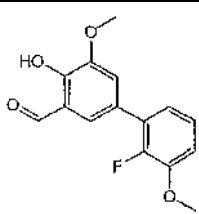
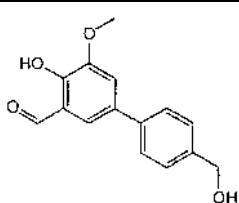
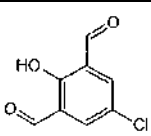
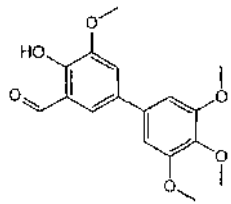
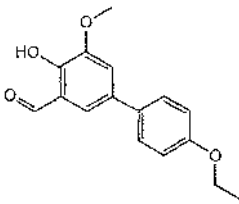
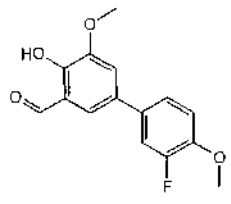
y empalme (banda superior: sustrato) en comparación con la forma con corte y empalme (banda inferior: producto).

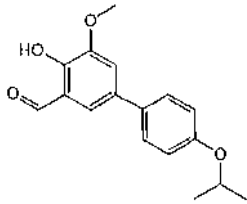
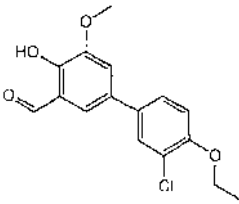
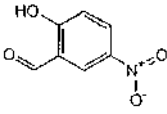
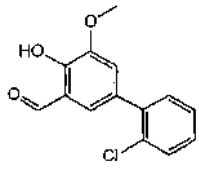
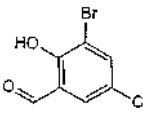
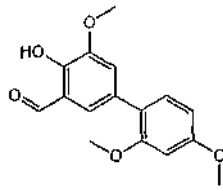
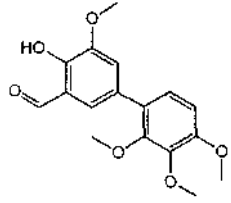
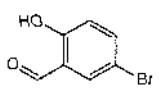
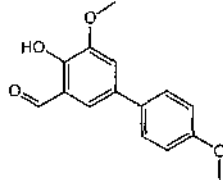
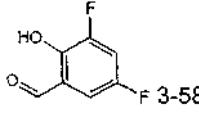
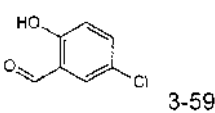
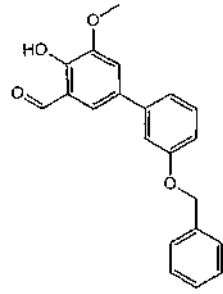
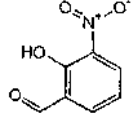
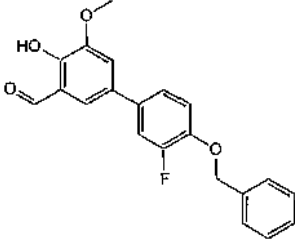
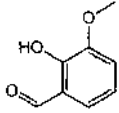
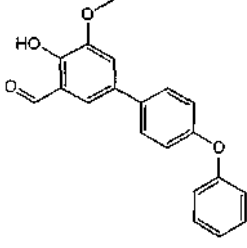
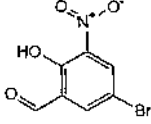
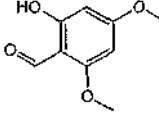
Sin el deseo de limitarse por la presente explicación, el aldehído aparentemente forma una base de Schiff reversible con la amina primaria de una lisina en el sitio activo de la enzima. El orto-hidroxilo puede acelerar y estabilizar la base de Schiff. Además, el par de electrones no apareados puede actuar como un aceptor de enlace de hidrógeno con un aminoácido adicional de la IRE-1 α . El anillo de benceno y los diversos grupos R pueden residir en un bolsillo hidrofóbico de la enzima enlazados a través de una base de Schiff del resto aldehído. La naturaleza aceptora de electrones e hidrofoba de los sustituyentes de la posición 3 y 5 facilitaron en gran medida la potencia. Debido a la naturaleza hidrofoba de las o-vainillinas, estos compuestos pueden caber en un bolsillo hidrofóbico además de formar bases de Schiff.

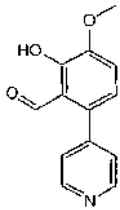
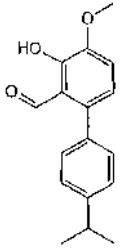
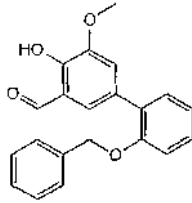
EJEMPLO 5

Determinación de la CI_{50} para la inhibición de la IRE-1 α

La CI_{50} para la inhibición de la IRE-1 α de los compuestos identificados en la Tabla 3 se midió como se ha descrito en el Ejemplo 1.

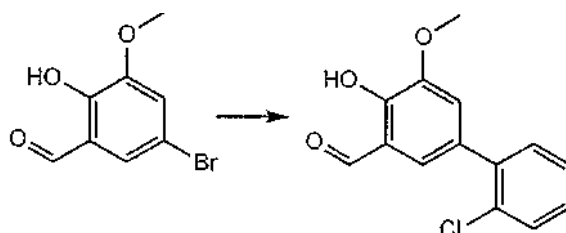
 3-10	0,17	 3-11	0,24	 3-12	0,24
 3-13	0,25	 3-14	0,27	 3-15	0,28
 3-16	0,3	 3-17	0,35	 3-18	0,38
 3-19	0,38	 3-20	0,39	 3-21	0,4
 3-34	0,79	 3-35	0,99	 3-36	1,01

 3-37	1,07	 3-38	1,1	 3-39	1,28
 3-40	1,28	 3-41	1,3	 3-42	1,3
 3-43	1,31	 3-44	1,33	 3-45	1,38
 3-58	3,06	 3-59	3,12	 3-60	4,04
 3-61	5,5	 3-62	5,55	 3-63	5,75
 3-64	6,34	 3-65	6,6	 3-66	6,83

	7,55		8,2		8,47
3-67		3-68		3-69	

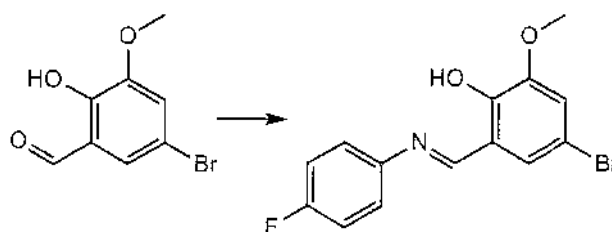
EJEMPLO 7

Síntesis de 2'-cloro-4-hidroxi-5-metoxibifenil-3-carbaldehído



En un vial para microondas de 5 ml se añadió ácido 2-clorofenilbórico (54,73 mg, 0,35 mmol, 1,16 equiv.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (7 mg, 0,006 mmol, 2 % molar) como catalizador y solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (69,3 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de MeCN. A la solución resultante se le añadió solución 1 M de K₂CO₃ (0,6 ml, 0,6 mmol, 2 equiv.), seguido del cierre hermético. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 360 segundos en un Microondas Personal Chemistry Smith Creator. Después de la finalización, la capa orgánica se transfirió a un pocillo de una placa de 96 pocillos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en 0,6 ml de solución al 0,5 % de TFA en DMSO y se purificó.

EJEMPLO 9

Síntesis de 4-Bromo-2-[[*(E)*-4-fluoro-fenilimino]-metil]-fenol

En un vial para centelleo de 20 ml se añadieron 5-bromosalicaldehído (100 mg, 0,50 mmol), tolueno (5 ml) y tamices moleculares activados (200 mg). A la solución resultante se le añadió 4-fluoroanilina (56 mg, 0,50 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas, después de lo cual los tamices moleculares se filtraron de la solución y se lavaron con diclorometano. El precipitado de producto se recogió por filtración y se lavó con hexano. Después de secar, la identidad se confirmó por RMN y TLC.

EJEMPLO 10

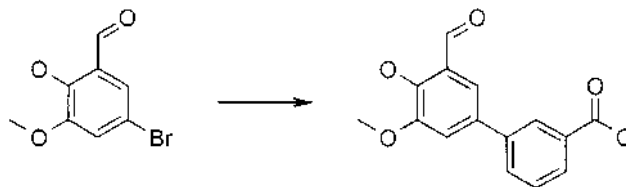
Ensayos en células aisladas

Se incubaron células de mieloma humano MM.1s con las cantidades indicadas de compuesto durante 1,25 horas antes de someter a tensión con ditiotreitol 2 mM (DTT). Después de 45 minutos adicionales (2 horas en total) con el compuesto y DTT, las células se recogieron con TRIZOL[®] (una solución monofásica de fenol e isotiocianato de guanidina) y el ARN total se preparó como se indica por el fabricante (Invitrogen). Se amplificó el XBP-1 humano por RT-PCR con los siguientes cebadores, que flanquean el intrón no convencional de 26 bases suprimido por la IRE-1α:

CCTGGTTGCTGAAGAGGAGG (SEQ ID NO: 2) (directo) y
CCATGGGGAGATGTTCTGGAG (SEQ ID NO: 3) (inverso).

EJEMPLO 11

Síntesis del ácido 3'-formil-4'-hidroxi-5'-metoxibifenil-3-carboxílico



11-1

5

10

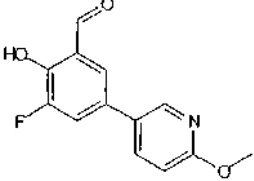
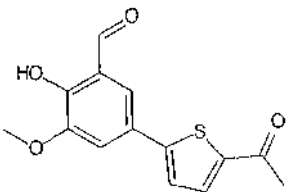
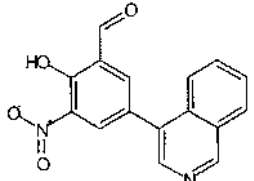
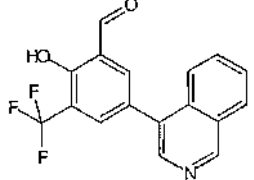
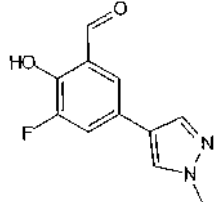
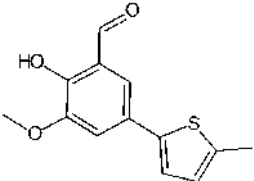
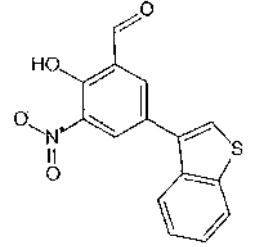
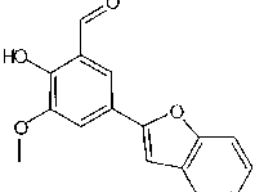
Se disolvieron 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (3,00 g, 13,0 mmol), ácido 3-carboxi-fenilbórico (2,37 g, 14,3 mmol), carbonato de sodio (8,27 g, 78,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,728 g, 0,65 mmol) en una mezcla de 200 ml de DMF y 200 ml de agua. La reacción se agitó a 105 °C en atmósfera de argón durante 5 h. Se añadieron 200 ml de hidróxido de sodio 1 N y la solución se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y el material precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua después éter de dietilo para proporcionar el compuesto **11-1** (1,70 g, 6,25 mmol, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,07 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,44 (s a, 1H), 8,18 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

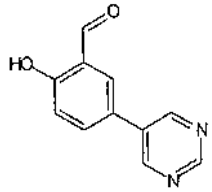
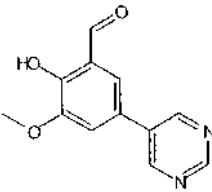
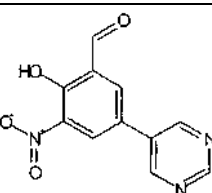
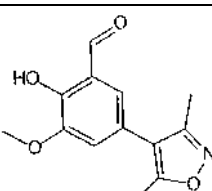
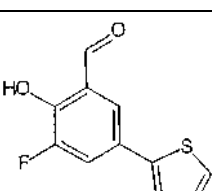
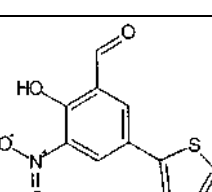
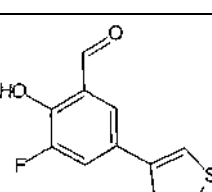
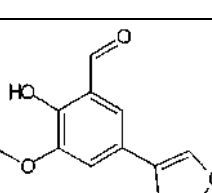
15

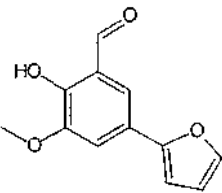
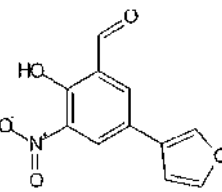
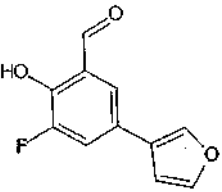
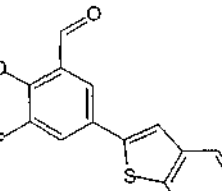
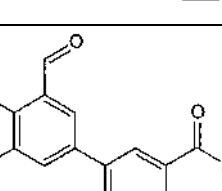
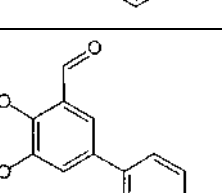
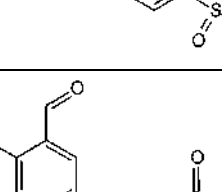
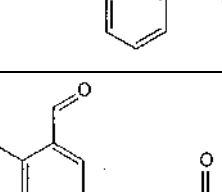
20

Los siguientes compuestos se hicieron mediante el procedimiento anterior usando el bromuro de arilo y el ácido aril bórico correspondientes y se caracterizaron mediante CL/EM usando un UPLC/EM Waters con detector de UV (220 nm) y detector de EM (IEN). Columna de HPLC: Acquity BEH C18 1,7 μm (Waters) 2,1 mm × 50 mm. Gradiente en HPLC: 0,6 ml/min, de tampón de formiato de amonio 20 mM (llevado a pH 7,4 con hidróxido de amonio) : acetonitrilo 95:5 a tampón de formiato de amonio : acetonitrilo 20:80 en 1,5 min, manteniendo durante 1,3 min.

11-7		259,1	260,3	1,26
11-8		235,1	236,3	1,02
11-9		267,1	268,3	1,13
11-10		264,0	265,11	1,00

11-11		247,1	248,3	1,21
11-12		276,0	277,2	1,20
11-19		294,1	295,3	0,90
11-20		317,1	318,3	1,43
11-21		220,1	221,2	0,99
11-22		248,1	248,2	1,54
11-23		299,0	299,2	1,21
11-24		268,1	268,2	1,56

11-29		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,03 (s a, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 9,14 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H).
11-30		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,55 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,12 - 9,22 (m, 3H), 7,67 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).
11-31		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,25 (s, 1H), 8,98 - 9,04 (m, 3H), 8,26 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H).
11-32		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,40 (s a, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
11-33		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,08 (s a, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,6 Hz, 1H).
11-34		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,76 (s a, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5 Hz, 1H).
11-41		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,28 (s, 1H), 7,79 - 7,88 (m, 2H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H).
11-42		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,29 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

11-43		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,37 (s a, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 14,1, 2,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).
11-44		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,45 (s a, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,36 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H).
11-45		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,90 (s a, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 12,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H).
11-46		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,27 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 11,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 2H).
11-53		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,39 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H).
11-54		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,16 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
11-55		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,06 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,98 (dd, $J = 12,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H).
11-56		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,66 (s a, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,97 - 8,01 (m, 2H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,39 (s a, 1H).

11-57		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,96 (s, 1H), 10,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 4H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 3,73 (s a, 6H), 3,48 (s a, 2H).
11-58		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,71 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 3,67 (s a, 6H), 3,51 (s a, 2H).
11-65		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,99 (s a, 1H), 10,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 - 7,66 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).
11-66		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,97 (s, 1H), 10,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).
11-67		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,03 (s a, 1H), 11,20 (s a, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,18 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 3H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H).
11-68		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,87 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,13 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,8, 2,1, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
11-69		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,01 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,48 (td, J = 7,7, 0,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,14 (s a, 3H), 3,03 (s a, 3H).
11-70		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,11 (s a, 2H), 10,33 (s a, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,22 (m, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 3H).

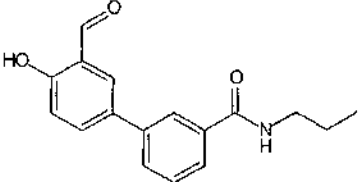
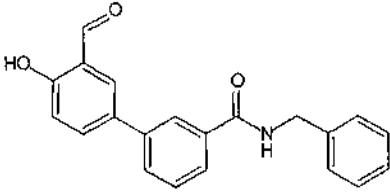
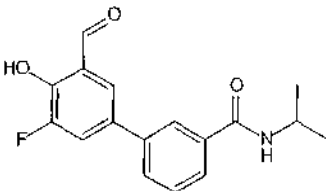
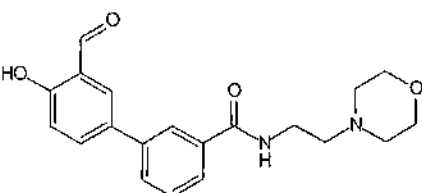
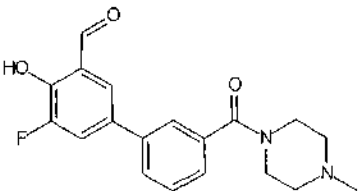
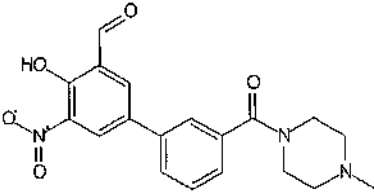
11-77		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,95 (s, 1H), 10,00 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 4H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,14 (s a, 3H), 3,03 (s a, 3H).
11-78		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,03 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,24 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).
11-79		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,89 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,98 (s a, 6H).
11-80		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,98-8,04 (m, 3H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H).
11-81		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,25 (s a, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,10 - 9,23 (m, 3H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 2,4, 1,1 Hz, 1H).
11-82		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,96 (s, 1H), 10,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,59 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 3,14 (s a, 3H), 3,04 (s a, 3H).

Los siguientes compuestos se hicieron mediante el procedimiento anterior, usando el aril ácido y la amina correspondientes y se caracterizaron mediante RMN.

5

Tabla 6.

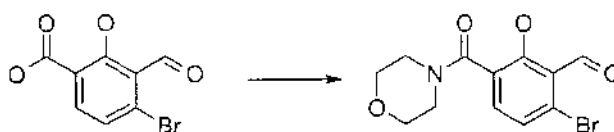
N.º	QUÍMICA	RMN
12-2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,03 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 5,98 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,38 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H).

N.º	QUÍMICA	RMN
12-3		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,03 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,20 (s a, 1H), 3,46 (td, J = 7,1,5,9 Hz, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
12-4		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,02 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H).
12-5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,96 (s a, 1H), 10,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,70 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,38 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
12-6		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,95 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 2H), 3,72 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 2 H solapado), 3,08 - 3,20 (m, 2H).
12-13		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,97 (s a, 1H), 10,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 4H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 3,83 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H).
12-14		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,48 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 2,51 (s a, 2H), 2,40 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H).

EJEMPLO 13

Síntesis de 6-bromo-2-hidroxi-3-(morfolina-4-carbonil)benzaldehído

5



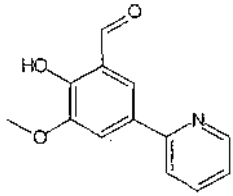
13-1

Se disolvió ácido 4-bromo-3-formil-2-hidroxibenzoico (122 mg, 0,5 mmol) en 5 ml de THF seco. Se añadió pentacloruro de fósforo (115 mg, 0,55 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de morfolina (433 µl, 5 mmol) en 20 ml de THF seco a -10 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió en 15 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **13-1** (25 mg, 0,08 mmol, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,33 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s a, 4H), 3,66 (s a, 2H), 3,32 (s a, 2H).

Se disolvieron 5-bromo-1,3-dimetiluracilo (88 mg, 0,4 mmol), el compuesto **14a** (117 mg, 0,4 mmol) y carbonato de sodio anhidro (254 mg, 2,4 mmol) en una mezcla de 6 ml de DMF y 6 ml de agua. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22 mg, 0,02 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de argón durante 1 h. Se añadieron 40 ml de solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo (40 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **14-1** (37 mg, 0,13 mmol, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,00 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,3, 2,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

El siguiente compuesto se hizo mediante el procedimiento anterior usando el bromuro de arilo correspondiente y se caracterizó mediante CL/EM.

Tabla 8.

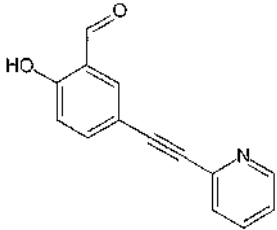
N.º	QUÍMICA	PM	MH+	T _R
14-2		229,1	230,2	1,09

El siguiente compuesto se hizo mediante el procedimiento anterior usando el bromuro de arilo correspondiente y se caracterizó mediante RMN, diclorometano. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo sólido se cromatografió sobre sílice con tolueno como eluyente para proporcionar el compuesto **15b** en forma de un polvo de color blanco (0,70 g, 4 mmol, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,22 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,04 (s, 1H).

Se disolvieron el compuesto **15b** (70 mg, 0,4 mmol), 3-iodopiridina (90 mg, 0,44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y yoduro de cobre(I) (5 mg, 0,02 mmol) en 5 ml trietilamina y 5 ml de DMF y se calentaron a 80 °C. Después de 4 h, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se evaporó y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **15-1** (9 mg, 0,04 mmol, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,24 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 7,9, 1,9, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

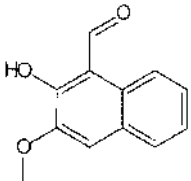
El siguiente compuesto se hizo mediante el procedimiento anterior usando el bromuro de arilo correspondiente y se caracterizó mediante CL/EM.

Tabla 10

N.º	QUÍMICA	PM	MH+	T _R
15-2		223,1	224,2	1,21

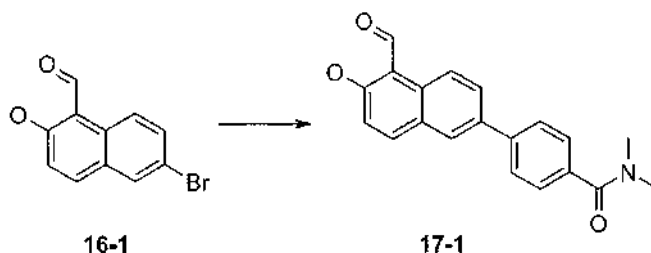
El siguiente compuesto se hizo mediante el procedimiento anterior usando el bromuro de arilo correspondiente y se caracterizó mediante RMN.

Tabla 12

N.º	QUÍMICA	RMN
16-2		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,88 (s a, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,47 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H).

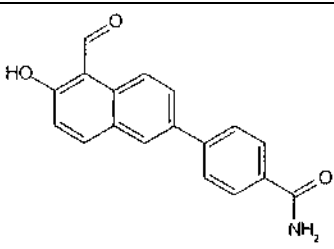
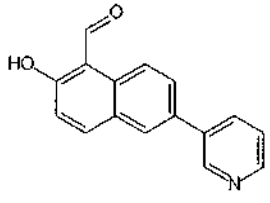
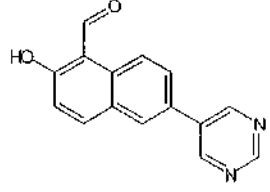
EJEMPLO 17

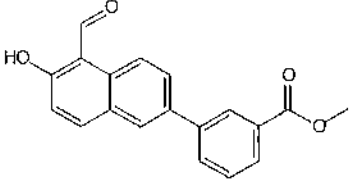
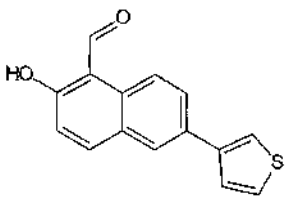
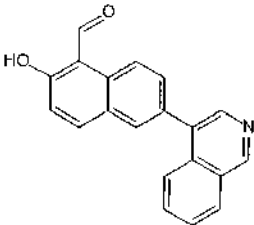
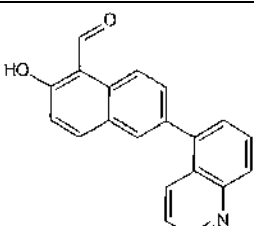
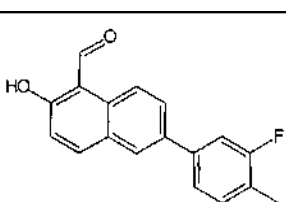
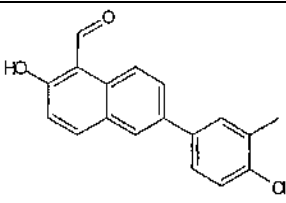
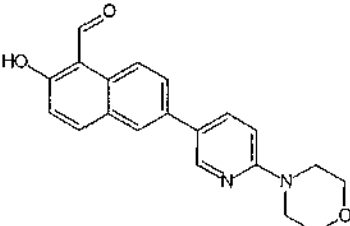
5 Síntesis de 4-(5-formil-6-hidroxinaftalen-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



- Se disolvieron compuesto **16-1** (251 mg, 1 mmol), ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilbórico (222 mg, 1,2 mmol) y carbonato de sodio anhidro (424 mg, 4 mmol) en una mezcla de 20 ml de DMF y 12 ml de agua. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (56 mg, 0,05 mmol) y la reacción se calentó a 105 °C en atmósfera de argón, durante 25 min. Se añadieron 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio y 900 µl de ácido acético y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó con cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **17-1** (186 mg, 0,58 mmol, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,15 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H),

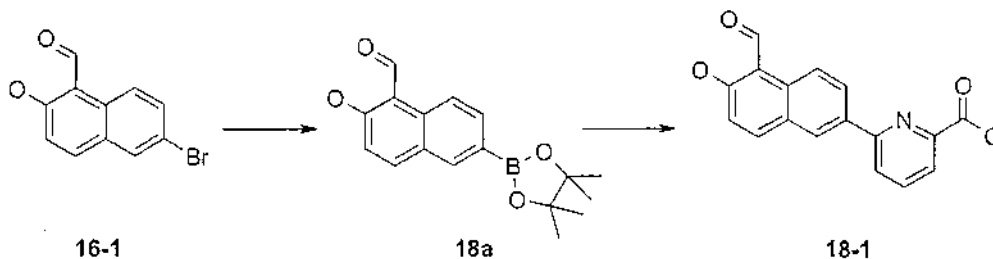
Tabla 13

N.º	QUÍMICA	RMN
17-2		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,99 (s a, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,97 - 8,08 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H),
17-3		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,16 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H).
17-4		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,20 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

N.º	QUÍMICA	RMN
17-5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,15 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,38 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 3H), 7,90 (td, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).
17-11		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,10 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H).
17-12		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,20 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H).
17-13		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,19 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,96 (dd, <i>J</i> = 4,1, 1,4 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H).
17-14		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,12 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 3H).
17-15		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,13 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).
17-21		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,11 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 4H), 3,58 - 3,62 (m, 4H).

EJEMPLO 18

Síntesis de ácido 6-(5-formil-6-hidroxinaftalen-2-ilo)picolínico



Se calentaron el compuesto **16-1** (5,00 g; 19,9 mmol), bis-pinacolatodiboro (5,57 g; 21,9 mmol), acetato de potasio (5,86 g; 59,8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,75 g; 2,39 mmol) a reflujo en dioxano en atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente. El sólido de color amarillo claro recogido se trituro con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto **18a** (3,56 g; 11,9 mmol, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,23 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 12H).

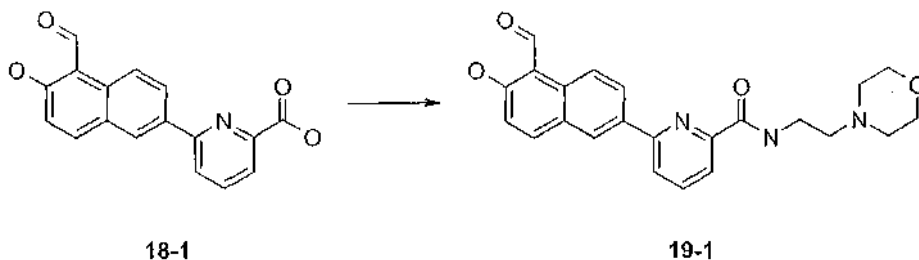
Se disolvieron ácido 6-bromopicolínico (81 mg, 0,4 mmol), compuesto **18a** (119 mg, 0,4 mmol) y carbonato de sodio anhidro (339 mg, 3,2 mmol) en una mezcla de 8 ml de DMF y 8 ml de agua. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22 mg, 0,02 mmol).

Tabla 15

N.º	QUÍMICA	RMN
18-3		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,39 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

Síntesis de 6-(5-formil-6-hidroxinaftalen-2-il)-N-(2-morfolinoetil)picolinamida



Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), trietilamina (140 µl, 1 mmol) y 1-(2-aminoetil)morfolina (57 µl, 0,44 mmol) a una solución del compuesto **18-1** (59 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de THF a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 N y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 2 ml de cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1,5 ml, 1 vez) y agua (1,5 ml, 1 vez). La fase orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 7 mg del compuesto **19-1** (0,02 mmol, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,20 (s a, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,2, 1,6

19-4		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,19 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,41 - 8,51 (m, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 7,67 (t, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 3,83 - 3,92 (m, 4H), 3,75 - 3,83 (m, 4H).
19-5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dt, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,76 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 1,70 (s a, 4H), 1,56 (s a, 2H).
19-6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,15 (s a, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,41 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H).
19-7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,94 - 8,07 (m, 1H), 7,70 - 7,90 (m, 3H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 4H), 7,16 - 7,27 (m, 3H), 4,80 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,03 (s a, 3H).

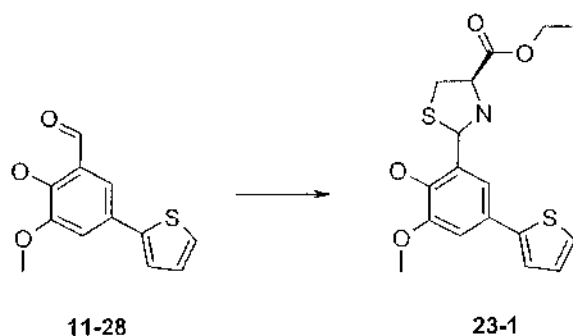
se añadió solución 1 M de dihidrógeno fosfato de potasio y la mezcla se extrajo con cloroformo para proporcionar el compuesto 22b (59 mg, 0,3 mmol, 42 %), EM IEN m/e 191 ([M+H]⁺).

- 5 Se añadió 3-hidroxi-4-hidroxiimetilquinolina, compuesto 22b, (63 mg, 0,33 mmol) a una suspensión de dióxido de manganeso (86 mg, 1 mmol) en 12 ml de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, añadiendo porciones adicionales (86 mg, 1 mmol) de dióxido de manganeso a intervalos de 12 h. La suspensión se filtró, se evaporó y el producto en bruto se purificó con cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 22-1 (15 mg, 0,08 mmol, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,57 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H), 8,28 - 8,34 (m, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H).
- 10

EJEMPLO 23

Síntesis de 2-(2-hidroxi-3-metoxi-5-(tiofen-2-il)fenil)tiiazolidin-4-carboxilato de etilo

15



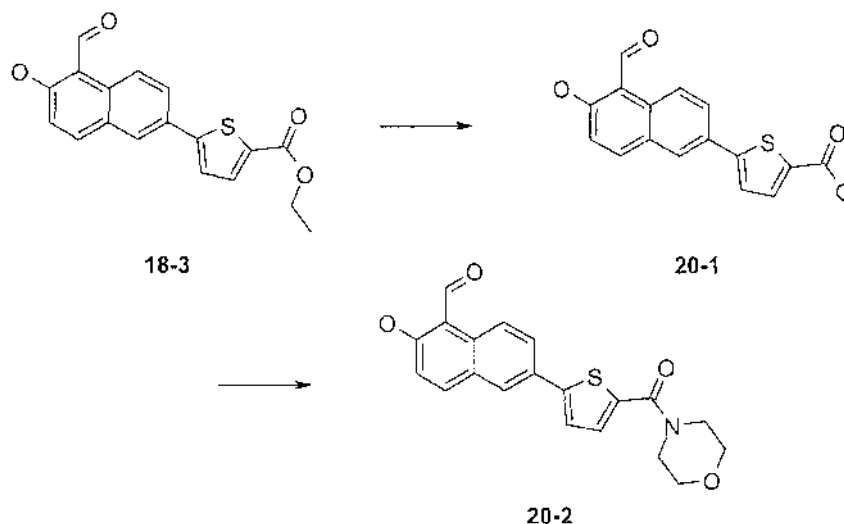
- 20 Se disolvieron compuesto 11-28 (120 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de éster etílico de L-cisteína (90 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletamina (85 ul, 0,5 mmol) en 3 ml de etanol y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto 23-1 en forma de un sólido de color amarillo (147 mg, 0,4 mmol, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, estereoisómeros) δ ppm 9,43 (s, 0,4 H), 9,26 (s, 0,6 H), 7,44 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 0,4 H), 7,42 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 0,6 H), 7,39 (dd, *J* = 3,5, 1,3 Hz, 0,4 H), 7,37 (dd, *J* = 3,5, 1,3 Hz, 0,6 H), 7,30 (d, *J* =

2,0 Hz, 0,4 H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6 H), 7,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,4 H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6 H), 7,07-7,10 (m, 1H), 5,87 (d, $J = 11,5$ Hz, 0,6), 5,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 0,4), 4,32-

EJEMPLO 20

5

Síntesis de 2-hidroxi-6-(5-(morfolina-4-carbonilo)tiofen-2-il)-1-naftaldehído



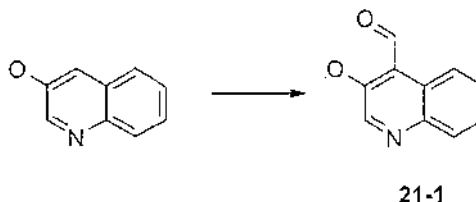
- 10 Se disolvió compuesto **18-3** (804 mg; 2,57 mmol) en una mezcla de 25 ml de dioxano y 25 ml de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agitó durante 30 min, a temperatura ambiente. Se añadieron 75 ml de hidróxido de sodio 1 N y la solución se lavó con cloroformo (25 ml, 2 veces). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y el precipitado de color amarillo se filtró, se lavó con agua, después éter dietílico para proporcionar 666 mg de compuesto **20-1** (2,3 mmol, 91 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,09 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).
- 15

- Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), trietilamina (140 μl , 1 mmol) y morfolina (38 μl , 0,44 mmol) a una solución del compuesto **20-1** (54 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de THF a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 N y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2 ml de cloroformo y se extrajo con agua (1,5 ml, 1 vez), ácido clorhídrico 1 N (1,5, 1 vez
- 20

EJEMPLO 21

25

Síntesis de 3-hidroxiquinolina-4-carbaldehído

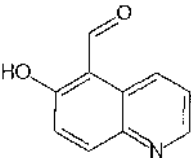
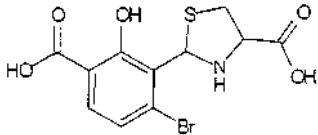
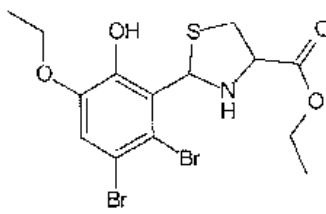
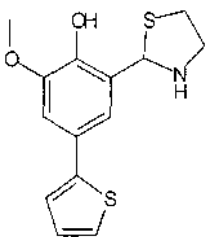


- 30 Se añadió 3-hidroxiquinolina (145 mg, 1 mmol) a una mezcla bien agitada de 5 ml de cloroformo, agua (72 μl , 4 mmol), hidróxido de sodio (100 mg, 2,5 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (50 μl , 20 % en agua) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 60 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h. Se añadió hidróxido de sodio cada hora en porciones de 100 mg. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml cloroformo, se acidificó a pH 6 con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **21-1** (24 mg, 0,14 mmol, 14 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).
- 35

Los siguientes compuestos se hicieron mediante el procedimiento anterior y se caracterizaron mediante RMN.

40

Tabla 18

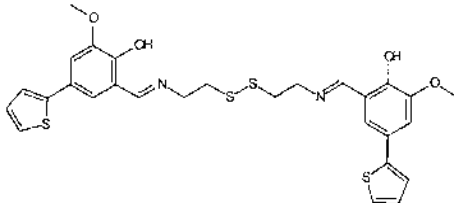
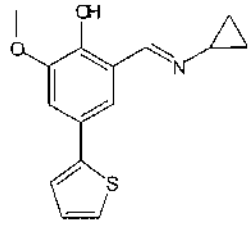
N.º	QUÍMICA	RMN
21-2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,05 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H).
23-5		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , estereoisómeros) δ ppm 11,8 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 6,17 (s, 0,4H), 6,05 (s, 0,6H), 5,01 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 0,4H), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 0,6H), 3,43 - 3,57 (m, 1,2H), 3,18 (t, J = 9,5 Hz, 0,8H).
23-6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , estereoisómeros) δ ppm 7,08 (s, 0,3H), 7,03 (s, 0,7H), 6,24 (s, 0,7H), 6,20 (s, 0,3H), 4,06 - 4,10 (m, 0,3 H solapado), 4,46 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 0,7H), 4,24 - 4,33 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 11,3, 6,0 Hz, 0,7H), 3,41 (td, J = 6,5, 1,0 Hz, 0,3H), 3,38 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 0,7H), 3,26 (td, J = 9,5, 1,0 Hz, 0,3H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 0,9H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 2,1H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 0,9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 2,1H).
23-7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,43 (s a, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 3,5, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 2,98 - 3,11 (m, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 2H).

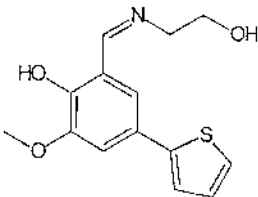
se filtró para proporcionar el compuesto **24-1** (113 mg, 0,32 mmol, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,82 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,43 (ddd, J = 14,3, 4,3, 1,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se hicieron mediante el procedimiento anterior y se caracterizaron mediante RMN.

10

Tabla 20

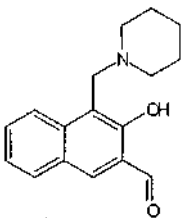
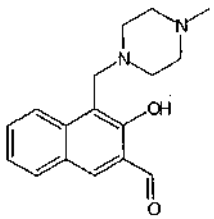
N.º	QUÍMICA	RMN
24-2		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,63 (s a, 2H), 8,62 (s, 2H), 7,42 (ddd, J = 16,7, 4,3, 1,1 Hz, 4H), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,85 (s, 6H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 4H).
24-3		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,6, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 0,97 - 1,06 (m, 2H), 0,85 - 0,90 (m, 2H).

N.º	QUÍMICA	RMN
24-4		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,96 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3,5, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 4H).

sulfato. El disolvente se retiró y el residuo sólido se recrystalizó en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto **25-1** (18 mg, 0,07 mmol, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,79 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 4,5 Hz, 4H).

Los siguientes compuestos se hicieron mediante el procedimiento anterior y se caracterizaron mediante RMN.

Tabla 21

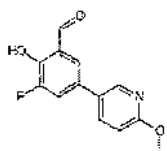
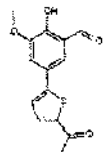
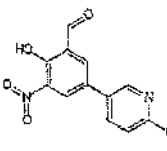
N.º	QUÍMICA	RMN
25-2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,63 (s a, 4H), 1,65 - 1,75 (m, 4H), 1,55 (s a, 2H).
25-3		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,52 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,73 (s a, 4H), 2,53 (s a, 4H), 2,33 (s, 4H).

EJEMPLO 26

Actividades de los compuestos.

Los resultados de los ensayos de Cl₅₀ y CE₅₀ se muestran en las Tablas 26-42.

Tabla 26, cont.

	168	80000
	97	30000
	346	70000

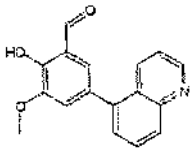
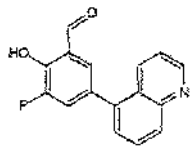
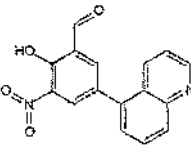
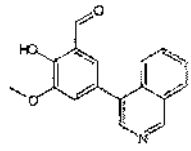
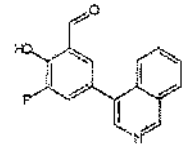
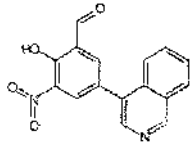
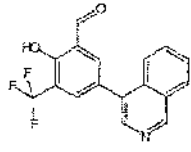
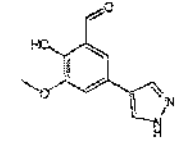
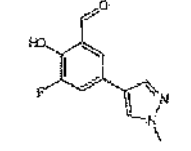
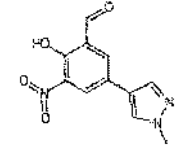
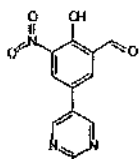
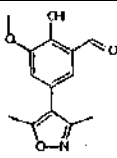
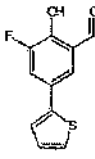
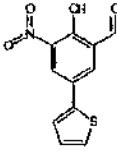
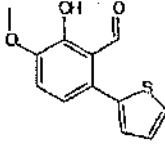
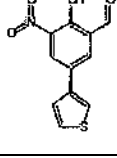
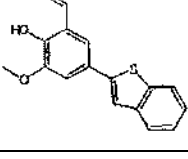
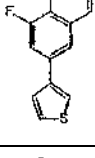
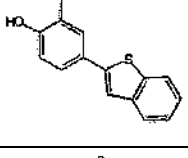
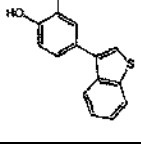
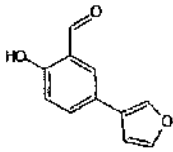
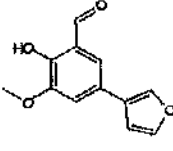
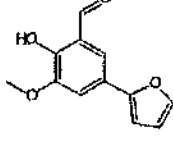
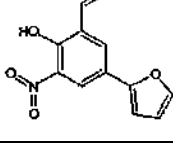
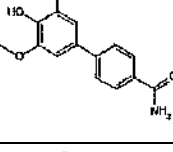
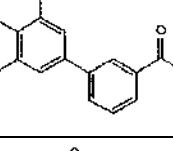
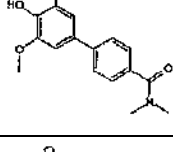
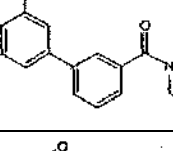
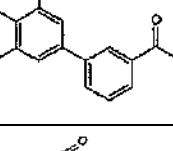
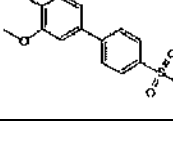
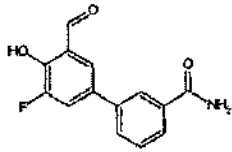
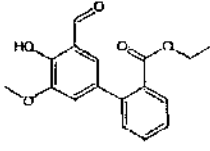
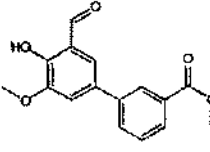
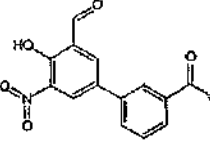
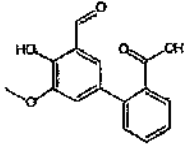
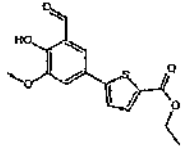
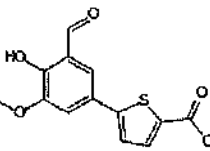
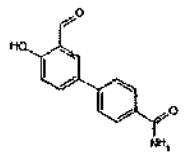
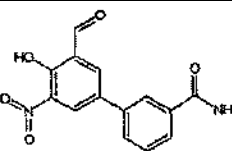
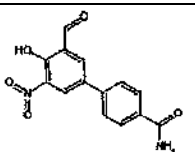
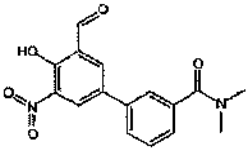
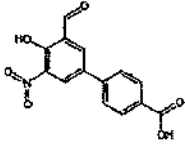
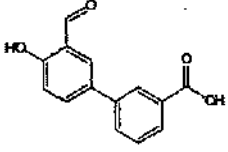
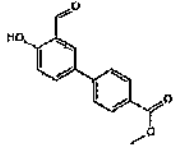
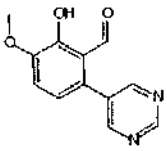
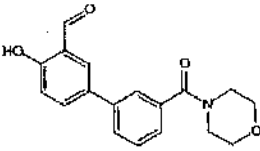
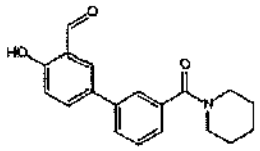
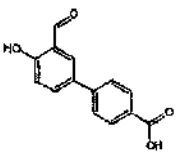
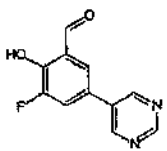
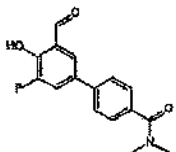
	932	70000
	305	80000
	3333	70000
	100	50000
	104	50000
	754	80000
	164	50000
	310	80000
	236	80000
	535	80000

Tabla 27, cont.

	331	80000
	1112	80000
	34	70000
	42	70000
	351	30000
	401	50000
	3906	50000
	74	30000
	>20000	80000
	4503	80000

	441	80000
	114	80000
	61	30000
	223	80000
	82	80000
	413	80000
	162	80000
	795	80000
	173	80000
	379	80000

	46	80000
	3309	80000
	192	80000
	736	80000
	4784	80000
	1711	80000
	230	80000
	131	30000
	32	80000
	154	80000

	1242	80000
	101	80000
	371	80000
	351	30000
	20111	80000
	657	60000
	398	50000
	172	no
	79	80000
	455	80000

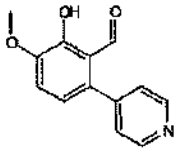
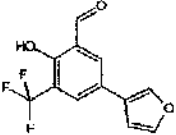
	10000	80000
	800	30000

Tabla 28, cont.

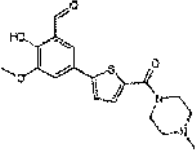
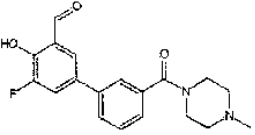
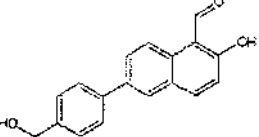
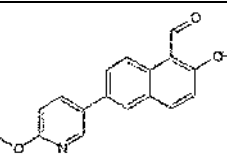
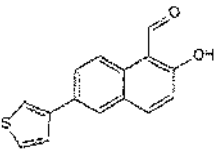
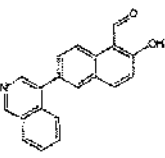
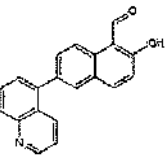
	389
	393

Tabla 29, cont.

	2016	10000
	8737	30000
	9371	20000
	12122	15000
	6277	30000

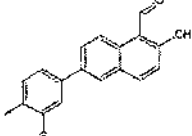
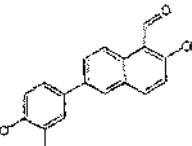
	>20000	50000
	>20000	>80000

Tabla 30

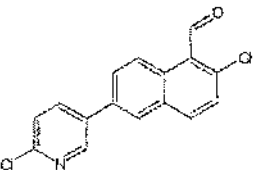
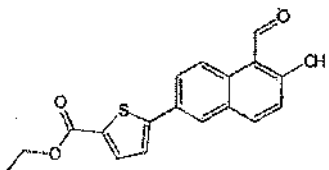
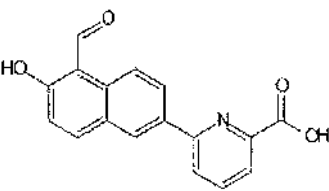
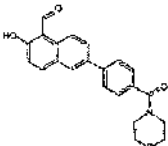
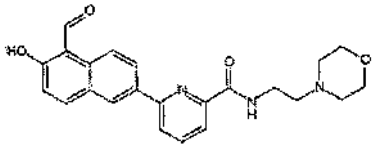
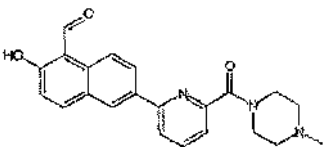
compuesto	CI50_promedio(nM)
	5616

Tabla 31

compuesto	CI50_promedio(nM)
	15564
	125

5

Tabla 32, cont.

	67	60000
	48	60000
	389	60000

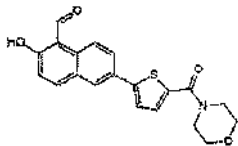
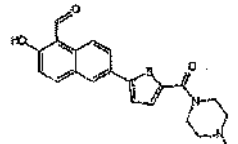
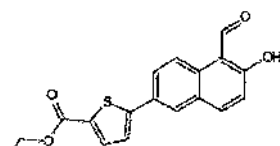
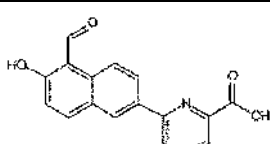
	157	60000
	5	60000
	15564	80000
	125	10000

Tabla 34

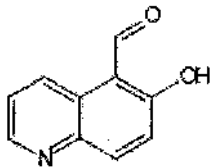
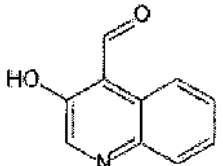
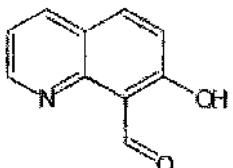
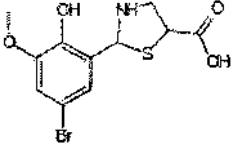
compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	170	7000
	45	60000
	1240	10000

Tabla 36

compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	8796	z80000

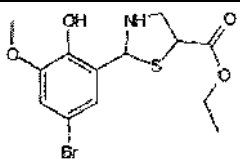
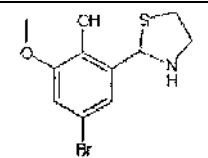
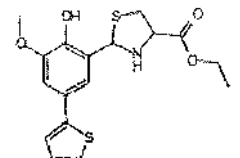
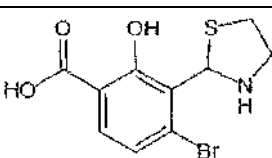
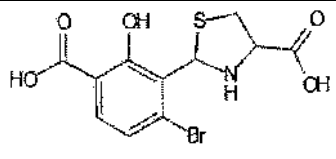
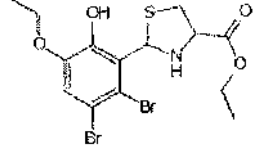
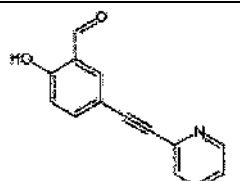
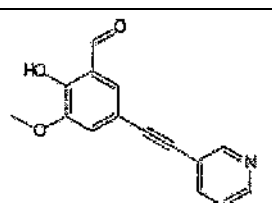
compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	17662	>80000
	4146	>80000
	>20000	>80000
	>20000	>80000
	>20000	>80000
	>20000	>80000

Tabla 37

compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	155	>80000
	303	70000

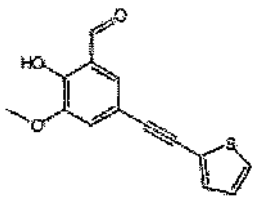
compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	799	>80000

Tabla 38, cont.

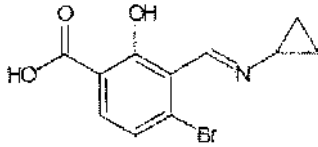
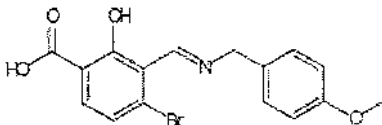
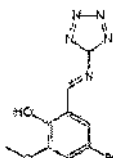
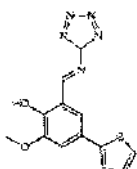
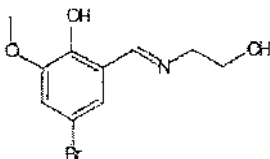
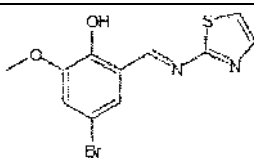
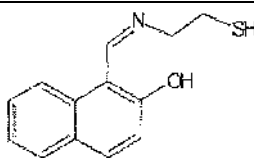
	9523	ND
	>20000	ND
	587	75000
	157	70000
	154	80000
	641	80000
	>20000	ND

Tabla 39

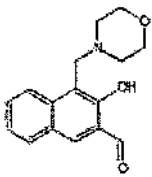
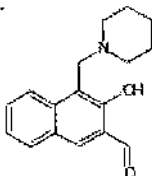
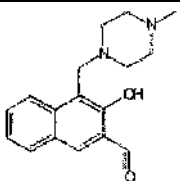
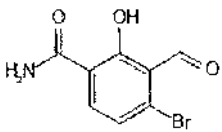
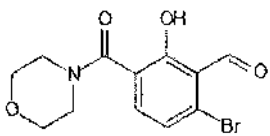
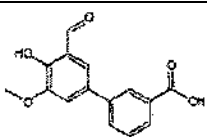
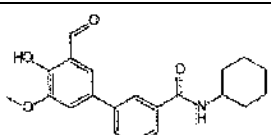
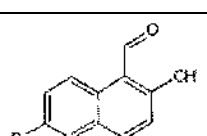
compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	1523	80000
	11375	70000
	12217	no

Tabla 40

compuesto	CI50_promedio(nM)
	47
	526

5

Tabla 42

compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	102	
	19	
	509	10000

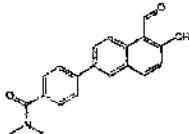
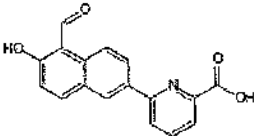
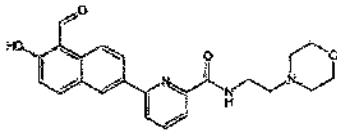
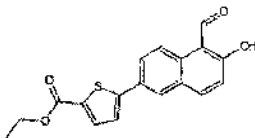
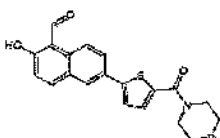
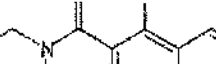
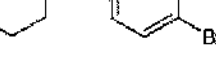
compuesto	CI50_promedio(nM)	CE50_promedio(nM)
	36	3000
	125	
	48	
	15564	
	157	

Tabla 42, cont.

	526	
	1581	50000

EJEMPLO 27

5

Optimización de la estrategia del ensayo

Una serie de ensayos *in vitro* de ADME (ensayos de Absorción-Distribución-Metabolismo-Excreción, que ensaya propiedades tales como la estabilidad en plasma, la estabilidad en los microsomas hepáticos, la solubilidad, la permeabilidad al CaCo_2) se usan para optimizar los compuestos inhibidores de la IRE-1a para determinar sus características farmacológicas. La estrategia se ejecuta en un patrón secuencial de ensayos en fases dependiendo de la actividad de los análogos de los compuestos. En la optimización de etapa temprana, se emplean ensayos de potencia *in vitro*, corte y empalme de ARNm de XBP específico celular, apoptosis de las Caspasas 3 y 7 y potenciación del inhibidor del proteosoma con un conjunto de ensayos de características de los compuestos: solubilidad, estabilidad sérica y log P. Los ensayos de actividad se utilizan junto con ensayos para determinar características farmacológicas, como la unión a proteínas séricas, la permeabilidad de la membrana, la permeabilidad celular y la estabilidad de los microsomas. Finalmente, se emplean ensayos de toxicología y farmacocinética *in vitro*, tales como P450, AMES, hERG, y ensayos de perfiles de receptores.

20

EJEMPLO 30

Evaluación de los compuestos inhibidores de la IRE-1 α en un modelo de eficacia de xenoinjerto

- 5 Se implantan células tumorales (células de mieloma RPMI8226 humanas) a ratones SCID a través de las vías intraperitoneal, intravenosa o subcutánea sobre la base de los resultados de los estudios de desarrollo de modelos de xenoinjerto (anteriormente). Los ratones se tratan con el compuesto o con tratamiento simulado (vehículo) durante un período de hasta 4-5 semanas. La administración del compuesto puede ser por las vías intravenosa, intraperitoneal, oral o subcutánea. En algunos casos, se administra tunicamicina por medio de una inyección intraperitoneal para estimular tensión en el animal. Esta tensión imita la tensión que un animal puede experimentar durante los momentos de crecimiento tumoral. La inyección de tunicamicina imita el crecimiento tumoral durante momentos de tensión y permite la evaluación de biomarcadores que indican la eficacia de un compuesto (tal como el corte y empalme de XBP-1) por RT-PCR, inmunohistoquímica o transferencias de Western.
- 10
- 15 Los ratones se controlan para determinar el crecimiento tumoral, la regresión y la salud general. Los tumores se recogen y se caracterizan mediante inmunohistoquímica y/o análisis FACS. El crecimiento tumoral se mide mediante compás calibrador, ultrasonidos o mediante lavado abdominal. Pueden evaluarse biomarcadores en la sangre o el tumor (principalmente el corte y empalme de XBP-1).
- 20 En algunos experimentos, las muestras de sangre se recogen en diversos puntos temporales durante la dosificación (es decir, día 1 o semana 4 etc.) para evaluar el perfil farmacocinético. Los puntos temporales de recogida de sangre varían dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del fármaco que se ensaye. El volumen de la muestra de sangre es de 100 microlitros/por punto temporal, y los ratones se sangran dos veces después de la administración del fármaco en un período de 24 horas a través del seno retro-orbital. Si se usa el mismo ratón, las muestras de sangre se recogen una vez de cada ojo durante 24 horas.
- 25

Las células tumorales se cultivan y se inyectan por vía intraperitoneal, intravenosa (vena de la cola) o subcutánea (flanco) en el ratón, usando una aguja 21G en un volumen de aproximadamente 100 μ l. Los ratones se tratan con compuestos o con vehículo solo como control por las vías intravenosa, intraperitoneal, subcutánea u oral 5 días por semana durante un máximo de 4-5 semanas. La sangre se recoge a través de sangrado retroorbital (100 μ l) en 2 puntos temporales (diferentes ojos). El punto final del estudio depende de la salud global de los ratones: mientras que los ratones se sacrifican al final de 4-5 semanas en la mayoría de los estudios, los ratones se mantienen hasta el día 40 en unos pocos estudios si el Bortezomib se administra normalmente en ciclos de 3 semanas, cada 1, 4, 8 y 11 días (de 21). La dosificación es de 1,3 mg/m² mediante administración por vía intravenosa. Los inhibidores de la IRE-1 α /XBP-1 pueden administrarse 2 días antes y 24 horas después de la infusión de bortezomib a 10 a 100 mg/kg por la vía intravenosa u oral una vez, dos veces o tres veces al día dependiendo de la razón PK/PD.

30

35

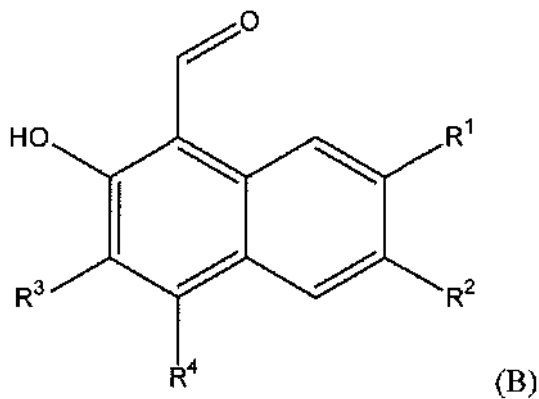
Puede emplearse un protocolo similar con los inhibidores de Hsp90 y/o HDAC. Como alternativa, los dos agentes se administran simultáneamente durante la duración de cada ciclo, dependiendo de la razón PK/PD del inhibidor. Los inhibidores de la IRE-1 α /XBP-1 pueden proporcionarse a los pacientes de cáncer de mama en combinación con tamoxifeno (Gómez *et al.*, *FASEB J.* Diciembre de 2007; 21 (14): 4013-27) o en combinación con Sorafinib a otros cánceres diversos, incluyendo el carcinoma renal y el carcinoma hepatocelular (Rahmani *et al.*, *Mol Cell Biol.* Agosto de 2007; 27 (15): 5499-513).

40

- 45 En general, debido a que muchos inhibidores de cinasas con frecuencia no son selectivos sobre su cinasa diana y con frecuencia afectan a muchas cinasas adicionales; pueden causar tensión celular inespecífica que puede activar la UPR. Por tanto, los enfoques de combinación pueden ser útiles usando inhibidores de la IRE-1 α /XBP-1 como agentes sensibilizantes.

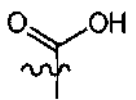
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (B):

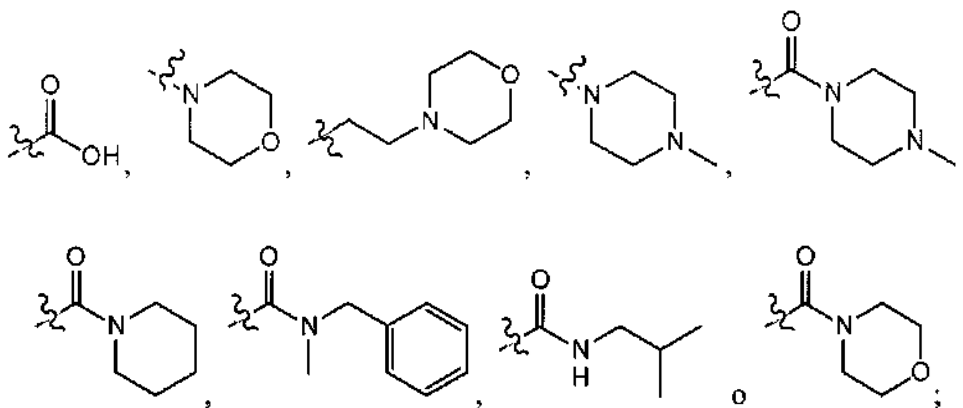
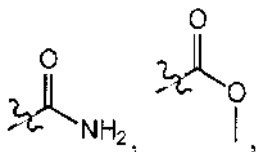


en la que:

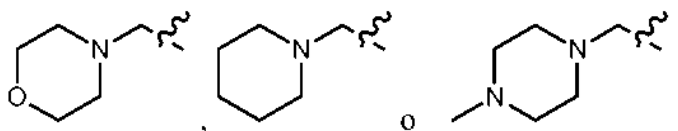
R¹ y R² son independientemente hidrógeno, fenilo o un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado, en la que el fenilo o el heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado está opcionalmente sustituido con



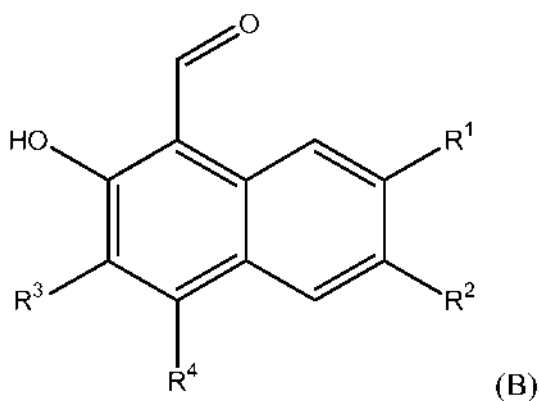
-CH₂OH, -CHO, -OCH₃, halógeno, -OH, -CH₃,



R³ es alquilo C₃ lineal o ramificado o alcoxi C₃ lineal o ramificado; y
R⁴ es hidrógeno,

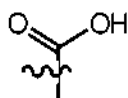


2. Un método de inhibición de la actividad de la IRE-1 α , que comprende poner en contacto la IRE-1 α con un
5 compuesto representado por la fórmula estructural (B):

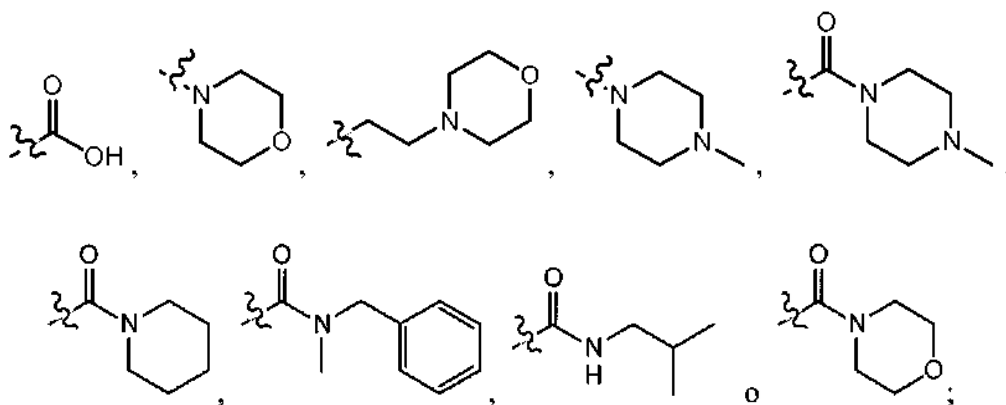
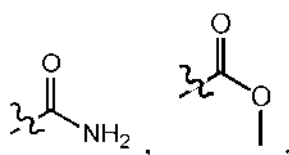


en la que:

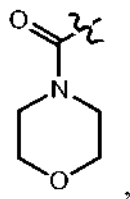
R¹ y R² son independientemente hidrógeno, fenilo o un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado, en la que el fenilo o el heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado está opcionalmente sustituido con



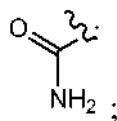
-CH₂OH, -CHO, -OCH₃, halógeno, -OH, -CH₃,



R³ es hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, hidroxil alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

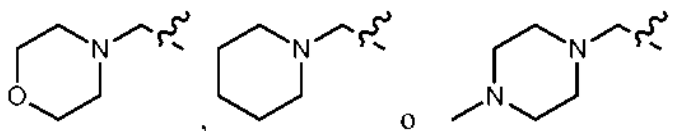


o



5

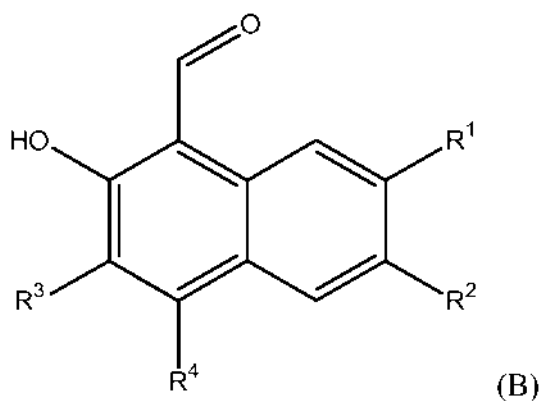
y
R⁴ es hidrógeno,



10

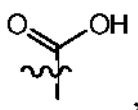
en la que el método se realiza *in vitro*.

3. Un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a la respuesta a las proteínas desplegadas,
en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (B):

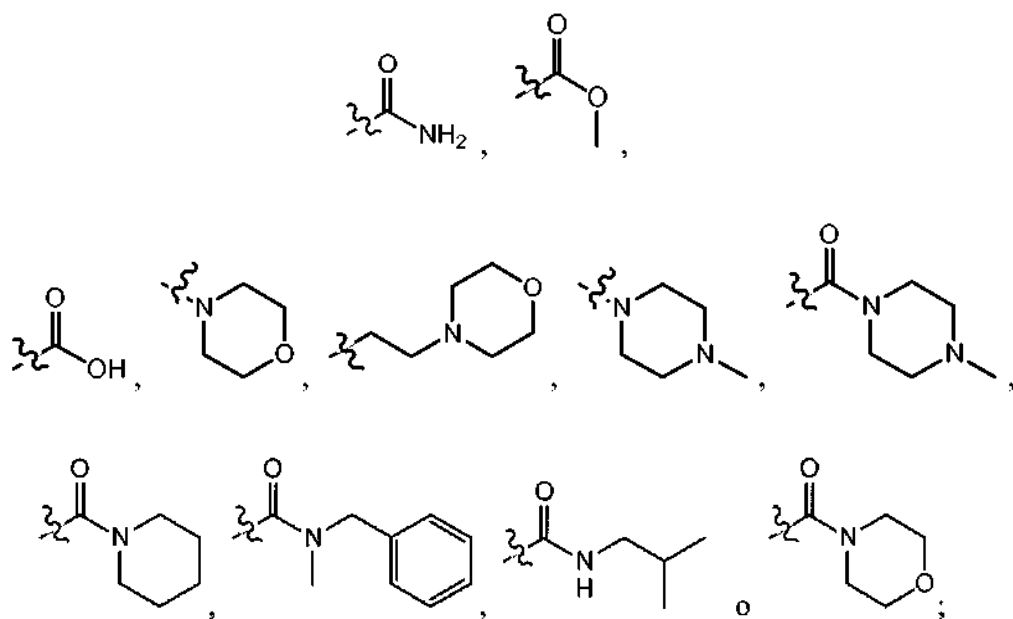


en la que:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, fenilo o un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado, en la que el fenilo o el heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente benzocondensado está opcionalmente sustituido con



-CH₂OH, -CHO, -OCH₃, halógeno, -OH, -CH₃,



R³ es hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, hidroxil alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

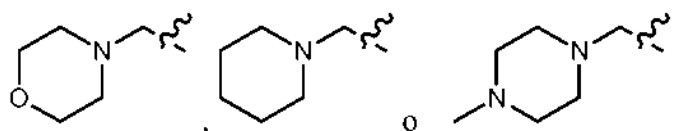
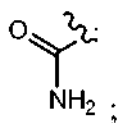
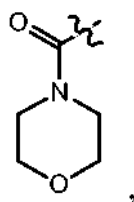


FIG. 1

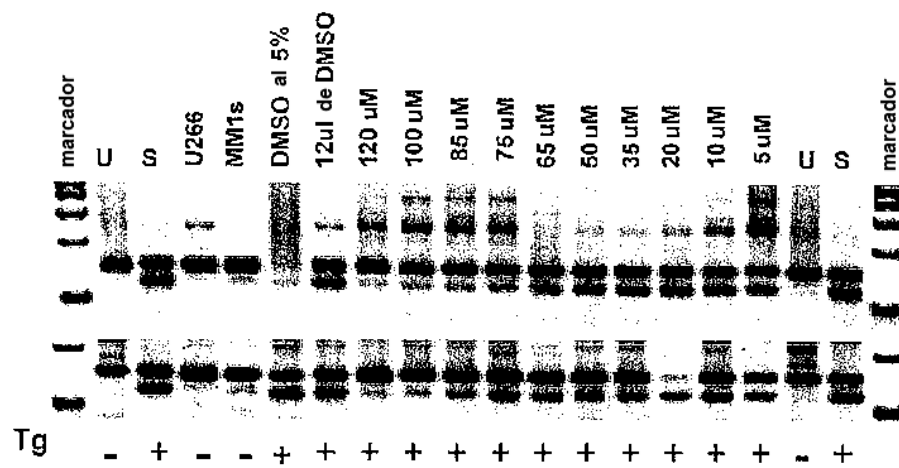


FIG. 2

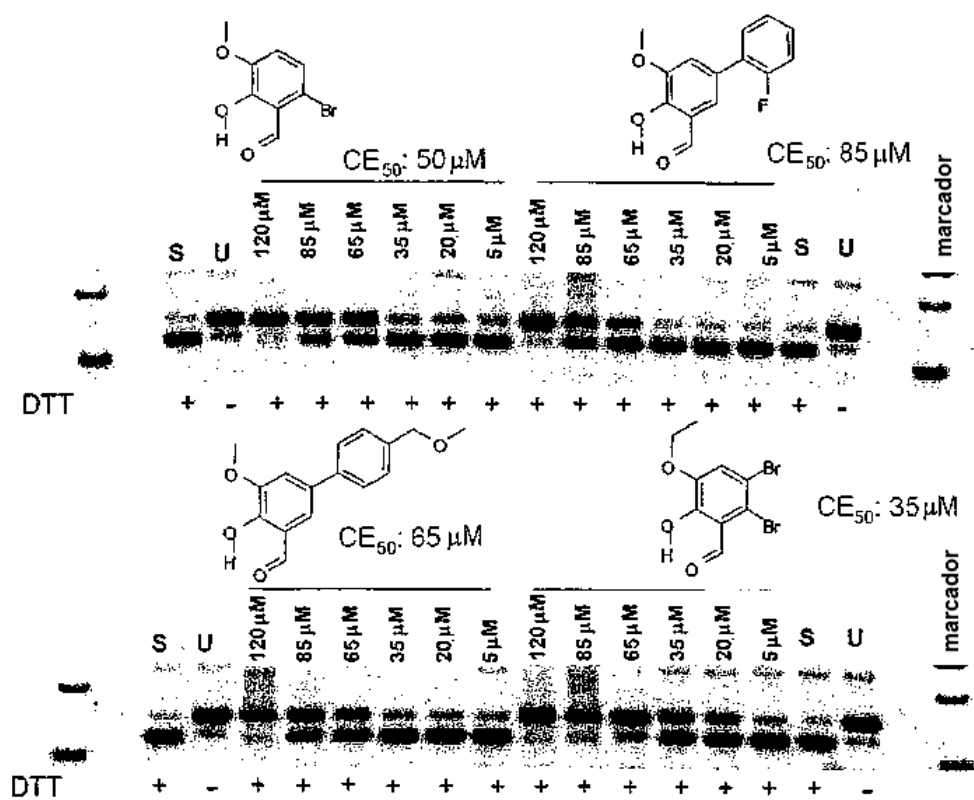
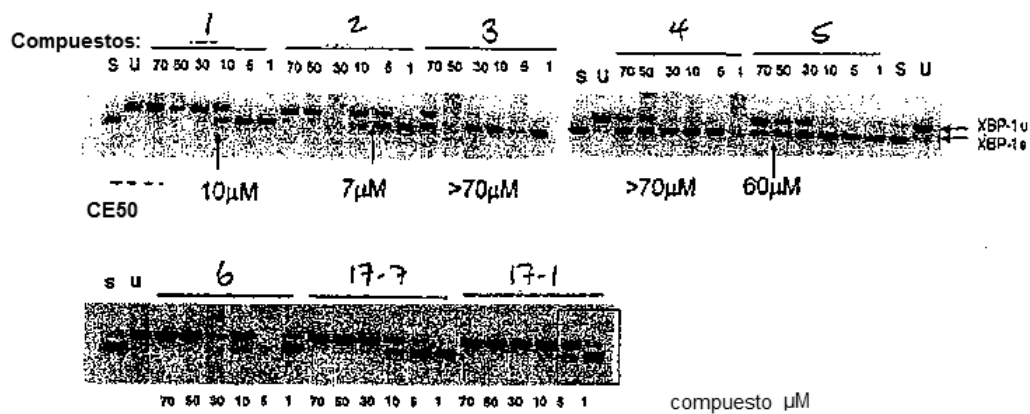


FIG. 3



compuesto	estructura	compuesto	estructura
1		5	
2		6	

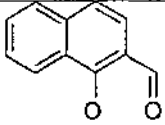
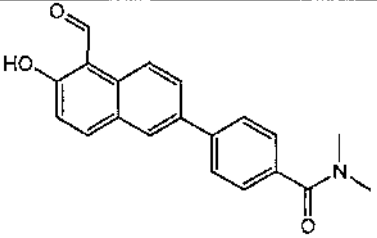
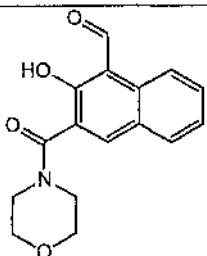
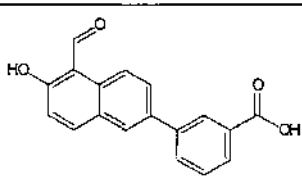
3	 <chem>O=Cc1cc(O)ccc2ccccc12</chem>	17-1	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)/C=C/c2ccc(O)c(C=O)c3ccccc23</chem>
4	 <chem>O=Cc1ccc(cc1C(=O)N2CCOCC2)c3cc(O)c(C=O)cc3</chem>	17-7	 <chem>O=Cc1ccc(cc1C(=O)N2CCOCC2)c3ccc(O)c(C=O)cc3</chem>

FIG. 4

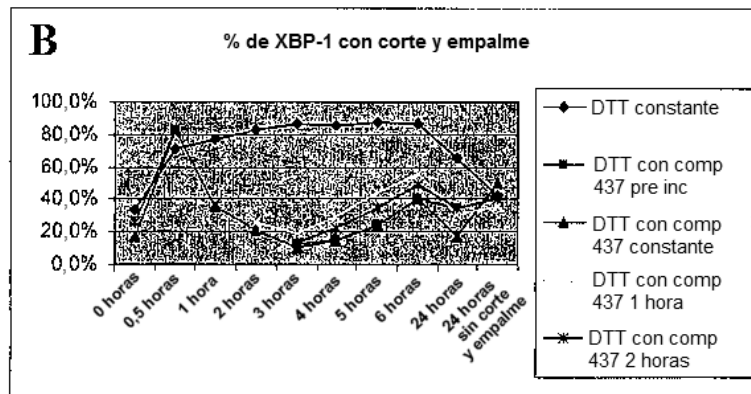
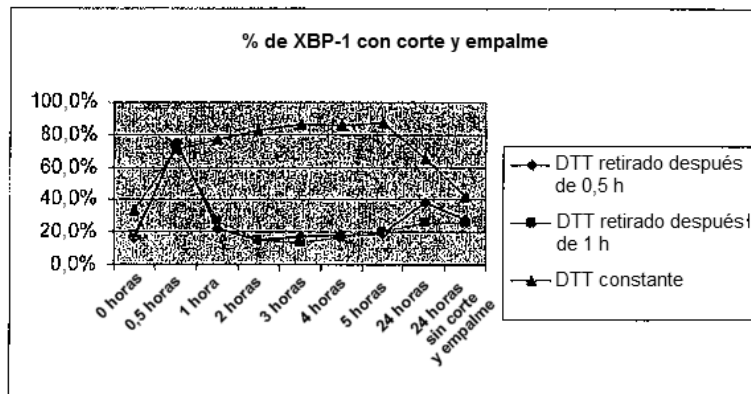


FIG. 5

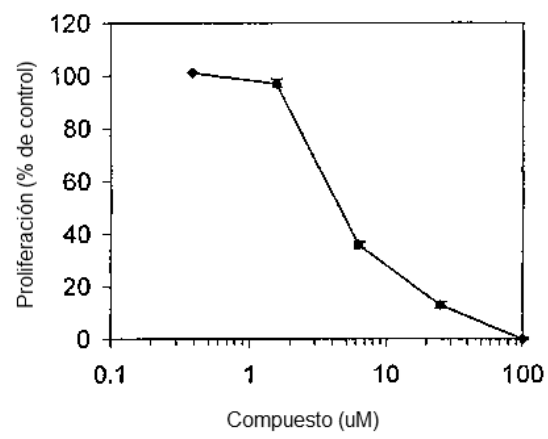


FIG. 6

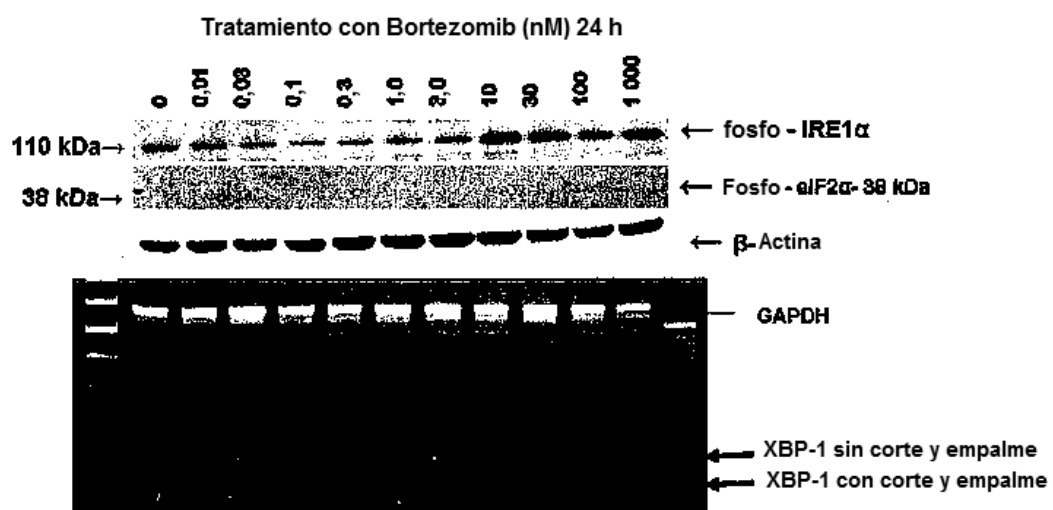


FIG. 7

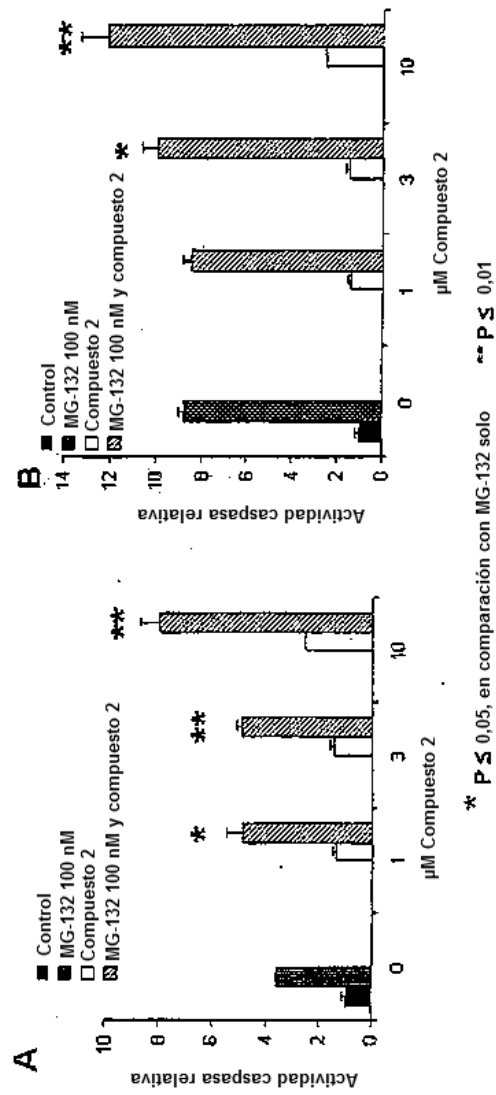


FIG. 8A-C

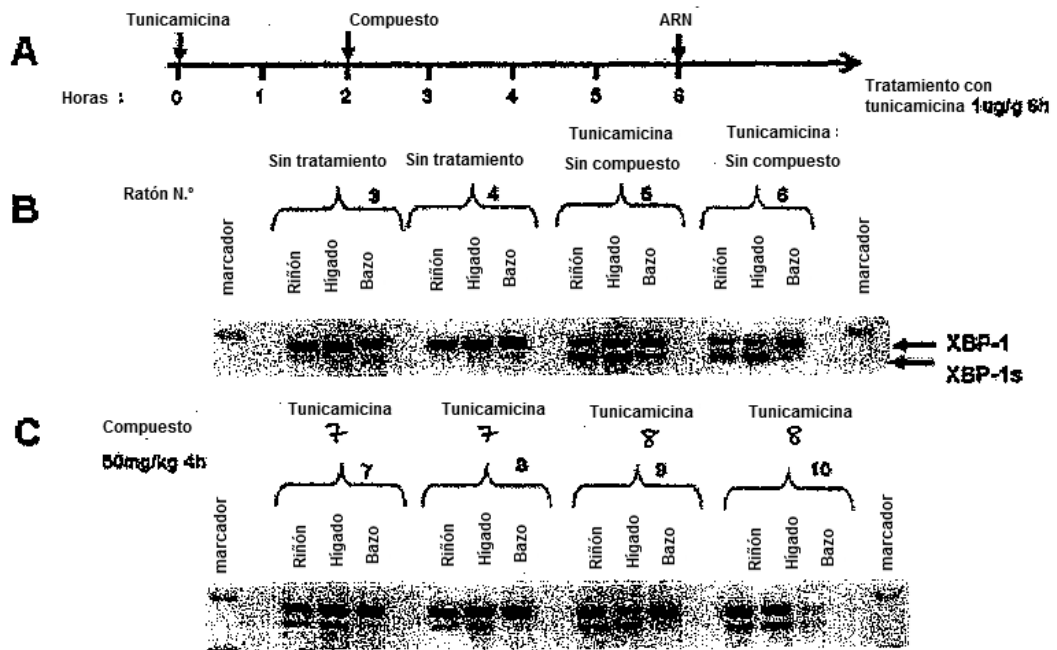


FIG. 8D

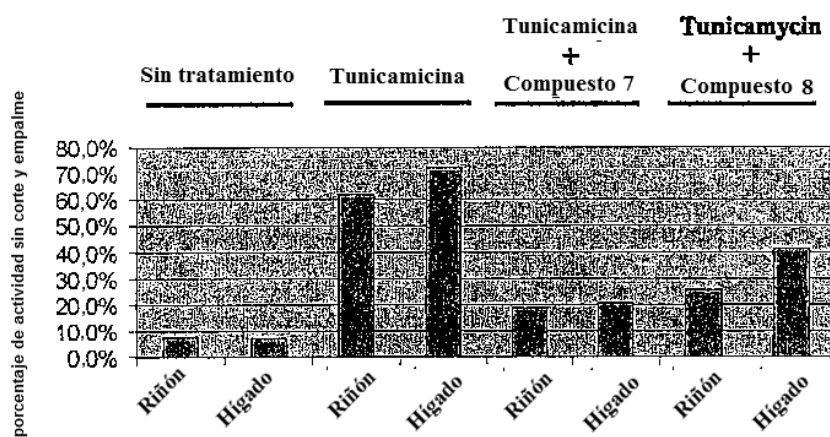
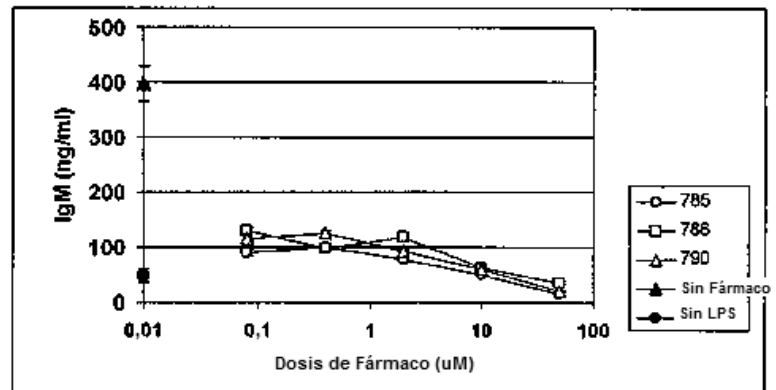


FIG. 9

Compuestos
añadidos a t = 0, 24 h



Compuestos
añadidos a t = 40 h

