

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 845**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185114**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14728177 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3152193**

54 Título: **Derivados de tetrahidroisoquinolinona y su uso en la inhibición de la proteína Hsp70**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2018

73 Titular/es:

HOLZGRABE, ULRIKE (25.0%)
Lerchenberg 35A
97246 Eibelstadt, DE;
HARTUNG, ANDREAS (25.0%);
BEILHACK, ANDREAS (25.0%) y
CHATTERJEE, MANIK (25.0%)

72 Inventor/es:

CHATTERJEE, MANIK;
HARTUNG, ANDREAS;
HOLZGRABE, ULRIKE;
MUELLER, ELISABETH;
PEINZ, ULRICH;
SOTRIFFER, CHRISTOPH y
ZILIAN, DAVID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 674 845 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

Derivados de tetrahidroisoquinolinona y su uso en la inhibición de la proteína Hsp70

5 La presente invención se refiere a derivados de tetrahidroisoquinolinona, una composición farmacéutica que comprende los mismos y el uso estos derivados en la inhibición de la proteína Hsp70. Los compuestos son útiles en el tratamiento o la inhibición del cáncer, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis.

10 El mieloma múltiple es una neoplasia de linfocitos B hematológica. La inmensa mayoría de las células afectadas se localizan en la médula ósea, donde promueven la destrucción ósea y deterioran la hematopoyesis normal. Los métodos mejorados en las terapias de citoblastos y novedosos fármacos tales como inhibidores del proteosoma y derivados de la talidomida han conducido a mejoras significativas en la supervivencia global de los pacientes de mieloma, que actualmente se encuentra en alrededor de cinco años. No obstante, el mieloma múltiple sigue siendo incurable y su causa clínica se caracteriza normalmente por una buena respuesta inicial al tratamiento seguido después de algún tiempo por recidiva y un eventual desarrollo de resistencia general a las terapias actuales.

20 Se ha demostrado que la proteína 70 de choque térmico (Hsp70) juega un papel patogénico esencial en el mieloma múltiple. En los últimos años, una creciente evidencia ha sugerido a Hsp70 como una potencial diana contra el cáncer. Se había observado anteriormente que un doble direccionamiento de las isoformas de Hsp70, Hsp72 y Hsp73, induce la apoptosis específica de tumor. Sin embargo, hasta la fecha solo está disponible un número limitado de inhibidores de Hsp70, mientras que se carece casi completamente de agentes farmacológicos eficaces y selectivos.

25 El documento US 2009/0068144 A1 divulga derivados de tetrahidroisoquinolin-1-ona para el tratamiento del cáncer. Los compuestos ilustrados trasportan un sustituyente de ácido 4-carboxílico que está presente como ácido libre o, por ejemplo, como un resto alquilo inferior -CONH.

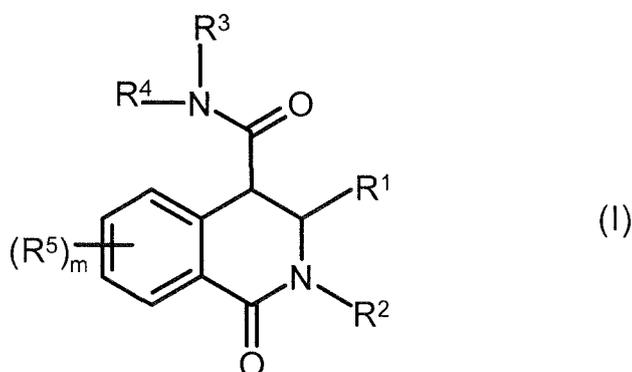
30 El documento US 2005/0124614 A1 divulga 3,4-dihidroisoquinolin-1-onas que se consideran activadoras de las caspasas e inductoras de la apoptosis. La mayoría de los compuestos ilustrados no trasportan o trasportan solo sustituyentes pequeños, tales como metilo o propilo en la posición 2 del anillo de tetrahidroisoquinolinona. Además, el sustituyente carboxamida en la posición 4 puede transportar sustituyentes relativamente pequeños del tipo de hidrógeno y alquilo.

35 El documento US 2010/0227866 A1 divulga una amplia variedad de derivados de tetrahidroisoquinolin-1-ona que se consideran útiles como agentes terapéuticos para el síndrome del intestino irritable.

40 Sigue existiendo, por tanto, necesidad de más compuestos que presenten actividad de inhibición de la proteína Hsp70 mejorada y que sean útiles para el tratamiento del cáncer, en particular del mieloma múltiple.

Los presentes inventores han descubierto que determinados derivados de tetrahidroisoquinolin-1-ona que trasportan sustituyentes específicos presentan una alta inhibición de la proteína Hsp70 y, por tanto, son útiles en el tratamiento del cáncer, en particular, en el tratamiento del mieloma múltiple.

45 La presente invención se refiere por tanto a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



50 en la que

R¹ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y;

R² es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y';

R³ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y";

Y, Y' e Y" se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, -NR₆R₇, -CO-R₈, -CO-NR₆R₇, -COOR₆, y -CO-NR₆.CO-R₈;

5

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro o -NR⁶R⁷;

10

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁸ es alquilo C₁₋₆;

15

m representa un número entero de 0 a 3, en el que si m es 2 o 3, los sustituyentes R⁵ pueden seleccionarse independientemente entre sí; y que es un enantiómero *trans*.

Estos compuestos presentan un alto potencial inductor de muerte celular en la línea de células INA-6 de mieloma múltiple y al mismo tiempo muestran toxicidad baja.

20

Entre estos compuestos 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida y 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-piridin-2-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida son compuestos catalogados y notificados que tienen números de registro CAS 442858-86-8 y 442858-72-2, respectivamente. Por tanto, estos compuestos están excluidos del alcance de la reivindicación del compuesto pero, debido a su capacidad para inhibir la proteína Hsp70 y a su utilidad en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que todavía no se han notificado, se han incluido en el alcance de las reivindicaciones de uso médico.

25

En el contexto de la presente invención el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor y cloro.

30

El término "alquilo C₁₋₆" incluye metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *tert*-butilo, pentilo y hexilo, preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo e iso-propilo, más preferentemente metilo y etilo.

El término "haloalquilo C₁₋₆" incluye los grupos alquilo C₁₋₆ anteriormente descritos que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno que se definen como anteriormente. A haloalquilo adecuado es, por ejemplo, trifluorometilo.

35

El término "alcoxi C₁₋₆" incluye grupos que contienen los restos alquilo C₁₋₆ anteriormente descritos, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi e iso-propoxi, en particular metoxi y etoxi.

40

El término "haloalcoxi C₁₋₆" incluye un grupo haloalcoxi que comprende un resto haloalquilo C₁₋₆ como se ha descrito anteriormente.

El término "alquilo C₁₋₄" define metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo y *tert*-butilo, preferentemente metilo y etilo.

45

Los restos piridinilo y pirimidinilo representados por R¹, R² y R³ pueden unirse a la molécula restante mediante cualquiera de sus átomos de carbono. Preferentemente, estos restos son piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo.

R¹ preferentemente es fenilo. R² preferentemente es fenilo. De la manera más preferente, ambos, R¹ y R² son fenilo.

50

R³ preferentemente es fenilo o piridinilo, en particular piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

R¹, R² y R³ pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆, preferentemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆. Para los sustituyentes Y e Y' de R¹ y R² halógeno, metilo, etilo, metoxi y etoxi son los preferidos. Para Y" de R³ metilo y etilo son los preferidos.

55

El número de sustituyentes Y, Y' e Y" no está particularmente limitado, sin embargo, para cada R¹ y R², un sustituyente Y e Y', respectivamente, es lo preferido, y para R³ se prefieren uno o dos sustituyentes Y".

60

Y, Y' e Y" pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono del fenilo, piridinilo o pirimidinilo representado por R¹, R² y R³, respectivamente. Preferentemente, R¹ y R², si están sustituidos, transportan al menos un sustituyente en la posición orto o para respecto a la posición en la que R¹ y R² están unidos al anillo de tetrahidroisoquinolin-1-ona. Preferentemente, R¹ y R² no transportan sustituyentes solo en una o en ambas de sus posiciones meta. De la manera más preferente, R¹ y/o R² transportan un sustituyente en la posición para.

65

En una realización preferida adicional de la presente invención, R¹ y/o R² transportan un sustituyente seleccionado entre halógeno, metoxi y etoxi en la posición para respecto a la posición en la que R¹ y R² están unidos al anillo de tetrahydroisoquinolin-1-ona. En esta realización, ambos, R¹ y R² son preferentemente fenilo. Más preferentemente R¹ y/o R² son fenilo o 4-metoxifenilo. Lo más preferido, R¹ es 4-metoxifenilo y R² es fenilo.

5 Uno o más sustituyentes Y" pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono del fenilo, piridinilo y pirimidinilo representado por R³. Preferentemente, R³ transporta un sustituyente Y" en posición meta respecto a la posición en la que R³ está unido al resto carboxamida o dos sustituyentes Y", ambos en posición meta respecto a la posición en la que R³ está unido al resto carboxamida. Por lo tanto, los sustituyentes preferidos R³ son piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, *m*-tolilo y 3,5-dimetilfenilo. Estos sustituyentes R³ preferidos se combinan preferentemente además con los sustituyentes preferidos anteriormente descritos R¹ y R², en particular con fenilo y 4-metoxifenilo para R¹ y/o R².

10 El resto tetrahydroisoquinolin-1-ona en el compuesto de la presente invención puede transportar hasta tres sustituyentes adicionales R⁵. Si hay dos o tres sustituyentes R⁵, estos pueden seleccionarse independientemente entre sí. Se prefieren aquellos compuestos que no contienen ningún sustituyente R⁵.

15 Como el compuesto de la presente invención tiene dos centros quirales, son posibles cuatro estereoisómeros. Entre estos, los enantiómeros *trans* muestran mayor actividad de unión, se prefieren sobre los enantiómeros *cis*. Un ensayo de viabilidad celular reveló el enantiómero *trans*-R,R era más activo que el enantiómero *trans*-S,S. Por lo tanto, el enantiómero *trans*-R,R del compuesto de la presente invención es el más preferido.

Los siguientes compuestos son particularmente preferidos:

25 *trans*-N-(6-Metilpiridin-2-il)-1-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-2-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-N-(3,5-Dimetilfenil)-2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
30 *trans*-2,3-Bis(4-fluorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-2,3-Bis(4-clorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida, y
trans-N-(4,6-Dimetilpiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida.

35 Los compuestos de la presente invención presentan una alta inhibición de la proteína Hsp70. Por lo tanto, son adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. La elección de una composición farmacéutica depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco, tal como administración oral, sistémica o parenteral. La manera de administración preferida es oral o parenteral usando régimen de dosificación diario conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con el grado de la dolencia. Las composiciones orales pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualesquiera otras composiciones adecuadas.

45 Las composiciones comprenden, de forma general, un compuesto de fórmula (I) junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está disponible generalmente para un experto en la materia.

50 En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos que pesan aproximadamente 80 kg, una dosis diaria de preferentemente entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg, más preferentemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1.000 mg, debería ser adecuada, aunque el límite superior puede excederse cuando se indica. La dosificación diaria puede administrarse como una dosis individual o en dosis separadas, o para administración parenteral, puede administrarse como una infusión continua.

55 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con agentes anticancerosos conocidos o con otros principios farmacéuticamente activos. Las combinaciones de dos o más principios farmacéuticamente activos pueden administrarse en forma de una preparación combinada que contiene una dosis fija de cada uno de los principios farmacéuticamente activos o en forma de una combinación de varias composiciones farmacéuticas conteniendo cada una uno de los principios farmacéuticamente activos.

60 Además, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) que se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de inhibición de una enfermedad que es susceptible a la inhibición de la proteína Hsp70. Las enfermedades específicas que se pueden tratar o inhibir por la administración del compuesto de fórmula (I) son cáncer, en particular mieloma múltiple, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis.

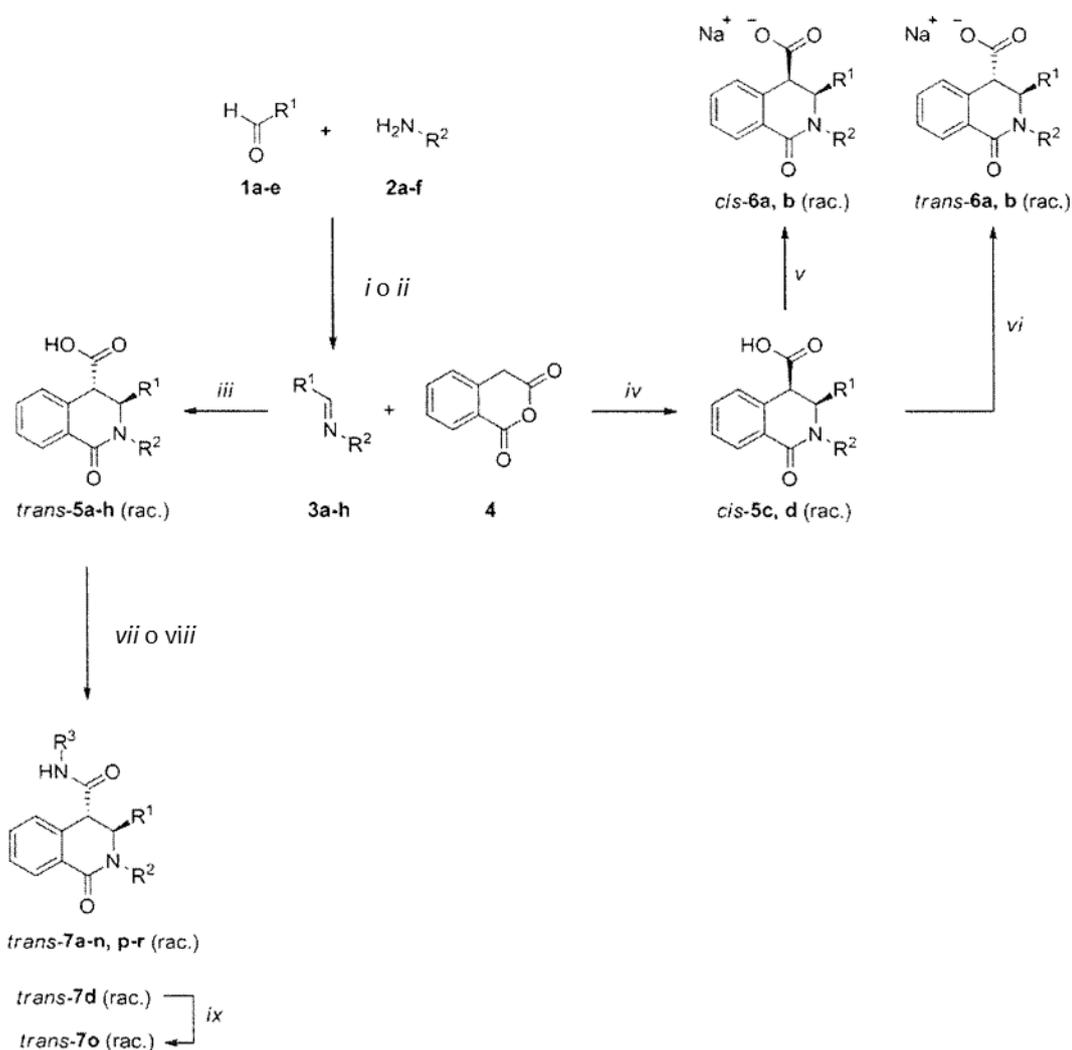
65 Por ejemplo, los derivados de tetrahydroisoquinolin-1-ona de la presente invención pueden sintetizarse mediante una

reacción entre anhídrido homoftálico e iminas, como se muestra en el Esquema 1 siguiente. Para este fin, se puede producir varias iminas en la primera etapa. Además de la reacción bien conocida de aminas y aldehídos en disolventes orgánicos convencionales tales como etanol que se puede utilizar para la síntesis de **3a-c**, puede aplicarse un procedimiento adicional, usando lactato de etilo como componente disolvente. Mediante la adición de al L-lactato de etilo, la polaridad del disolvente resultante puede ajustarse para sintetizar aril iminas del tipo **3d-h**, que cristalizan en forma pura directamente de la solución con buenos rendimientos.

5

10

Esquema 1. Reactivos y condiciones: (i) EtOH_{abs}, ta, 3 h; (ii) L-lactato de etilo/agua (8:2 y 9:1, respectivamente), ta; (iii) TiCl₄, DIPEA, CH₂Cl₂_{abs}, 0°C/ta, 3 h; (iv) CHCl₃_{abs}, ta, 2 h; (v) NaHCO₃ (1M), EtOH, ta, 30 min; (vi) NaOH (8M), EtOH, ta, 30 min; (vii) H₂NR³, cloroformiato de *i*-butilo, NaHCO₃, CH₃CN_{abs}, 0°C/ta; (viii) H₂NR³, cloruro de TCBOc, NaHCO₃ y NEt₃, respectivamente, CH₃CN_{abs}, 0°C/ta; (ix) BBr₃, CH₂Cl₂_{abs}, 0°C/ta. - En la Tabla 1 se proporciona un modelo de sustitución de los compuestos *trans*-**7a-r**.



1a R ¹ = C ₆ H ₅	2a R ² = C ₆ H ₅	3a, 5a R ¹ = R ² = C ₆ H ₅
1b R ¹ = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄	2b R ² = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄	3b, 5b, 6b R ¹ = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄ , R ² = C ₆ H ₅
		3c, 5c, 6c R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄
		3d, 5d, 6d R ¹ = R ² = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄
1c R ¹ = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	2c R ² = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	3e, 5e R ¹ = R ² = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄
1d R ¹ = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	2d R ² = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	3f, 5f R ¹ = R ² = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄
1e R ¹ = 3,5-(H ₃ C) ₂ -C ₆ H ₃	2e R ² = 3,5-(H ₃ C) ₂ -C ₆ H ₃	3g, 5g R ¹ = R ² = 3,5-(H ₃ C) ₂ -C ₆ H ₃
	2f R ² = <i>p</i> -(C ₆ H ₅ O)-C ₆ H ₄	3h, 5h R ¹ = <i>p</i> -(H ₃ CO)-C ₆ H ₄
		R ² = <i>p</i> -(C ₆ H ₅ O)-C ₆ H ₄

15

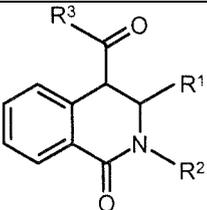
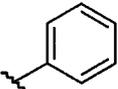
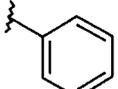
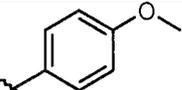
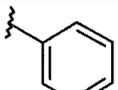
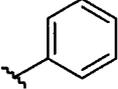
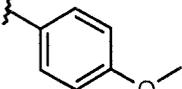
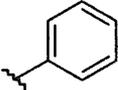
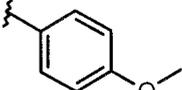
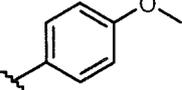
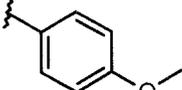
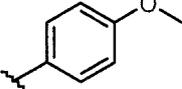
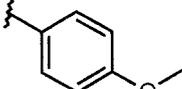
Se conocen algunos métodos para la síntesis de los ácidos carboxílicos de isoquinolona además del anhídrido homoftálico usando por ejemplo ácidos de Lewis, ácidos próticos, bases, líquidos iónicos y catalizadores

heterogéneos para mejorar la estereoselectividad y el rendimiento. Se conoce la conversión directa con iminas que transportan sustituyentes discriminantes para proporcionar específicamente el diastereómero *cis*. De este modo, la síntesis de *cis-5c* y *cis-5d* puede realizarse sin auxiliares adicionales y da como resultado un buen rendimiento y selectividad (d.e. 96 %). La conversión selectiva en *trans* (d.e. 96 %) se puede conseguir añadiendo TiCl₄ y diisopropil etil amina (DIPEA). La asignación diastereomérica puede realizarse según la constante de acoplamiento J_{AB} del hidrógeno H-3 y H-4 de la isoquinolona, que es de 5-6 Hz para el isómero *cis* y de 0-2 Hz para el isómero *trans*.

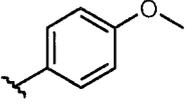
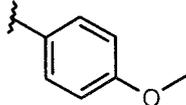
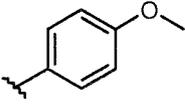
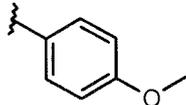
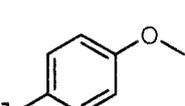
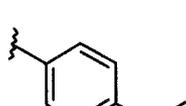
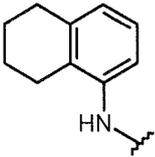
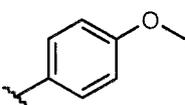
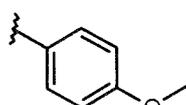
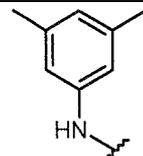
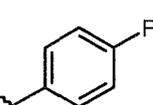
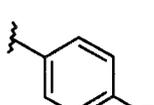
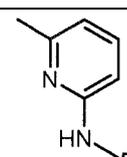
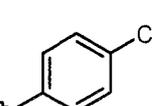
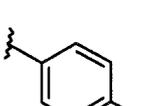
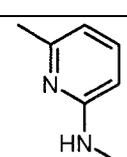
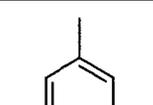
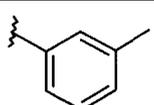
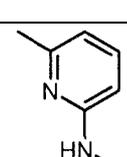
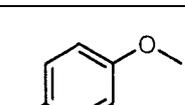
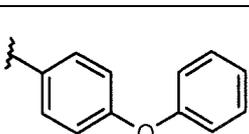
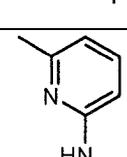
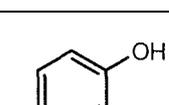
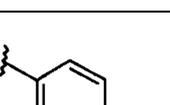
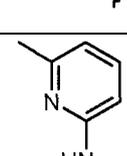
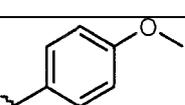
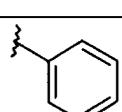
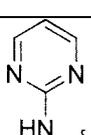
Las sales de sodio *trans-6b*, *cis-6c* y *cis-6d* pueden obtenerse mediante desprotonación con NaHCO₃. La epimerización conocida tras el tratamiento con NaOH se puede utilizar para la síntesis de las sales de sodio *trans-6c* y *trans-6d*. Las carboxamidas correspondientes se pueden sintetizar mediante anhídridos mixtos usando cloroformiato de *i*-butilo y cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (cloruro de TCBoc), respectivamente, seguido de la reacción *in situ* con las aminas correspondientes. El uso de cloruro de TCBoc evita la formación del producto secundario, el carboxiléster de isoquinolona, ya que no se elimina el alcohol u otra especie nucleófila. El fenol *trans-7o* se puede sintetizar escindiendo ambos grupos metoxi de *trans-7d* por medio de BBr₃.

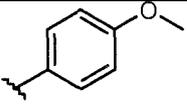
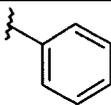
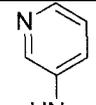
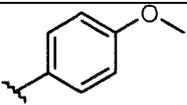
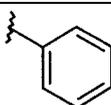
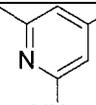
Los compuestos de los siguientes ejemplos y los ejemplos comparativos incluyendo su eficacia en la inhibición de la proteína Hsp70 tal como se determina mediante el ensayo de viabilidad celular descrito a continuación se resumen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

				
Comp.	R ¹	R ²	R ³	INA-6 CE ₅₀ (±sdv) [μM] ^a
<i>trans-5a</i>			-OH	6,9 (±0,3)
<i>trans-5b</i>			-OH	1,3 (±0,2)
<i>cis-5c</i>			-OH	>100
<i>trans-5c</i>			-OH	57 (±15)
<i>cis-5d</i>			-OH	>100
<i>trans-5d</i>			-OH	10,1 (±0,1)

<i>trans-6b</i>			Na ⁺ O ⁻	2,0 (±0,1)
<i>cis-6c</i>			Na ⁺ O ⁻	>100
<i>trans-6c</i>			Na ⁺ O ⁻	64 (±19)
<i>cis-6d</i>			Na ⁺ O ⁻	>100
<i>trans-6d</i>			Na ⁺ O ⁻	7,9 (±0,8)
<i>trans-7a</i>				2,3 (±0,6)
<i>trans-7b</i>				0,41 (±0,03)
<i>trans-7c</i>				~b
<i>trans-7d</i>				0,68 (±0,04)
<i>trans-7e</i>				0,88 (±0,10)
<i>trans-7f</i>				0,53 (±0,03)

<i>trans-7g</i>				7,1 (±0,3)
<i>trans-7h</i>				>100
<i>trans-7i</i>				>100
<i>trans-7j</i>				0,95 (±0,09)
<i>trans-7k</i>				6,4 (±0,7)
<i>trans-7l</i>				2,9 (±0,3)
<i>trans-7m</i>				43 (±12) ^b
<i>trans-7n</i>				>100 ^b
<i>trans-7o</i>				30(±2)
<i>trans-7p</i>				0,20 (±0,01)

<i>trans-7q</i>				0,57 (±0,02)
<i>trans-7r</i>				0,34 (±0,04)
^a Todos los valores CE ₅₀ son el promedio de al menos tres determinaciones ^b Precipitados en condiciones de ensayo				

Los datos de la tabla anterior demuestran que si se sustituyen los sustituyentes de la técnica anterior en la posición 4 de los derivados de tetrahidroisoquinolin-1-ona por los sustituyentes de acuerdo con la invención disminuyen significativamente los valores CE₅₀ de los compuestos indicando por tanto una mayor eficacia en la inhibición de la proteína Hsp70. Si, por ejemplo, el sustituyente OH de R³ en el compuesto *trans-5a* se sustituye por un sustituyente metilpiridinilamino en el compuesto *trans-7a*, el valor CE₅₀ disminuye de 6,9 a 2,3 μM. De manera similar, si en el compuesto *trans-5b* el sustituyente -OH de R³ está sustituido por metilpiridinilamino en el compuesto *trans-7b*, el valor CE₅₀ disminuye de 1,3 a 0,41 μM. Un ejemplo adicional es el compuesto *trans-5d* que trasporta un sustituyente -OH como R³ (y que por tanto, no está de acuerdo con la invención) y que presenta un valor CE₅₀ de 10,1 μM. Sustituir el sustituyente -OH por metilpiridinilamino (*trans-7d*), metilfenilamino (*trans-7e*) y piridinilamino (*trans-7f*) da como resultado una disminución en el valor CE₅₀ de 0,68, 0,88 y 0,53 μM, respectivamente. Por otro lado, los sustituyentes amino de R³ que no están de acuerdo con la invención dan como resultado compuestos que tienen valores de CE₅₀ significativamente aumentados de 7,1 μM (*trans-7g*) y por encima de 100 μM (*trans-7h* y *trans-7i*).

15 Ensayo de viabilidad celular

El efecto de la inhibición farmacológica de Hsp70 sobre la viabilidad celular se analizó tras 72 horas de tratamiento en linfocitos no malignos (células mononucleares procedentes de la sangre periférica) y linfocitos malignos (células de mieloma múltiple). Las células mononucleares se separaron de la sangre periférica de donantes sanos mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque. La línea de células INA-6 humana representa un modelo bien establecido del mieloma múltiple. Se evaluó el porcentaje de fracciones de células viables y apoptóticas usando un kit de tinción de anexina V -FITC/yoduro de propidio (PI) (Bender MedSystems, Viena, Austria) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, se lavaron las células en PBS, se incubaron durante 10 min en 100 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM /NaOH, pH 7,4 NaCl 140 mM, CaCl₂ 2,5 mM) que contenía 2,5 ml de la mezcla anexina V-FITC 1 mg/ml de yoduro de propidio (PI), posteriormente se diluyó con 100 ml de tampón de unión y se analizó mediante citometría de flujo (FACSCalibur/CELLQuest; Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Mientras que las células viables son negativas para anexina V-FITC y PI, las células apoptóticas tempranas muestran una tinción positiva de la anexina V-FITC, y las células en una etapa apoptótica posterior, en la que pierden la integridad de su membrana, incorporan adicionalmente Pi unido a ADN. Para establecer las curvas de destrucción, se titularon las concentraciones de los compuestos ensayados, y se analizaron adicionalmente las fracciones de células viables medidas utilizando el software de cálculo Prism (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Ensayos de apoptosis. Se investigó la prevención de la apoptosis dependiente de Hsp70 mediante análisis de los factores inductores de la apoptosis (AIF) y de las caspasas 9 y 3 en células INA-6. Las células INA-6 se trataron con 0,6 μM de compuesto *trans-7b* durante 8 horas antes de analizar la translocación nuclear de AIF. Se utilizó la tinción de la proteína nuclear de la lámina A como control de carga. Tras el tratamiento de las células INA-6 con 0,6 μM del compuesto *trans-7b* durante 24 horas, se analizaron la escisión y la activación de las caspasas 9 y 3 mediante el ensayo Western. El análisis de la escisión del sustrato de caspasa auténtico PARP sirvió como control de la activación de la caspasa. Se empleó el tratamiento simultáneo con el inhibidor pan-caspasa Z-VAD-FMK (50 μM) como otro control de la especificidad.

Análisis mediante transferencia Western. Se determinaron los niveles de expresión de la proteína con los procedimientos de transferencia Western (M. Chatterjee, et al., Blood 2002, 100, 3311-3318). Tras la separación mediante SDS-PAGE, se transfirieron las proteínas sobre membranas de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania) y se tiñeron con anticuerpos contra Hsp72, Hsp73, Hsp90 (todos de Enzo Life Science, Lörrach, Alemania), AIF, lámina A, caspasas 9 y 3, PARP (todas de Santa Cruz, Heidelberg, Alemania). Se empleó un anticuerpo dirigido contra la α tubulina (Sigma, Deisenhofen, Alemania) para evaluar la igualdad de carga. Los anticuerpos utilizados fueron anticuerpo dirigido contra anticuerpo de rata (Enzo Life Science), contra anticuerpo de conejo y contra anticuerpo de ratón (ambos de GE Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido).

Como se demuestra por los datos en la Figura 1, el tratamiento con *trans-7b* disminuye la expresión de HSP72 y HSP73 pero no la de HSP90, e inhibe la actividad multi-chaperona de HSP70/HSP90 conduciendo a la regulación

por defecto de los niveles de expresión constitutivos de las proteínas cliente dependientes de HSP70 bien definidas en células de mieloma. Las proteínas de choque térmico HSP72 y HSP73 interactúan de forma crítica con HSP90 para mediar una función esencial de chaperona en una gran cantidad de proteínas incluyendo varios intermedios de señalización. De acuerdo con una firma de proteína cliente dependiente de HSP72/73 establecida y su papel para la supervivencia en el MM, se evaluó el efecto anti-HSP72/73 propuesto de *trans-7b* en el modelo de la línea de células INA-6 de mieloma múltiple (MM). Las células INA-6 se incubaron tanto con DMSO como disolvente de control o con el compuesto *trans-7b* (0,6 μ M), y se incubaron adicionalmente con el inhibidor de la pan-caspasa Z-VAD-FMK (50 μ M) antes de los análisis mediante la transferencia Western de la expresión de HSP72, HSP73 o HSP90 (Figura 1A), de la expresión de algunos intermedios de señalización dependientes de la chaperona HSP70/HSP90 bien definidos o sus sustratos (Figura 1B), o de la translocación nuclear dependiente de HSP70 del factor inductor de la apoptosis (AIF) (Figura 1C). Para los análisis Western, tanto los aglomerados de células completas (Figura 1A y 1B) como los aglomerados nucleares (Figura 1C) se disolvieron en tampón de lisis (HEPES 20 mM (pH 7,9), NaCl 350 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,1 mM, NP40 al 1 %, ditiotreitolo (DTT) 0,5 mM, Na₃VO₄ 1 mM, PMSF 0,1 mM y 1 μ g/ml de aprotinina). Los lisados se clarificaron mediante centrifugación, se midieron mediante el ensayo cuantitativo de proteínas (Bio-Rad, Munich, Alemania) y se sometieron a electroforesis en gel de SDS. Se transfirieron las proteínas sobre membranas de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania), incubadas con anticuerpos primarios contra HSP72, HSP73, HSP90 (de Stressgen Bioreagents, Ann Arbor, USA), AKT, C-Raf, RIP, IKK α , p-MEK, MEK, p-ERK, ERK, p-STAT3, STAT3, AIF (de Cell Signaling Technology, Frankfurt a.Main, Alemania), Lámina A, β -actina (de Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Alemania), o α -tubulina (de Biozol Eching, Alemania) de acuerdo con procedimientos normalizados y se visualizaron con anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano picante (HRP) dirigidos contra anticuerpos de conejo usando un sistema de detección por quimioluminiscencia mejorado (ECL, Amersham, Friburgo/Alemania). El análisis WB muestra que, a diferencia de HSP90 (y α -tubulina, que se tiñó como control de carga), se redujo el nivel de expresión constitutiva de las isoformas HSP70 principales, HSP72 y HSP73, indicando su unión a *trans-7b* y su posterior degradación (Figura 1A). Además, se han observado niveles de expresión reducidos en gran cantidad de proteínas de señalización, que han mostrado ser dependientes sobre la función multi-chaperona de HSP70/HSP90. Por lo tanto, los niveles de AKT, C-Raf, RIP, IKK α y MEK se regularon por defecto fuertemente después del tratamiento con *trans-7b*. Asimismo, p-MEK como sustrato de Raf, p-ERK como sustrato de MEK así como pSTAT3 como sustrato de la quinasa janus están regulados por defecto (Figura 1B). Puesto que la expresión de HSP90 permanece inalterada (Figura 1A), estos resultados muestran claramente que *trans-7b* perturba la función de la chaperona mediada por HSP70. Además de los intermedios de señalización, el factor inductor de la apoptosis (AIF), que es un factor proapoptótico que es fisiológicamente inactivo a través de la unión a HSP70, se analizó después del tratamiento con *trans-7b*. El análisis Western desveló que AIF activado se desplazó desde el citosol al núcleo 8 horas después del tratamiento con *trans-7b*. Este hallazgo indica que la unión de HSP70 con AIF se evita mediante *trans-7b*.

Como se demuestra por los datos en la Figura 2, el tratamiento con *trans-7b* conduce a la activación de las caspasas 9 y 3, y a la inducción de la apoptosis en células INA-6 MM malignas, pero no en células mononucleares de sangre periférica no malignas (PBMC). En la Figura 2A se muestran los análisis por transferencia Western de las caspasas 9 y 3, y el sustrato de caspasa PARP (panel superior), y los análisis de viabilidad (panel inferior) de las células INA-6 MM tras el tratamiento con *trans-7b* durante 24 horas. Las células INA-6 se incubaron tanto con DMSO (como disolvente de control) como con 0,6 μ M de *trans-7b*, y se incubaron adicionalmente tanto con DMSO como con el inhibidor de la pan-caspasa Z-VAD-FMK antes de los análisis Western o la evaluación de la viabilidad (sin tratamiento simultáneo con Z-VAD-FMK) mediante la tinción doble de la anexina V/yoduro de propidio. Para los análisis Western, se disolvieron aglomerados de células INA-6 en tampón de lisis (HEPES 20 mM (pH 7,9), NaCl 350 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,1 mM, NP40 al 1 %, ditiotreitolo (DTT) 0,5 mM, Na₃VO₄ 1 mM, PMSF 0,1 mM y 1 μ g/ml de aprotinina). Los lisados se clarificaron mediante centrifugación, se midieron mediante el ensayo cuantitativo de proteínas (Bio-Rad, Munich, Alemania) y se sometieron a electroforesis en gel de SDS. Se transfirieron las proteínas sobre membranas de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania), se incubaron con anticuerpos específicos de la caspasa 9, la caspasa 3 o PARP (Cell Signaling Technology, Frankfurt a.Main, Alemania) de acuerdo con procedimientos normalizados y se visualizaron con anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano picante (HRP) dirigidos contra anticuerpos de conejo usando un sistema de detección de la quimioluminiscencia mejorado (ECL, Amersham, Friburgo/Alemania). Los análisis Western desvelan la escisión secuencial de la caspasa 9 y 3 que conduce a su activación como se ha indicado mediante la escisión específica de PARP. Se llevó a cabo la tinción con anexina V/yoduro de propidio (PI) utilizando un kit de anexina recombinante humana/yoduro de propidio conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (BenderMedSystems, Viena, Austria) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células INA-6 se lavaron en PBS, se incubaron durante 15 minutos en 100 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM/NaOH, pH 7,4 NaCl 140 mM, CaCl₂ 2,5 mM) que contenía una mezcla de 2,5 ml de anexina V-FITC y 1 mg/ml de PI y se analizaron mediante citometría de flujo (FACSCalibur/CELLQuest; Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Mientras que la apoptosis inicial se caracteriza por una reacción de tinción positiva de la anexina V-FITC, las células en una etapa apoptótica posterior pierden la integridad de su membrana e incorporan adicionalmente PI. Por lo tanto, la fracción de células viables sigue siendo negativa para la anexina V-FITC y PI. En comparación con el control de DMSO (100 %), la viabilidad de las células INA-6 tratadas con *trans-7b* aumentó drásticamente. Por el contrario, si las células INA-6 MM se incubaron simultáneamente con el inhibidor de la pan-caspasa Z-VAD-FMK (50 μ M), que inhibieron suficientemente la activación de la caspasa y la escisión de PARP, se evitó en última instancia la inducción de la apoptosis indicando que la apoptosis inducida por *trans-7b* es específicamente dependiente de la activación de la caspasa. Basándose

en los experimentos anteriormente descritos se llevaron a cabo también análisis de viabilidad de INA-6 en comparación con PBMC no malignas seleccionando un tiempo de incubación más largo (72 horas) como se muestra en la Figura 2B o C. Se han calculado los datos brutos de tres experimentos independientes para establecer las medias, las desviaciones estándar y las curvas de dosis-efecto de *trans-7b*. Los datos experimentales resultantes muestran que las células tumorales INA-6 son muy sensibles (en un intervalo micromolar bajo) al tratamiento con *trans-7b*, mientras que las PBMC carecen de cualquier efecto citotóxico incluso a concentraciones micromolares mayores.

Los datos de la Figura 3 muestran que la inhibición simultánea de HSP72/73 por *trans-7b* afectaron fuertemente el efecto apoptótico del inhibidor de HSP90 NVP-AUY922. La proteína de choque térmico HSP90, que coopera de forma crítica con HSP72 y HSP73 para mediar la función de la chaperona para una multitud de proteínas, se contempla como una diana terapéutica razonable en el MM. Los efectos sinérgicos de la inhibición combinatoria de HSP90/HSP70 en MM se demostraron recientemente. Por lo tanto, se analizaron los efectos potenciales de un tratamiento simultáneo de *trans-7b* con el inhibidor de HSP90 NVP-AUY922 sobre la viabilidad de las células INA-6. Se incubaron células INA-6 tanto con DMSO (como disolvente control), concentraciones subletales de AUY922 (7,5 nM) o *trans-7b* (3.5 µM) o con una combinación de ambos. Se midió la viabilidad mediante tinción doble con anexina V-FITC/yoduro de propidio (BenderMedSystems, Viena, Austria) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se lavaron en PBS, se incubaron durante 15 minutos en 100 ml de tampón de unión (HEPES 10 mM/NaOH, pH 7,4 NaCl 140 mM, CaCl₂ 2,5 mM) que contenía una mezcla de 2,5 ml de anexina V-FITC y 1 mg/ml de PI y se analizaron mediante citometría de flujo (FACSCalibur/CELLQuest; Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Mientras que la apoptosis inicial se caracteriza por una reacción de tinción positiva de la anexina V-FITC, las células en una etapa apoptótica posterior pierden la integridad de su membrana e incorporan adicionalmente PI. Por lo tanto, la fracción de células viables sigue siendo negativa para la anexina V-FITC y PI. Los datos brutos de las tres mediciones independientes se ajustaron en relación a sus respectivos controles de DMSO, y se calcularon las medias y las desviaciones estándar usando el software Graphpad Prism (Graphpad, La Jolla, USA). Los datos experimentales muestran claramente que el tratamiento con el inhibidor de HSP72/73 *trans-7b* potenció fuertemente el efecto apoptótico del inhibidor de HSP90 NVP-AUY922.

Procedimientos generales para la síntesis de las iminas

Método A: A una solución del derivado de anilina (1 equiv.) en etanol absoluto se añadió el aldehído correspondiente (1 equiv.) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cristalización (**3a-c**). Método B: El derivado de anilina (1 equiv.) se disolvió en una mezcla de L-lactato de etilo y agua, y se añadió el aldehído correspondiente (1 equiv.). La solución se agitó hasta que se disolvieron todos los compuestos. Los cristales formados inmediatamente se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío para dar el producto. (**3d-h**)

Procedimiento general para la síntesis de los ácidos carboxílicos de *cis*-isoquinolona (*cis*-5c-d)

A una solución de una imina (1 equiv.) en cloroformo absoluto (1 equiv.) se añadió anhídrido homoftálico en atmósfera de Ar y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y el precipitado bruto se purificó mediante cristalización.

Procedimiento general para la síntesis de los ácidos carboxílicos de *trans*-isoquinolona (*trans*-5a-h)

Se disolvió anhídrido homoftálico (1 equiv.) en diclorometano absoluto en atmósfera de Ar. La solución se enfrió a 0°C y se añadió TiCl₄ (1 equiv.) con agitación. Después de 5 min se añadió N,N-diisopropiletilamina (1 equiv.) y la solución se agitó durante 30 min. La imina correspondiente disuelta en diclorometano (1,5 equiv.) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, primer eluyente cloroformo/etanol/ácido fórmico 10:0,3:0,1, segundo eluyente cloroformo/acetato de etilo/*n*-hexano/ácido fórmico 7,5:0,25:0,05, y tercer eluyente éter de petróleo/acetato de etilo/ácido fórmico 3:2:0,02 si es necesario).

Procedimiento general para la síntesis de las *trans*-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamidas (*trans*-7a-n, p-r)

El respectivo ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo absoluto (5 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a 0°C. Se añadió tanto NaHCO₃ sólido como NEt₃. Posteriormente se añadieron 1,5 equiv. de cloroformiato *i*-butilo y cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo, respectivamente. La mezcla se agitó durante 30 min a 0°C, se añadió la amina correspondiente (1,5 equiv.), y la solución se agitó durante 2 h más mientras se dejaba calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente.

Usando los anteriores procedimientos generales se prepararon los siguientes compuestos como ejemplos comparativos y ejemplos de acuerdo con la invención. Se pretende que estos ejemplos sean solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplo comparativo 1

5 **Ácido *trans*-2,3-Difenil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5a):** Anhídrido homoftálico (15 mmol, 2,4 g), N,N-diisopropiletilamina (15 mmol, 2,6 ml), tetracloruro de titanio (15 mmol, 1,7 ml), **3a** (22,5 mmol, 4,1 g); rendimiento: 41 % (47 %), sólido incoloro; Pf: 226-229°C.

Ejemplo comparativo 2

10 **Ácido *trans*-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5b):** Anhídrido homoftálico (15 mmol, 2,4 g), N,N-diisopropiletilamina (15 mmol, 2,6 ml), tetracloruro de titanio (15 mmol, 1,7 ml), **3b** (22,5 mmol, 4,8 g); rendimiento: 44 %; sólido incoloro; Pf: 171-173°C.

Ejemplo comparativo 3

15 **Ácido *cis*-2-(4-Metoxifenil)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*cis*-5c):** Anhídrido homoftálico (40 mmol, 6,5 g), **3c** (60 mmol, 12,7 g); el producto en bruto se purificó mediante cristalización en acetato de etilo. Rendimiento: 48 % (91 %); sólido incoloro; Pf: 208-209°C.

Ejemplo comparativo 4

20 **Ácido *trans*-2-(4-Metoxifenil)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5c):** Anhídrido homoftálico (31 mmol, 5,0 g), N,N-diisopropiletilamina (31 mmol, 5,3 ml), tetracloruro de titanio (31 mmol, 3,4 ml), **3c** (46 mmol, 9,8 g); rendimiento: 44 % (63 %); sólido incoloro amorfo; Pf: 106-118°C.

Ejemplo comparativo 5

25 **Ácido *cis*-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*cis*-5d):** Anhídrido homoftálico (30 mmol, 4,9 g), **3d** (30 mmol, 7,2 g); el producto en bruto se purificó mediante cristalización en etanol. Rendimiento: 44 %; sólido incoloro; Pf: 232-233°C.

30

Ejemplo comparativo 6

35 **Ácido *trans*-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5d):** Anhídrido homoftálico (19 mmol, 3,1 g), N,N-diisopropiletilamina (19 mmol, 3,2 ml), tetracloruro de titanio (19 mmol, 2,1 ml), **3d** (28 mmol, 6,8 g); rendimiento: 47 %; sólido incoloro; Pf: 201-203°C.

Ejemplo comparativo 7

40 **Ácido *trans*-2,3-Bis(4-fluorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5e):** Anhídrido homoftálico (13 mmol, 2,2 g), N,N-diisopropiletilamina (13 mmol, 2,3 ml), tetracloruro de titanio (13 mmol, 1,5 ml), **3e** (16 mmol, 3,5 g); rendimiento: 49 %; sólido incoloro amorfo; Pf: 116-118°C.

Ejemplo comparativo 8

45 **Ácido *trans*-2,3-Bis(4-clorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5f):** Anhídrido homoftálico (9 mmol, 1,5 g), N,N-diisopropiletilamina (9 mmol, 1,6 ml), tetracloruro de titanio (9 mmol, 1,0 ml), **3f** (11 mmol, 2,8 g); rendimiento: 39 %; sólido incoloro amorfo; Pf: 116-127°C.

Ejemplo comparativo 9

50 **Ácido *trans*-2,3-Bis(3,5-dimetilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5g):** Anhídrido homoftálico (11 mmol, 1,8 g), **3g** (13,5 mmol, 3,2 g); el producto en bruto se disolvió en acetonitrilo y se inició la cristalización añadiendo éter de petróleo para dar ***trans*-5g puro**. Rendimiento: 58 %; sólido incoloro; Pf: 269-271 °C.

Ejemplo comparativo 10

55 **Ácido *trans*-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-(4-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (*trans*-5h):** Anhídrido homoftálico (8 mmol, 1,3 g), N,N-diisopropiletilamina (8 mmol, 1,4 ml), tetracloruro de titanio (8 mmol, 0,9 ml), **3h** (10 mmol, 3,0 g); rendimiento: 46 %; sólido incoloro amorfo; Pf: 109-115°C.

60

Ejemplo comparativo 11

65 ***trans*-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de sodio (*trans*-6b):** El compuesto ***trans*-5b** (0,4 mmol, 150 mg) se suspendió en etanol y se añadió una solución de NaHCO₃ (0,4 mmol, 400 µl, 1M). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente el disolvente se evaporó para dar ***trans*-6b puro**. Rendimiento: 96 %; sólido incoloro; Pf: 97-99°C.

Ejemplo comparativo 12

5 ***cis*-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de sodio (*cis*-6c):** El compuesto *cis*-5c (0,5 mmol, 200 mg) se suspendió en etanol y se añadió una solución de NaHCO₃ (0,5 mmol, 540 µl, 1M). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente el disolvente se evaporó para dar *cis*-6c puro. Rendimiento: 98 %; sólido incoloro; Pf: 234-236°C.

Ejemplo comparativo 13

10 ***trans*-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de sodio (*trans*-6c):** El compuesto *cis*-5c (0,5 mmol, 200 mg) se suspendió en etanol y se añadió una solución de NaOH (0,5 mmol, 70 µl, 8M). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente el disolvente se evaporó para dar *trans*-6c puro. Rendimiento: 97 %; sólido incoloro; Pf: 207-209 °C.

Ejemplo comparativo 14

15 ***trans*-2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de sodio (*cis*-6d):** El compuesto *cis*-5d (0,5 mmol, 200 mg) se suspendió en etanol y se añadió una solución de NaHCO₃ (0,5 mmol, 500 µl, 1 M). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente el disolvente se evaporó para dar *cis*-6d puro. Rendimiento: 98 %; sólido incoloro; Pf: 208-209°C.

Ejemplo comparativo 15

25 ***cis*-2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de sodio (*trans*-6d):** El compuesto *cis*-5d (1 mmol, 400 mg) se suspendió en etanol y se añadió una solución de NaOH (1 mmol, 125 µl, 8M). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetona y se inició la cristalización añadiendo éter dietílico para dar *trans*-6d puro. Rendimiento: 89 %; sólido incoloro; Pf: 216-218°C.

Ejemplo 1

30 ***trans*-N-(6-Metilpiridin-2-il)-1-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7a):** Cantidades: *trans*-5a (0,9 mmol, 300 mg), NaHCO₃ (0,9 mmol, 75 mg), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil (1,3 mmol, 315 mg) y 2-amino-6-picolina (1,3 mmol, 135 µl). El precipitado se filtró, se suspendió en agua y se secó *al vacío*. Rendimiento: 82 %; sólido incoloro; Pf: 265-266°C.

Ejemplo 2

40 ***trans*-3-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7b):** Cantidades: *trans*-5b (1 mmol, 375 mg), NaHCO₃ (2 mmol, 170 mg), cloroformiato de *i*-butilo (1,5 mmol, 195 µl) y 2-amino-6-picolina (1,5 mmol, 150 µl). El precipitado se filtró y se extrajo con CHCl₃ usando un extractor soxhlet. Se evaporó la fase orgánica resultante. La cristalización del acetato de etilo y del tolueno proporcionó *trans*-7b. Rendimiento: 55 %; sólido incoloro; Pf: 265-268°C.

Ejemplo 3

45 ***trans*-2-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7c):** Cantidades: *trans*-5c (2 mmol, 750 mg), NaHCO₃ (4 mmol, 335 mg), cloroformiato de *i*-butilo (3 mmol, 390 µl) y 2-amino-6-picolina (3 mmol, 305 µl). El precipitado se filtró y se extrajo con CHCl₃ usando un extractor soxhlet. Se evaporó la fase orgánica obtenida. La cristalización del acetato de etilo proporcionó *trans*-7c. Rendimiento: 54 %; sólido incoloro; Pf: 284-286°C.

Ejemplo 4

55 ***trans*-2,3-Bis(4-metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7d):** Cantidades: *trans*-5d (3,5 mmol, 1,4 g), NaHCO₃ (7 mmol, 585 mg), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (5,2 mmol, 1,25 g) y 2-amino-6-picolina (5,2 mmol, 525 µl). El precipitado se filtró y se extrajo con CHCl₃ usando un extractor soxhlet. Se evaporó la fase orgánica obtenida. La cristalización de MeOH proporcionó *trans*-7d. Rendimiento: 71 %; sólido incoloro; Pf: 252-254°C.

Ejemplo 5

65 ***trans*-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7e):** Cantidades: *trans*-5d (2 mmol, 810 mg), NaHCO₃ (4 mmol, 335 mg), cloroformiato de *i*-butilo (3 mmol, 390 µl) y *m*-toluidina (3 mmol, 320 µl). Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución

acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío hasta unos pocos ml y se precipitó *trans-7e* añadiendo Et₂O. Rendimiento: 64 %; sólido incoloro; Pf: 254-256°C.

Ejemplo 6

5 ***trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7f)***: Cantidades: *trans-5d* (2 mmol, 810 mg), NaHCO₃ (4 mmol, 335 mg), cloroformiato de *i*-butilo (3 mmol, 390 µl) y 2-aminopiridina (3 mmol, 280 mg). El precipitado se filtró, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cristalización del acetato de etilo proporcionó *trans-7f*. Rendimiento: 10 62 %; sólido incoloro; Pf: 219-229°C.

Ejemplo comparativo 16

15 ***trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-N-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7g)***: Cantidades: *trans-5d* (1,2 mmol, 500 mg), NaHCO₃ (1,2 mmol, 105 mg), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,9 mmol, 445 mg) y metilamina (1,9 mmol, 0,9 µl, 2M en THF). El disolvente se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, *n*-hexano/acetato de etilo/ácido fórmico 1:2:0,1) y se cristalizó en acetato de etilo para dar *trans-7g*. Rendimiento: 74 %; sólido incoloro; Pf: 202-203°C.

Ejemplo comparativo 17

20 ***trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7h)***: Cantidades: *trans-5d* (1,0 mmol, 400 mg), NEt₃ (1,0 mmol, 140 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 360 mg) y dimetilamina (2,0 mmol, 1,0 ml, 2M en THF). El disolvente se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, 1^a *n*-hexano/acetato de etilo/ácido fórmico 1:10:0,1 y 2^a cloroformio/etanol 1 0:0,5) para dar *trans-7h*. Rendimiento: 90 %; sólido incoloro amorfo; Pf: 105-107°C.

Ejemplo comparativo 18

30 ***trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7i)***: Cantidades: *trans-5d* (1,2 mmol, 500 mg), NEt₃ (1,2 mmol, 175 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,9 mmol, 445 mg) y 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina (1,9 mmol, 260 mg). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La cristalización del acetato de etilo proporcionó *trans-7i*. 35 Rendimiento: 63 %; sólido incoloro; Pf: 131-133°C.

Ejemplo 7

40 ***trans-N-(3,5-Dimetilfenil)-2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7j)***: Cantidades: *trans-5d* (1,2 mmol, 500 mg), NEt₃ (1,2 mmol, 175 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,9 mmol, 445 mg) y 3,5-dimetilanilina (1,9 mmol, 230 µl). El precipitado se filtró, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar *trans-7j*. Rendimiento: 91 %; sólido incoloro; Pf: 286-288°C.

Ejemplo 8

45 ***trans-2,3-Bis(4-fluorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7k)***: Cantidades: *trans-5e* (1,3 mmol, 500 mg), NEt₃ (1,3 mmol, 185 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (2,0 mmol, 475 mg) y 2-amino-6-picolina (2,00 mmol, 200 µl). El precipitado se filtró y cristalizó en CHCl₃ para dar *trans-7k*. Rendimiento: 90 %; cristales incoloros; Pf: 275-277°C, 50

Ejemplo 9

55 ***trans-2,3-Bis(4-clorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7l)***: Cantidades: *trans-5f* (1 mmol, 410 mg), NEt₃ (1 mmol, 140 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 360 mg) y 2-amino-6-picolina (1,5 mmol, 150 µl). El precipitado se filtró, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La cristalización en acetato de etilo proporcionó *trans-7l*. Rendimiento: 77 %; sólido incoloro; Pf: 241-242°C.

Ejemplo 10

60 ***trans-2,3-Bis(3,5-dimetilfenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (trans-7m)***: Cantidades: *trans-5g* (1 mmol, 400 mg), NEt₃ (1 mmol, 140 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 360 mg) y 2-amino-6-picolina (1,5 mmol, 150 µl). El precipitado se filtró, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La cristalización en acetato de etilo proporcionó *trans-7m*. Rendimiento: 94 %; sólido incoloro; Pf: 281-283°C. 65

Ejemplo comparativo 19

- 5 ***trans*-3-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-2-(4-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7n):** Cantidades: *trans*-5h (1 mmol, 465 mg), NEt₃ (1 mmol, 140 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 360 mg) y 2-amino-6-picolina (1,5 mmol, 150 µl). El precipitado se filtró, se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa de ácido fórmico (5 %). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La cristalización en CHCl₃ proporcionó *trans*-7n. Rendimiento: 83 %; sólido incoloro; Pf: 240-242°C.

10 **Ejemplo 11**

- 15 ***trans*-2,3-Bis(4-hidroxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7o):** El compuesto *trans*-7d (2 mmol, 1,0 g) se disolvió en diclorometano absoluto en atmósfera de Ar y se enfrió a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (24 mmol, 2,3 ml) gota a gota a la solución agitada. Después de 2h la reacción se interrumpió con un exceso de MeOH. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, cloroformo/etanol 10:1) para dar *trans*-7o. Rendimiento: 61 %; sólido incoloro; Pf: 298-301 °C (decompn.).

20 **Ejemplo 12**

- 25 ***trans*-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7p):** Cantidades: *trans*-5b (0,7 mmol, 250 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 mmol, 115 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,0 mmol, 240 mg) y 2-aminopirimidina (1,3 mmol, 130 mg). El disolvente se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, cloroformo/etanol 10:1) y se cristalizó a partir de tolueno para dar *trans*-7p. Rendimiento: 48 %; sólido incoloro; Pf: 273-275°C.

30 **Ejemplo 13**

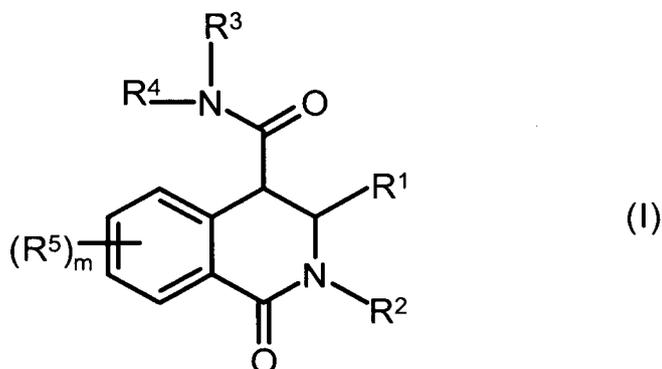
- 35 ***trans*-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7q):** Cantidades: *trans*-5b (1,3 mmol, 500 mg), NEt₃ (1,3 mmol, 180 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (2,0 mmol, 480 mg) y 3-aminopiridina (2,7 mmol, 250 mg). El disolvente se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, cloroformo/etanol 10:1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar *trans*-7q. Rendimiento: 86 %; sólido incoloro; Pf: 219-221 °C.

35 **Ejemplo 14**

- 40 ***trans*-N-(4,6-Dimetilpiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida (*trans*-7r):** Cantidades: *trans*-5b (0,8 mmol, 300 mg), NEt₃ (0,8 mmol, 110 µl), cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (1,2 mmol, 290 mg) y 2-amino-4,6-dimetilpiridina (1,6 mmol, 195 mg). El precipitado se filtró y cristalizó a partir de acetato de etilo para dar *trans*-7r. Rendimiento: 45 %; sólido incoloro; Pf: 265-267°C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



5

en la que

- 10 R^1 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y ;
 R^2 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y' ;
 R^3 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes Y'' ;
 Y , Y' e Y'' se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ,
haloalcoxi C_{1-6} , nitro, $-NR^6R^7$, $-CO-R^8$, $-CO-NR^6R^7$, $-COOR^8$ y $-CO-NR^6-CO-R^8$;
15 R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro o $-NR^6R^7$;
 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
 R^8 es alquilo C_{1-6} ;
y
20 m representa un número entero de 0 a 3, en donde si m es 2 o 3, los sustituyentes R^5 pueden seleccionarse independientemente entre sí;
y que es un enantiómero *trans*,

con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no sea 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida o 2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 y R^2 son fenilo.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 en el que R^3 es fenilo o piridinilo.

30

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Y e Y' se seleccionan independientemente entre halógeno, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que Y'' es metilo o etilo.

35

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 y R^2 , si están sustituidos, trasportan al menos un sustituyente en la posición orto o para respecto a la posición en la que R^1 y R^2 están unidos al anillo de tetrahydroisoquinolin-1-ona.

40

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 y/o R^2 trasportan un sustituyente seleccionado entre halógeno, metoxi y etoxi en la posición para respecto a la posición en la que R^1 y R^2 están unidos al anillo de tetrahydroisoquinolin-1-ona.

45

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^3 es piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, metililo o 3,5-dimetilfenilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que m es 0.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es

50

trans-N-(6-Metilpiridin-2-il)-1-oxo-2,3-difenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-2-(4-Metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-4-carboxamida,

trans-2,3-Bis(4-metoxifenil)-1-oxo-N-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-N-(3,5-Dimetilfenil)-2,3-bis(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-2,3-Bis(4-fluorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,
5 *trans*-2,3-Bis(4-clorofenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,
trans-3-(4-Metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-N-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida, o
trans-N-(4,6-Dimetilpiridin-2-il)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.

10 11. La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no sea 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida o 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-piridin-2-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.

15 12. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que incluyen 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida y 2,3-bis(4-metoxifenil)-N-piridin-2-il-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida para su uso en el tratamiento o la inhibición del cáncer, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis.

20 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento o la inhibición del mieloma múltiple.

Figura 1

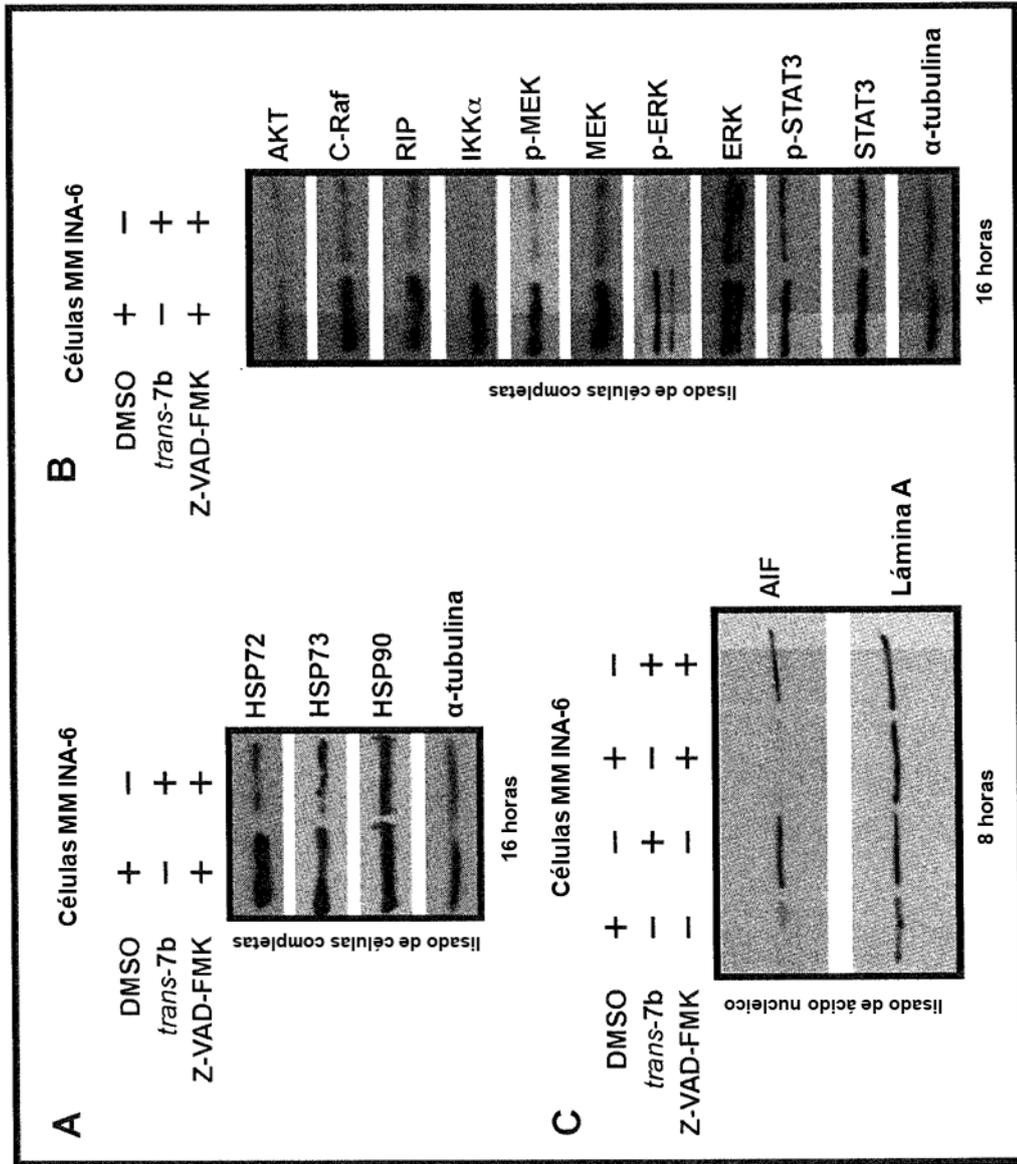
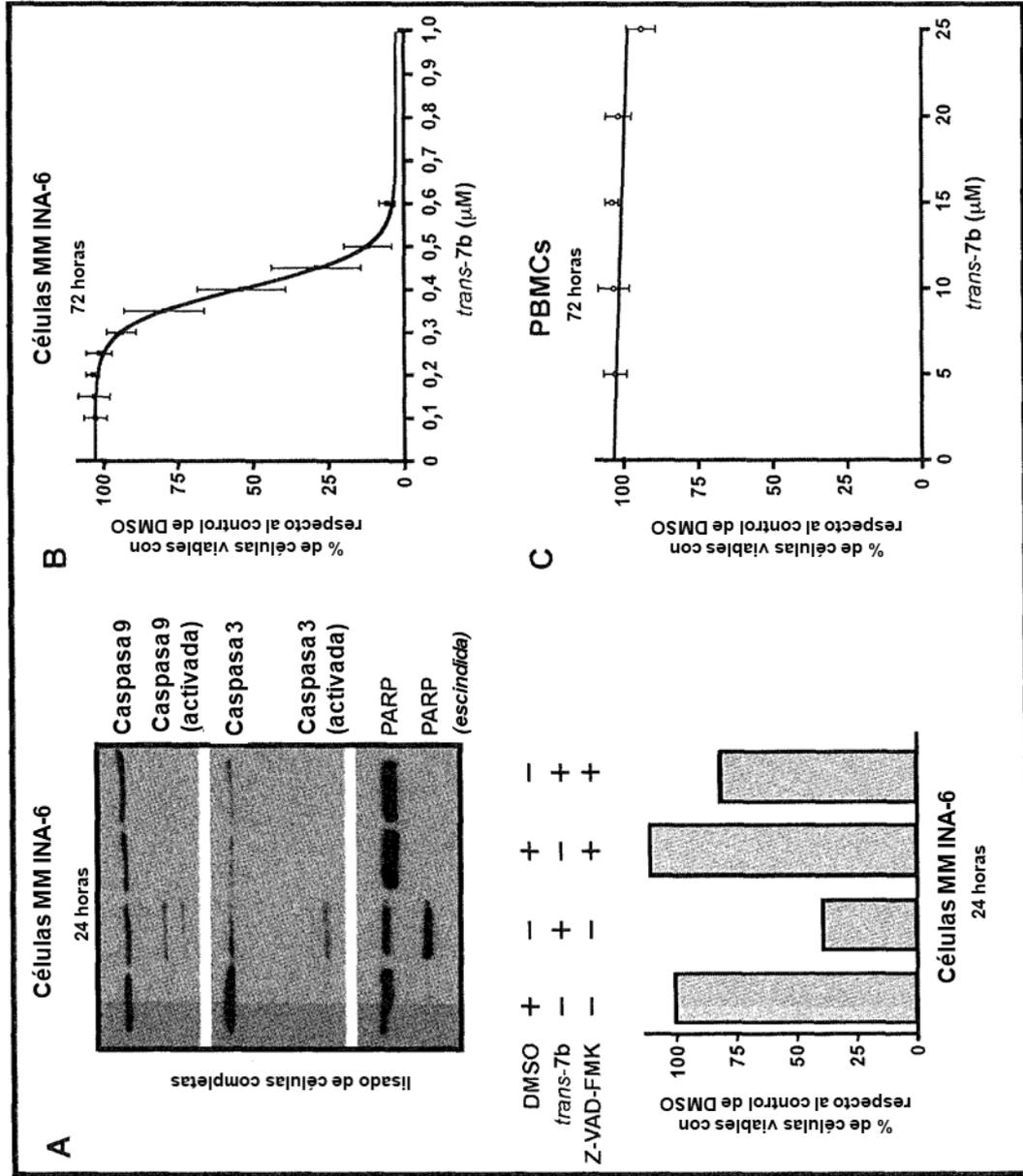


Figura 2



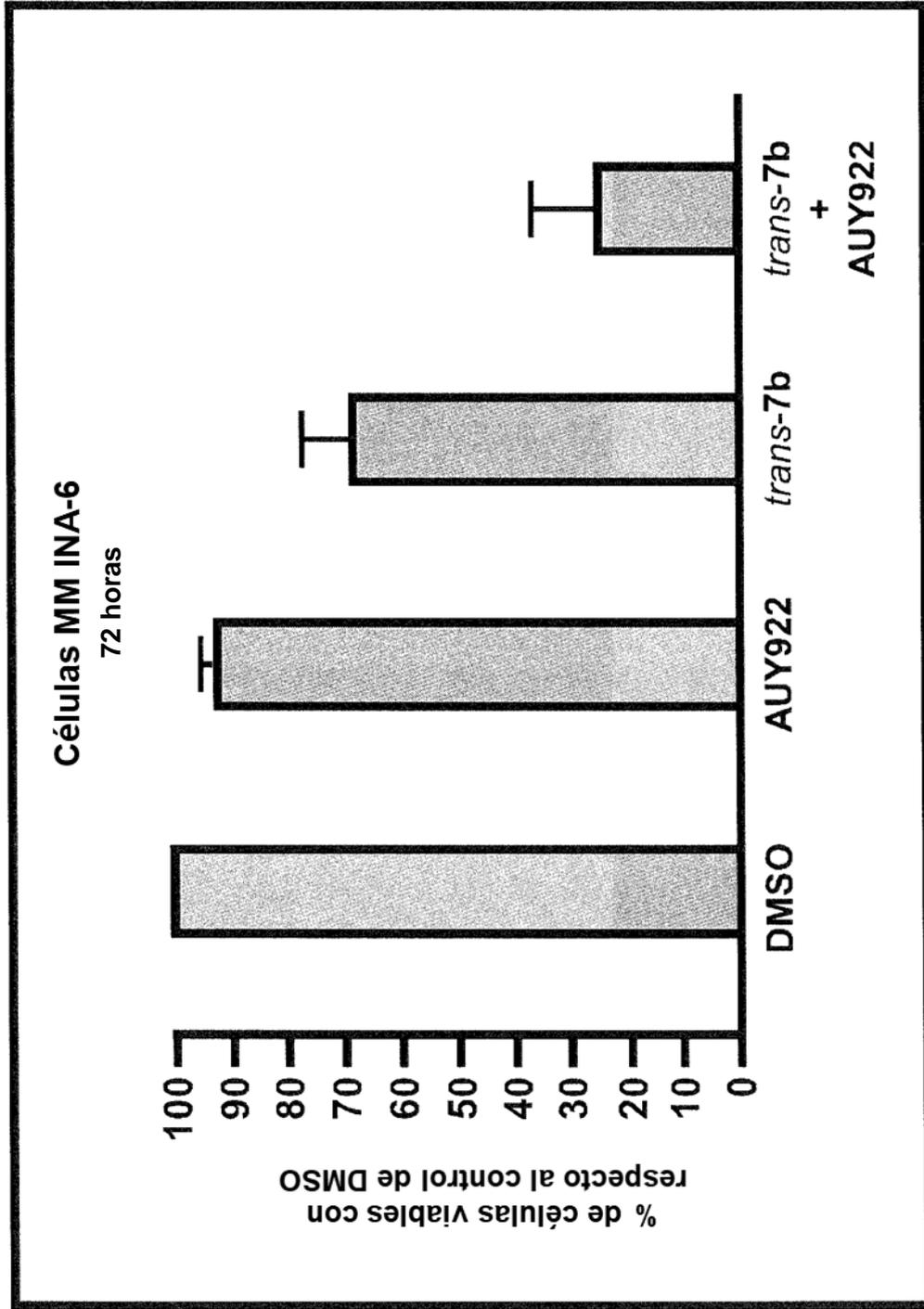


Figura 3