

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 531**

51 Int. Cl.:

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/US2012/037340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12154967**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12781736 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2707101**

54 Título: **Reguladores de proteostasis**

30 Prioridad:
12.05.2011 US 201161485421 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2019

73 Titular/es:
**PROTEOSTASIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
80 Guest Street, 5th Floor
Boston, MA 02135, US**

72 Inventor/es:
**FOLEY, MEGAN;
TAIT, BRADLEY y
CULLEN, MATTHEW**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 724 531 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

Reguladores de proteostasis

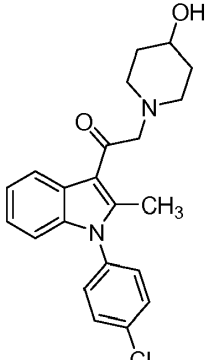
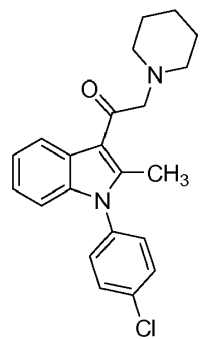
5 Antecedentes de la invención

Las células normalmente mantienen un equilibrio entre la síntesis, pliegue, tráfico, agregación y degradación de proteínas, denominado homeostasis de proteínas, utilizando sensores y redes de rutas [Sitia et al., Nature 426:891-894, 2003; Ron et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8:519-529, 2007]. El mantenimiento celular de la homeostasis de proteínas, o proteostasis, se refiere al control de la conformación, interacciones de unión, localización y concentración de las proteínas individuales que constituyen el proteoma. El pliegue in vivo de las proteínas se lleva a cabo mediante interacciones entre la cadena polipeptídica que se pliega y componentes celulares macromoleculares, entre ellos múltiples clases de chaperones y enzimas de pliegue, que minimizan la agregación [Wiseman et al., Cell 131:809-821, 2007]. Una proteína dada se pliega en un tipo celular determinado según la distribución, concentración y localización subcelular de los chaperones, enzimas de pliegue, metabolitos y similares [Wiseman et al.]. Las enfermedades humanas de pérdida de función con frecuencia son el resultado de una disrupción de la homeostasis de proteínas normal, típicamente causada por una mutación en una proteína dada que compromete su pliegue celular, conduciendo a una degradación eficiente [Cohen et al., Nature 426: 905-909, 2003]. Las enfermedades humanas de ganancia de función de manera similar con frecuencia resultan en una disrupción de la homeostasis de las proteínas que conduce a la agregación de las mismas [Balch et al., Science 319: 916-919, 2008].

La disfunción en la proteostasis se ha implicado en un diverso abanico de enfermedades, entre ellas, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias y cáncer. En particular, la patente n° EP0562832 da a conocer derivados indol útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer. Sigue existiendo una necesidad en la técnica de compuestos y composiciones farmacéuticas para tratar condiciones asociadas a la disfunción de la proteostasis.

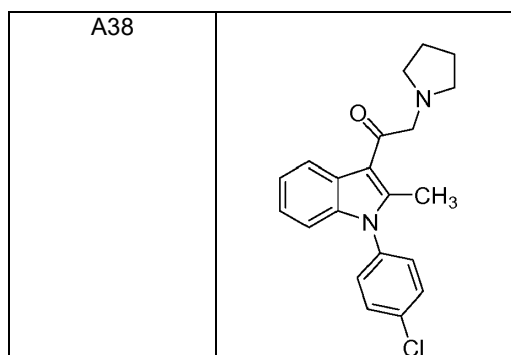
Descripción resumida de la invención

30 La presente invención se refiere a compuestos seleccionados de:

| Compuesto | |
|-----------|--|
| A34 |  |
| A36 |  |

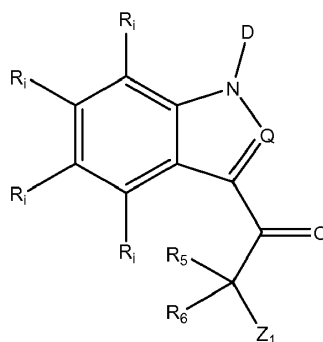
35

(continuación)



5 sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones de cualquiera de los mismos, y su
 utilización en métodos para el tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la
 proteostasis, que comprende administrar en dicho paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto, sal o solvato
 farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición. En la presente memoria se dan a conocer además métodos
 para tratar el cáncer o un tumor, que comprende administrar en dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto
 10 dado a conocer en la presente memoria.

En la presente memoria se da a conocer además un compuesto que presenta la fórmula (II):



(II);

15 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

D es hidrógeno, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_a, C(O)NR_aR_a, C(O)R_a, alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente, alquenilo C₂-
 C₁₀ sustituido opcionalmente, alquinilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido
 20 opcionalmente, cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente o es un grupo monocíclico o policíclico seleccionado
 del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₄-C₁₂ sustituido
 opcionalmente, heterocíclico de 4 a 12 elementos sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente o
 heteroarilo sustituido opcionalmente, cada uno sustituido opcionalmente;

Cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido
 25 opcionalmente, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, alquinilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, cicloalquilo
 C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, heterocíclico sustituido
 opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

Q es C(R_d) o N;

30 cada R_i se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ sustituido
 opcionalmente, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, alquinilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, cicloalquilo
 C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, heterocíclico sustituido
 opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, halo, OR_c, SR_c, NR_cR_c,
 C(O)OR_c, NO₂, CN, C(O)R_c, C(O)C(O)R_c, C(O)NR_cR_c, NR_cC(O)R_c, NR_cS(O)_nR_c, N(R_c)(COOR_c), NR_cC(O)C(O)R_c,
 NR_cC(O)NR_cR_c, NR_cS(O)_nNR_cR_c, NR_cS(O)_nR_c, S(O)_nR_c, S(O)_nNR_cR_c, OC(O)OR_c y (C=NR_c)R_c;

35 R₅ y R₆ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀
 sustituido opcionalmente, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente, alquinilo C₂-C₁₀ sustituido opcionalmente,
 cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₃-C₁₂ sustituido opcionalmente, heterocíclico
 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, halo, OR_c, SR_c,
 NR_cR_c, C(O)OR_c, NO₂, CN, C(O)R_c, C(O)C(O)R_c, C(O)NR_cR_c, NR_cC(O)R_c, NR_cS(O)_nR_c, N(R_c)(COOR_c),
 40 NR_cC(O)C(O)R_c, NR_cC(O)NR_cR_c, NR_cS(O)_nNR_cR_c, NR_cS(O)_nR_c, S(O)_nR_c, S(O)_nNR_cR_c, OC(O)OR_c y (C=NR_c)R_c;

alternativamente, R_5 y R_6 pueden, junto con el carbono al que se encuentran unidos, formar un C(O), cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_3-C_8 o un heterocíclico de 3 a 8 elementos;

Z_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, alquilo C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, heterocíclico sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido

opcionalmente, halo, OR_c , SR_c , NR_cR_c , $C(O)OR_c$, NO_2 , CN , $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_cR_c$, $NR_cS(O)_nR_c$, $N(R_c)(COOR_c)$, $NR_cC(O)C(O)R_c$, $NR_cC(O)R_c$, $NR_cC(O)NR_cR_c$, $NR_cS(O)_nNR_cR_c$, $NR_cS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_cR_c$, $OC(O)OR_c$ y $(C=NR_c)R_c$; o alternativamente, R_5 o R_6 pueden, junto con Z_1 , formar un cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalqueno C_3-C_{12} , heterocíclico de 3 a 12 elementos, arilo, o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente;

cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, alquilo C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, heterocíclico sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; o alternativamente, dos grupos R_c junto con el átomo al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_3-C_8 , heterocíclico de 3 a 8 elementos, arilo o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente;

R_d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, alquilo C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, heterocíclico sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, halo, OR_c , SR_c , NR_cR_c , $C(O)OR_c$, NO_2 , CN , $C(O)R_c$, $C(O)C(O)R_c$, $C(O)NR_cR_c$, $NR_cS(O)_nR_c$, $N(R_c)(COOR_c)$, $NR_cC(O)C(O)R_c$, $NR_cC(O)R_c$, $NR_cC(O)NR_cR_c$, $NR_cS(O)_nNR_cR_c$, $NR_cS(O)_nR_c$, $S(O)_nR_c$, $S(O)_nNR_cR_c$, $OC(O)OR_c$ y $(C=NR_c)R_c$; alternativamente, R_d y D pueden juntos formar un grupo monocíclico o policíclico fusionado seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, cicloalqueno C_3-C_{12} sustituido opcionalmente, heterocíclico de 3 a 12 elementos sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, y n es 0, 1 ó 2.

La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y compuesto A34, A36 o A38 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención incluye compuesto A34, A36 o A38, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar en dicho paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la condición asociada a disfunción de la proteostasis es un trastorno de ganancia de función o un trastorno de pérdida de función.

La invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y compuesto A34, A36 o A38, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar en dicho paciente dicha composición farmacéutica.

En una realización, la condición está asociada a una disfunción de la proteostasis de una proteína seleccionada del grupo que consiste en hexosamina A, regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística, aspartilglucosaminidasa, α -galactosidasa A, transportador de cisteínas, ceremidasa ácida, α -L-fucosidasa ácida, proteína protectora, catepsina A, β -glucosidasa ácida, β -galactosidasa ácida, iduronato 2-sulfatasa, α -L-iduronidasa, galactocerebrosidasa, α -manosidasa ácida, β -manosidasa ácida, arilsulfatasa B, arylsulfatasa A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, β -galactosidasa ácida, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, esfingomielinasa ácida, NPC-1, α -glucosidasa ácida, β -hexosamina B, heparina N-sulfatasa, α -N-acetilglucosaminidasa, α -glucosaminidasa N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, anti-tripsina $\alpha 1$, α -N-acetilgalactosaminidasa, α -neuramidasa, β -glucuronidasa, β -hexosamina A y lipasa ácida, poliglutamina, α -sinucleína, péptido A β , proteína tau, canal de potasio hERG, polipéptido amiloide de los islotes, transtiretina Huntingtina y superóxido dismutasa.

En otra realización, la condición se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes y complicaciones de la diabetes.

En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento del cáncer o de un tumor en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar en dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer en la presente memoria o una sal, solvato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende:

un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable,
una cantidad eficaz de compuesto A34, A36 o A38 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y
una cantidad eficaz de un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en un regulador de la proteostasis y un chaperón farmacológico.

Descripción detallada de la invención

A continuación se proporciona una descripción de realizaciones preferentes de la invención.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “un” y “una” pretenden incluir uno o más, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, la expresión “un átomo” comprende tanto un único átomo como más de un átomo.

10 Tal como se ha comentado anteriormente, la presente invención se refiere a los compuestos A34, A36 y A38, composiciones farmacéuticas de los mismos y utilización de los mismos en el tratamiento de condiciones asociadas a una disfunción de la proteostasis.

15 El término “alquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a grupos de hidrocarburo alifático saturado tanto ramificados como de cadena lineal, con el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, “alquilo C₁-C₁₀” se refiere a alquilo con 1 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

20 El término “alquenilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fracciones tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, con el número especificado de átomos de carbono y que presenta por lo menos un doble enlace carbono-carbono.

25 El término “alquinilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fracciones tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, con el número especificado de átomos de carbono y que presenta por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

30 El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fracciones de alquilo cíclico con 3 o más átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término “cicloalquenilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fracciones de alquenilo cíclico con 3 o más átomos de carbono.

35 El término “cicloalquinilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a fracciones de alquinilo cíclico con 5 o más átomos de carbono.

40 El término “heterocíclico” comprende heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterobicioalquilo, heterobicioalquenilo, heteropolicicloalquilo, heteropolicicloalquenilo y similares. Heterocicloalquilo se refiere a grupos cicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro del anillo. Heterocicloalquenilo tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos cicloalquenilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro del anillo. Heterobicioalquilo se refiere a grupos bicicloalquilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo. Heterobicioalquenilo tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a grupos bicicloalquenilo que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo.

45 Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterocíclico incluyen además grupos similares a los indicados anteriormente para cada una de dichas categorías respectivas, pero que se encuentran sustituidos con una o más fracciones oxo.

50 El término “arilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a sistemas monocíclicos o policíclicos aromáticos de anillos carbocíclicos. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprende por lo menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de los mismos. El término “arilo” comprende radicales aromáticos, tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un grupo alquilo puede encontrarse sustituido o no sustituido.

55 El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a grupos carbocíclicos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S o N) dentro de un anillo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo heteroarilo puede adicionalmente encontrarse sustituido o no sustituido. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden incluir además sistemas de anillos sustituidos con uno o más fracciones oxo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de los mismos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzothiophenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo y azaindolilo. Los grupos heteroarilo anteriores pueden encontrarse

unidos mediante C o unidos mediante heteroátomo (en caso de ser posible). Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido mediante N) o pirrol-3-ilo (unido mediante C).

5 El término "sustituido" se refiere a la sustitución mediante la sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, cicloalquinilo C₃-C₁₂, heterocíclico, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, oxo, tioxo, -NHR_x, -NR_xR_x, dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -OR_x, -C(O)R_y, -C(O)C(O)R_y, -OCO₂R_y, -OC(O)R_y, OC(O)C(O)R_y, -NHC(O)R_y, -NHCO₂R_y, -NHC(O)C(O)R_y, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NHR_x, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NHR_x, -NHC(NH)R_x, -C(NH)NHR_x, (C=NR_x)R_x; -NR_xC(O)R_x, -NR_xCO₂R_y, -NR_xC(O)C(O)R_y, -NR_xC(S)NH₂, -NR_xC(O)NR_xR_x, NR_xS(O)₂NR_xR_x, NR_xC(S)NHR_x, -NR_xC(NH)NH₂, -NR_xC(NH)NHR_x, -NR_xC(NH)R_x, -C(NR_x)NHR_x, -S(O)_bR_y, -NH₂SO₂R_x, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, -SH, -S-R_x, o metiltiometilo, en el que R_x se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, heteroarilo y heterocíclico, cada uno sustituido opcionalmente, -R_y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -NH₂, -NH-C₁-alquilo C₁₂, -NH-alquenilo C₂-C₁₂, -NH-alquinilo C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo y -NH-heterocíclico, cada uno sustituido opcionalmente, y b es 0, 1 o 2. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden sustituirse adicionalmente.

20 El término "haloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo que presenta (2d+1) sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br o I, en el que n es el número máximo de átomos de carbono en el grupo alquilo.

25 "H" es una abreviatura para hidrógeno.

"Me" es una abreviatura para metilo.

Son ejemplos no limitativos de arilo sustituido opcionalmente, fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido.

30 Algunos determinados de los compuestos indicados en la presente memoria contienen uno o más centros asimétricos y pueden, de esta manera, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir la totalidad de dichos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintonas quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Los "isómeros" son compuestos diferentes que pueden presentar la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la manera en que se disponen los átomos en el espacio. Los "enantiómeros" son una pareja de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para referirse a una mezcla racémica, en caso apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que presentan por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R--S Cahn-Ingold-Prelog. En el caso de que un compuesto sea un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse como R o S. Los compuestos resueltos la configuración absoluta de los cuales no es conocida pueden denominarse (+) o (-) según la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en la que hacen rotar luz polarizada en el plano de longitud de onda de la línea D del sodio. En el caso de que los compuestos indicados en la presente memoria contengan dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos, E y Z. De manera similar, se pretende que se encuentren incluidas todas las formas tautoméricas.

50 En el caso de que se indique o ilustre una estereoquímica particular, se pretende hacer referencia a que se encuentra presente un enantiómero particular en exceso respecto al otro enantiómero. Un compuesto presenta una configuración R en una posición específica en el caso de que se encuentre presente en exceso respecto al compuesto que presenta una configuración S en esa posición. Un compuesto presenta una configuración S en una posición específica en el caso de que se encuentre presente en exceso respecto al compuesto que presenta una configuración R en esa posición.

60 Debe entenderse que los átomos que constituyen los compuestos de la presente invención se pretende que incluyan formas isotópicas de dichos átomos. Entre los isótopos, tal como se utilizan en la presente memoria, se incluyen aquellos átomos que presentan el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Entre los isótopos de hidrógeno se incluyen, por ejemplo, tritio y deuterio, y entre los isótopos de carbono se incluyen, por ejemplo, ¹³C y ¹⁴C. Por lo tanto, la invención comprende realizaciones en las que se sustituyen por deuterio uno o más de los átomos de hidrógeno en los compuestos indicados en la presente memoria. La invención comprende además realizaciones en las que uno o más de los átomos de carbono en los compuestos indicados en la presente memoria se sustituyen por átomos de silicio.

La invención comprende adicionalmente realizaciones en las que uno o más de los átomos de nitrógeno en compuestos indicados en la presente memoria se oxidan a N-óxido.

5 Los métodos para la síntesis de los compuestos indicados en la presente memoria se han descrito en la literatura, por ejemplo en: 1) Banik, B. et al. "Simple Synthesis of Substituted Pirroles", J. Org. Chem, 2004, 69, 213; 2) Sawada, Y. et al., "Eight-Membered Oxygen Heterocycles, de Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation", Org. Lett. 6:2277, 2004; 3) Aubé, J. et al. "Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane", J. Am. Chem. Soc. 112:4879, 1990; 10 4) Ookawa, A. et al. "Asymmetric Synthesis of Optically Active threo- and erythro- Pirrolidinylbenzyl Alcohol by the Highly Stereospecific Arylation of (S)-Proline and the Subsequent Highly Diastereoselective Reduction of the α -Amineo Ketone", J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 7:1465, 1987; 5) Baasov, T. et al., "Model Compounds for the Study of Spectroscopic Properties of the Visual Pigments of Bacteriorhodopsin", J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7524; 6) Finar, I. et al. "Preparation and properties of some pirazolyl ketones", J. Chem. Soc. C: Organic, 16:1494, 1967; 7a) Schenon, P. et al. "Reaction of 2-Dimetilaminometilene-1,3-dionas with Dinucleopholes. I. Synthesis of 1,5-Disubstituted 4-Acylpirazoles", J. Heterocyclic Chem. 1982, nov-dic, 1355; b) Menishi, G. et al., "Ring Contraction of a 5-Acetylpyrimidine into Pirazoles but the Action of Substituted Hydrazines in Acidic Medium", J. Heterocyclic Chem. 1986, enero-feb, 275; c) Goddard C. J. "Antiinflammatory 1-Fenilpirazole-4-Heteroarylalkanoic Acids", J. Heterocyclic Chem. 1991, oct. 1607; 8) Moriyama, K. et al. "Effects of Introduction of Hydrophobic Group on Ribavirin Base on Mutation 20 Induction and Anti-RNA Viral Activity", J. Med. Chem. 2008, 51, 159; 9) Poon, S. F., "Discovery and Optimization of Substituted 1-(1-Fenil-1H-pirazol-3-il)metanaminas as Potent and Efficacious Type II Calcimimetics, J. Med. Chem. 2009, 52, 6535; 10) Wynberg, H. et al. "A Convenient Route to Polythiophenes", Syn. Comm. 1984, 14, 1 y 11) Badland, M., "Thiophene and bioisostere derivatives as new MMP12 inhibitors", Bioorganic Med. Chem Lett. 21:528, 2011.

25 La invención comprende sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos indicados en la presente memoria. De esta manera, en determinados aspectos, la invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos indicados en la presente memoria. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye un producto que contiene enlaces iónicos de la reacción entre el compuesto dado a conocer y un ácido o una base, adecuada para la administración en un sujeto. Las sales farmacéuticamente 30 aceptables son bien conocidas de la técnica y se describen en, por ejemplo, Berge et al., Pharmaceutical Salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, 69(1):1-19, 1977. Un ejemplo no limitativo de una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido de un compuesto que contiene una amina u otro grupo básico que puede obtenerse mediante la reacción del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser sales metálicas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, sales de sodio, magnesio, 35 calcio, litio y aluminio. Entre los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (p.ej., (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. También pueden formarse sales con bases orgánicas adecuadas en el caso de que el compuesto comprenda un grupo funcional ácido, tal como -COOH o -SO₃H. Tales bases 40 adecuadas para la formación de una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable con compuestos de la presente invención incluyen bases orgánicas que son no tóxicas y suficientemente fuertes para reaccionar con el grupo funcional ácido. Tales bases orgánicas son bien conocidas en la técnica y entre ellas se incluyen aminoácidos, tales como arginina y lisina, mono-, di- y tri-etanolamina, colina, mono-, di- y tri-alquilamina,, tal como metilamina, dimetilamina y trimetilamina, guanidina, N-bencilfenetilamina, N-metilglucosamina, N-metilpiperazina, morfolina, 45 etilendiamina, tris(hidroximetil)aminometano y similares.

La invención incluye además hidratos de los compuestos indicados en la presente memoria, por ejemplo, solvatos de los compuestos indicados en la presente memoria. En algunas realizaciones, la invención es un solvato de compuestos 50 indicados en la presente memoria.

En la presente memoria se dan a conocer además profármacos de los compuestos indicados en la presente memoria.

Tal como se ha comentado anteriormente, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto indicado en la presente memoria. Los compuestos 55 y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente puede seleccionarse basándose en la vía de administración de las composiciones en aplicaciones terapéuticas. La vía de administración de la composición depende de la condición que debe tratarse. Por ejemplo, la inyección intravenosa puede resultar preferente para el tratamiento de un trastorno sistémico y la administración oral puede resultar preferente para tratar 60 un trastorno gastrointestinal. La vía de administración y la dosis de la composición que debe administrarse pueden ser determinados por el experto en la materia sin necesidad de experimentación indebida junto con estudios estándares de dosis-respuesta. Entre las circunstancias relevantes que deben considerarse al realizar dichas determinaciones se incluyen la condición o condiciones que deben tratarse, la elección de composición que debe administrarse, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de 65

los mismos, pueden administrarse mediante una diversidad de vías, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, las vías parenteral, oral, pulmonar, oftálmica, nasal, rectal, vaginal, aural, tópica, bucal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraocular, intracerebral, intralinfática, intraarticular, intratecal e intraperitoneal.

La composición puede incluir, además, según la formulación deseada, portadores o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que se definen como vehículos utilizados comúnmente para formular composiciones farmacéuticas para la administración animal o humana. El diluyente se selecciona de manera que no afecte a la actividad biológica del agente o composición farmacológica. Son ejemplos de tales diluyentes, el agua destilada, la solución salina tamponada con fosfato fisiológica, las soluciones de Ringer, la solución de dextrosa y la solución de Hank. Además, la composición o formulación farmacéutica también puede incluir otros portadores, adyuvantes o estabilizadores no tóxicos, no terapéuticos y no inmunogénicos, y similares. Entre las composiciones farmacéuticas pueden incluirse además macromoléculas de lenta metabolización, tales como proteínas, polisacáridos, tales como quitosano, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos y copolímeros (tales como SEPHAROSE™ funcionalizado con látex, agarosa, celulosa y similares), aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y agregados de lípidos (tales como microgotas de aceite o liposomas).

Las composiciones pueden administrarse por vía parenteral, tal como, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o subcutánea. La administración parenteral puede llevarse a cabo mediante la incorporación de una composición en una solución o suspensión. Tales soluciones o suspensiones pueden incluir además diluyentes estériles, tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos. Entre las formulaciones parenterales pueden incluirse además agentes antibacterianos, tales como, por ejemplo, alcohol bencílico o metilparabenos, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito sódico, y agentes quelantes, tales como EDTA. También pueden añadirse tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, tal como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede envasarse en ampollas, jeringas desechables o recipientes multidosis realizados en vidrio o plástico.

Adicionalmente, pueden encontrarse presentes en las composiciones, sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, tensioactivos, sustancias tamponadoras del pH y similares. Otros componentes de las composiciones farmacéuticas son los originados en el petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja y aceite mineral. En general, los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, son portadores líquidos preferentes, particularmente para soluciones inyectables.

Pueden prepararse formulaciones inyectables en forma de soluciones o suspensiones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección. La preparación también puede emulsionarse o encapsularse en liposomas o micropartículas, tales como poliláctido, poliglicólido o copolímero para un efecto adyuvante potenciado, tal como se ha comentado anteriormente. Langer, Science 249: 1527, 1990 y Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997. Las composiciones y agentes farmacológicos indicados en la presente memoria pueden administrarse en forma de una inyección de depósito o preparación de implante, que puede formularse de manera que permita una liberación sostenida o pulsada del ingrediente activo.

Entre las formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración se incluyen las formulaciones orales, intranasales y pulmonares, los supositorios, las aplicaciones transdérmicas y la administración ocular. Para los supositorios, entre los ligantes y portadores se incluyen, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; dichos supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10%, preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 2%. Entre las formulaciones orales se incluyen excipientes, tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio. La aplicación tópica puede resultar en la administración transdérmica o intradérmica. La administración transdérmica puede llevarse a cabo utilizando un parche en la piel o utilizando transferosomas. [Paul et al., Eur. J. Immunol. 25: 3521-24, 1995; Cevc et al., Biochem. Biophys. Acta 1368: 201-15, 1998].

Para el fin de la administración terapéutica oral, las composiciones farmacéuticas pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener además ligantes, excipientes, agente desintegrante, lubricantes, glidantes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Entre algunos ejemplos de ligantes se incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen almidón o lactosa. Entre algunos ejemplos de agentes desintegrantes se incluyen ácido algínico, almidón de maíz y similares. Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen estearato de magnesio o estearato de potasio. Un ejemplo de un glidante es dióxido de silicio coloidal. Entre algunos ejemplos de agentes edulcorantes se incluyen sacarosa, sacarina y similares. Entre los ejemplos de agentes saborizantes se incluyen menta, salicilato de metilo, saborizante naranja y similares. Los materiales utilizados para preparar dichas diversas composiciones deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades utilizadas. En otra realización, la composición se administra como tableta o cápsula.

5 Pueden encontrarse presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, las tabletas pueden recubrirse con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un pigmento y un saborizante, tal como saborizante de cereza o naranja, y similares. Para la administración vaginal, una composición farmacéutica puede presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o spray.

10 La composición farmacéutica también puede administrarse mediante la administración nasal. Tal como se utiliza en la presente memoria, la administración nasal incluye administrar la composición en las membranas mucosas del conducto nasal o cavidad nasal del paciente. Tal como se utiliza en la presente memoria, entre las composiciones farmacéuticas para la administración nasal de una composición se incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos preparados mediante métodos bien conocidos para la administración, por ejemplo en forma de un spray nasal, gotas nasales, suspensión, gel, pomada, crema o polvos. La administración de la composición también puede tener lugar utilizando un tampón nasal o una esponja nasal.

15 Para la administración tópica, entre las formulaciones adecuadas pueden incluirse aceite biocompatible, cera, gel, polvos, polímeros u otros portadores líquidos o sólidos. Tales formulaciones pueden administrarse mediante la aplicación directa en los tejidos afectados de, por ejemplo, una formulación líquida para tratar la infección de tejido conjuntivo, que puede administrarse en gotas en el ojo del sujeto, o una formulación de crema puede administrarse en la piel.

20 La administración rectal incluye la administración de las composiciones farmacéuticas en el recto o intestino grueso. Ello puede llevarse a cabo utilizando supositorios o enemas. Las formulaciones de supositorios pueden realizarse fácilmente mediante métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de supositorio mediante el calentamiento de glicerina a aproximadamente 120°C, la disolución de la composición farmacéutica en la glicerina, la mezcla de la glicerina caliente seguido de la adición de agua purificada, y el vertido de la mezcla caliente en un molde de supositorio.

25 La administración transdérmica incluye la absorción percutánea de la composición a través de la piel. Entre las formulaciones transdérmicas se incluyen parches, pomadas, cremas, geles, ungüentos y similares.

30 Además del significado habitual de administrar las formulaciones indicado en la presente memoria en cualquier parte, tejido u órgano la función principal del cual es el intercambio de gases con el medio externo, para los fines de la presente invención, "pulmonar" también se referirá a la inclusión de un tejido o cavidad que contingente al tracto respiratorio, en particular, a los senos. Para la administración pulmonar, se encuentra contemplada una formulación de aerosol que contiene el agente activo, un spray de bomba manual, nebulizador o inhalador de dosis medida presurizado, así como formulaciones de polvos secos. Entre las formulaciones adecuadas de este tipo pueden incluirse además otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos dados a conocer como aerosoles eficaces.

35 Un dispositivo para la administración de fármaco para administrar aerosoles comprende un cartucho de aerosol adecuado con una válvula dosificadora que contiene una formulación de aerosol farmacéutico tal como se indica y una carcasa accionadora adaptada para sujetar el cartucho y permitir la administración de fármaco. El cartucho en el dispositivo de administración de fármaco presenta un espacio de cabeza que representa más de aproximadamente 15% del volumen total del cartucho. Con frecuencia, el compuesto destinado a la administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un solvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene bajo presión en un cartucho que ha sido sellado con una válvula dosificadora.

40 Tal como se ha comentado anteriormente, la presente invención comprende además compuestos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la utilización en métodos de tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción en la proteostasis, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

45 "Tratar" o "tratamiento" incluye evitar o retrasar la aparición de los síntomas, complicaciones o indicios bioquímicos de una enfermedad, aliviar o mejorar los síntomas, o detener o inhibir el desarrollo posterior de la enfermedad, condición o trastorno. Un "paciente" es un sujeto humano que necesita de tratamiento.

50 Una "cantidad eficaz" se refiere a aquella cantidad del agente terapéutico que resulta suficiente para mejorar uno o más síntomas de un trastorno y/o evitar el avance de un trastorno, provocar la regresión del trastorno y/o conseguir un efecto deseado.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "inhibir" o "reducir" comprende provocar una reducción neta por medios directos o indirectos. El término "incrementar" se refiere a provocar una ganancia neta por medios directos o indirectos.

La invención comprende compuestos para la utilización en el tratamiento de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis. La proteostasis se refiere a la homeostasis de las proteínas. La disfunción de la homeostasis de las proteínas es el resultado del pliegue incorrecto de las proteínas, de la agregación de las proteínas, del tráfico defectuoso de las proteínas o de la degradación de las proteínas. Entre las proteínas ejemplos en las que puede existir una disfunción en la proteostasis, por ejemplo que pueden existir en un estado incorrectamente plegado, se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, glucocerebrosidasa, hexosamina A, regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística, aspartilglucosaminidasa, α -galactosidasa A, transportador de cisteínas, ceramidasa ácida, α -L-fucosidasa ácido, proteína protectora, catepsina A, β -glucosidasa ácida, β -galactosidasa ácida, iduronato 2-sulfatasa, α -L-iduronidasa, galactocerebrosidasa, α -manosidasa ácida, β -manosidasa ácida, arilsulfatasa B, arilsulfatasa A, N-acetilgalactosamine-6-sulfato sulfatasa, β -galactosidasa ácida, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, esfingomielinasa ácida, NPC-1, α -glucosidasa ácida, β -hexosamina B, heparina N-sulfatasa, α -N-acetilglucosaminidasa, α -glucosaminidasa N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, α -N-acetilgalactosaminidasa, α -neuramidasa, β -glucuronidasa, β -hexosamina A y lipasa ácida, poliglutamina, α -sinucleína, péptido Ab, proteína tau transtiretina e insulina.

En determinadas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en huntingtina, tau, alfa-sinucleína, α 1 anti-tripsina y superóxido dismutasa.

Las enfermedades o condiciones de conformación de las proteínas asociadas a una disfunción de la proteostasis comprenden trastornos de ganancia de función y trastornos de pérdida de función. En una realización, la enfermedad de conformación de las proteínas es un trastorno de ganancia de función. Las expresiones "trastorno de ganancia de función", "enfermedad de ganancia de función", "trastorno de ganancia de función tóxica" y "enfermedad de ganancia de función tóxica" se utilizan intercambiamente en la presente memoria. Un trastorno de ganancia de función es una enfermedad caracterizada por una proteotoxicidad incrementada asociada a agregación. En estas enfermedades, la agregación excede el lavado dentro y/o fuera de la célula. Entre las enfermedades de ganancia de función se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación de la poliglutamina, las enfermedades de cuerpos de Lewy, la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades de agregación asociadas a la transtiretina, la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades priónicas. Entre las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación de la poliglutamina se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la enfermedad de Huntington, la atrofia dentatorubral y palidoluisiana, varias formas de ataxia espinocerebelar y la atrofia muscular espinal y bulbar. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la formación de dos tipos de agregados: agregados extracelulares de péptido A β y agregados intracelulares de la proteína tau asociada a los microtúbulos. Entre las enfermedades de agregación asociadas a la transtiretina se incluyen, por ejemplo, la amiloidosis sistémica senil y la neuropatía amiloidótica familiar. Las enfermedades de cuerpos de Lewy se caracterizan por una agregación de la proteína α -sinucleína y entre ellas se incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson. Las enfermedades priónicas (también conocidas como encefalopatías espongiiformes transmisibles o EET) se caracterizan por la agregación de proteínas priónicas. Son enfermedades priónicas humanas ejemplares, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el insomnio familiar fatal y el kuru.

En una realización adicional, la enfermedad de conformación de las proteínas o la condición asociada a una disfunción de la proteostasis es un trastorno de pérdida de función. Las expresiones "enfermedades de pérdida de función" y "trastorno de pérdida de función" se utilizan intercambiamente en la presente memoria. Las enfermedades de pérdida de función son un grupo de enfermedades caracterizadas por el pliegue ineficiente de una proteína que resulta en la degradación excesiva de la misma. Entre las enfermedades de pérdida de función se incluyen, por ejemplo, la fibrosis quística y las enfermedades de almacenamiento lisosómico. En la fibrosis quística, el enzima mutado o defectuoso es el regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (RCTFQ). Una de las mutaciones más comunes de dicha proteína es Δ F508, es que una delección (Δ) de tres nucleótidos que resulta en una pérdida del aminoácido fenilalanina (F) en la posición 508^a (508) de la proteína. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico son un grupo de enfermedades caracterizado por una deficiencia de un enzima lisosómico específico que puede producirse en una diversidad de tejidos, resultando en la acumulación de moléculas que normalmente son degradadas por el enzima deficiente. La deficiencia de enzima lisosómico puede ser en una hidrolasa lisosómica o en una proteína que participa en el tráfico lisosómico. Entre las enfermedades de almacenamiento lisosómico se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Batten, cistinosis, Farber, fucosidosis, galactosidosis, enfermedad de Gaucher (incluyendo los tipos 1, 2 y 3), gangliosidosis Gm1, enfermedad de Hunter, enfermedad de Hurler-Scheie, enfermedad de Krabbe, α -manosidosis, β -manosidosis, enfermedad de Maroteaux-Lamy, leucodistrofia metacromática, síndrome de Morquio A, síndrome de Morquio B, mucopolidosis II, mucopolidosis III, enfermedad de Neimann-Pick (incluyendo los tipos A, B y C), enfermedad de Pompe, enfermedad de Sandhoff, síndrome de Sanfilippo (incluyendo los tipos A, B, C y D), enfermedad de Schindler, enfermedad de Schindler-Kanzaki, sialidosis, síndrome Sly, enfermedad de Tay-Sach y enfermedad de Wolman.

En algunas realizaciones, la condición se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinopatía diabética, diabetes y otros trastornos retinianos.

En todavía otra realización, la enfermedad asociada a una disfunción de la proteostasis es la diabetes y/o complicaciones de la diabetes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, retinopatía diabética, cardiomiopatía, neuropatía, nefropatía y la cicatrización defectuosa de heridas.

5 En una realización adicional, la enfermedad asociada a una disfunción de la proteostasis es una enfermedad ocular, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), edema macular diabético (EMD), retinopatía diabética, glaucoma, cataratas, retinitis pigmentosa (RP) y degeneración macular seca.

10 En algunas realizaciones, la condición se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes y complicaciones de la misma, enfermedades oculares y cáncer o tumor.

15 La invención comprende además métodos para el tratamiento de hemoglobinopatías (tales como la anemia de células falciformes), una enfermedad inflamatoria (tal como la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis y la espondilitis anquilosante), enfermedades de filamentos intermedios (tales como la enfermedad del hígado graso no alcohólica y la alcohólica) y daño pulmonar inducido farmacológicamente (tal como el daño pulmonar inducido por metotrexato).

20 En determinadas realizaciones, la invención incluye compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar en un paciente que lo necesita un compuesto indicado en la presente memoria, y un segundo agente (p.ej., un segundo agente terapéutico). Los agentes, compuestos o terapéuticos coadministrados no necesitan administrarse exactamente en el mismo momento. Sin embargo, en determinadas realizaciones, un compuesto indicado en la presente memoria se administra de manera sustancialmente simultánea como segundo agente. La expresión "sustancialmente simultánea" se refiere a que el
25 compuesto de la invención se administra antes, simultáneamente y/o después de la administración del segundo agente, y comprende, por ejemplo, la administración dentro de la misma sesión de tratamiento o como parte del mismo régimen de tratamiento. Entre los segundos agentes ejemplares se incluyen chaperones farmacológicos y reguladores de la proteostasis (tales como los indicados posteriormente).

30 En una realización adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto indicado en la presente memoria y un segundo agente, en el que el segundo agente se selecciona del grupo que consiste en un chaperón farmacológico y un regulador de la proteostasis. La invención comprende además un compuesto y un segundo agente para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una
35 condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la invención y segundo agente, en el que el segundo agente es un chaperón farmacológico. Los chaperones farmacológicos o estabilizadores cinéticos se refieren a compuestos que se unen a un nivel de estado estable existente de la proteína mutante plegada y potencian químicamente el equilibrio de pliegue mediante la estabilización del enlace [Bouvier, Chem. Biol. 14: 241-242, 2007; Fan et al., Nat Med 5: 112-115, 1999; Sawkar et al., Proc Natl Acad Sci USA 99:15428-15433, 2002; Johnson y Kelly, Accounts of Chemical Research 38:
40 911-921, 2005]. El chaperón farmacológico se administra en una cantidad que en combinación con un compuesto indicado en la presente memoria en una cantidad que resulta suficiente para tratar un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis. Los chaperones farmacológicos ejemplares se describen en las solicitudes publicadas de patente US nº 20080056994, 20080009516, 20070281975, 20050130972, 20050137223, 20050203019, 20060264467 y 20060287358. La expresión "regulador de la proteostasis" se refiere a moléculas
45 pequeñas, ARNip y compuestos biológicos (incluyendo, por ejemplo, proteínas) que potencian la homeostasis de proteínas celulares. Por ejemplo, los reguladores de la proteostasis pueden ser agentes que influyen sobre la síntesis, pliegue, tráfico y degradación de las proteínas. Los reguladores de la proteostasis comprenden agentes farmacológicos que estimulan la actividad de señalización de respuesta de choque térmico (HSR, por sus siglas en inglés). Los reguladores de la proteostasis funcionan mediante la manipulación de las rutas de señalización,
50 incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la respuesta de choque térmico o la respuesta de la proteína no plegada, o ambas, resultando en la transcripción y traducción de componentes de la red de proteostasis. Los reguladores de la proteostasis pueden potenciar el pliegue, tráfico y función de las proteínas (por ejemplo, de proteínas mutadas). Los reguladores de la proteostasis también pueden regular los chaperones de proteínas mediante la regulación positiva de la transcripción o traducción del chaperón de la proteína, o inhibiendo la degradación del chaperón de la proteína.
55 Los reguladores de proteostasis pueden influir sobre la biología del pliegue, con frecuencia mediante el incremento coordinado de los niveles de chaperón y enzima de pliegue, y macromoléculas que se unen a conjuntos conformacionales parcialmente plegados, permitiendo de esta manera su avance a intermediarios con estructura más activa y, finalmente, incrementando la concentración de la proteína mutante plegada para la exportación. En un aspecto, el regulador de proteostasis es diferente de un chaperón en el aspecto de que el regulador de proteostasis
60 puede potenciar la homeostasis de una proteína mutada pero no se une a la proteína mutada. Además, los reguladores de proteostasis pueden regular positivamente una ruta de agregación o una actividad de desagregación. Son reguladores ejemplares de la proteostasis, los celastroles, MG-132 y los bloqueantes de los canales de Ca²⁺ de tipo L (p.ej., diltiazem y verapamilo). El término "celastroles" se refiere a celastrol y derivados o análogos del mismo, incluyendo, aunque sin limitación, los derivados de celastrol descritos en Westerheide et al., J. Biol. Chem., 2004,
65 279(53): p. 56053-60. Entre los derivados de celastrol se incluyen, por ejemplo, metil-éster de celastrol, diacetato de dihidrocelastrol, butil-éter de celastrol, dihidrocelastrol, bencil-éster de celastrol, primesterol, diacetato de primesterol

y triacetato de celastrol. En determinados aspectos, el regulador de proteostasis es un activador de la respuesta de choque térmico. Un activador de la respuesta de choque térmico es un agente que indirecta o directamente activa la respuesta de choque térmico, por ejemplo mediante la activación directa o indirecta del factor de transcripción 1 de choque térmico (HSF1), inhibiendo Hsp90, y/o activando la expresión de chaperón (Westerheide et al., J. Biol. Chem., 2004, 279(53): p. 56053-60. Las expresiones "activador de respuesta de choque térmico", "activador de choque térmico", "inductor de respuesta de choque térmico" e "inductor de choque térmico" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria. Son ejemplos no limitativos de activadores de la respuesta de choque térmico, los celastroles, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la ansamicina, la geldenamicina, el radiciol, el ácido glucurónico y la tributilina. También se han descrito activadores de la respuesta de choque térmico en, por ejemplo, las solicitudes publicadas de patente US nº 20070259820, 20070207992, 20070179087, 20060148767. En algunas realizaciones, el activador de la respuesta de choque térmico es un activador de la respuesta de choque térmico de molécula pequeña.

En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento del cáncer o de un tumor en una paciente que lo necesita, que comprende administrar en dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto indicado en la presente memoria. Entre los cánceres que pueden tratarse según los métodos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, cáncer ovárico, cáncer cervical, mieloma múltiple, carcinoma de células basales, neuroblastoma, cáncer hematológico, rhabdomyosarcoma, cáncer hepático, cáncer de piel, leucemia, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, cáncer endometrial, glioma, linfoma y cáncer gastrointestinal.

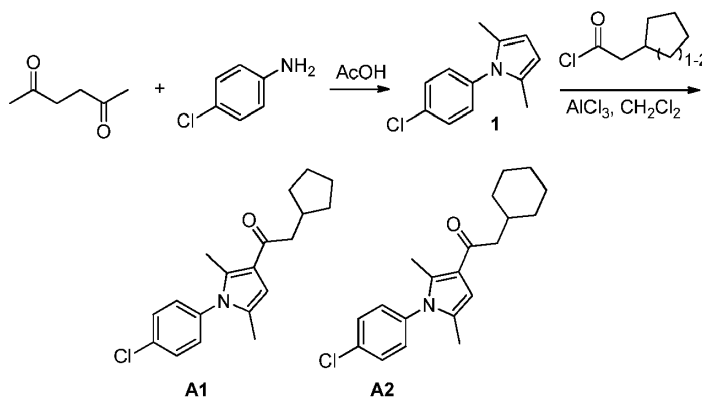
En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento del cáncer o de un tumor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto indicado en la presente memoria en combinación con la administración de un agente quimioterapéutico. Entre los ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden utilizarse se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamylaminas, incluyendo altretamina, trietilén-melamina, trietilén-fosforamida, trietilén-tiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitroureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tales como aclacinomisinias, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopiterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, encitabina y floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, tal como ácido frofínico; aceglatona; glucósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofillínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ) y docetaxel (TAXOTERE®, Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados. También se encuentran incluidas en la presente definición, agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston), y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido y goserelina, y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

En la presente memoria se da a conocer además un método de tratamiento del cáncer o de un tumor, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto indicado en la presente memoria en combinación con terapia de radiación.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que no pretenden ser limitativos en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: síntesis de 1-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-ciclopentil-etanona (A1) y 1-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-ciclohexil-etanona (A2)



5

1-[1-(4-Cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-ciclopentil-etanona (A1):

Etapa 1: se introdujo 4-cloroanilina (10,0 g, 78 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadió metanol (200 ml), hexano-2,5-diona (9,20 ml, 78 mmoles) y ácido acético glacial (4,60 ml, 78 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo rojo se introdujo en EtOAc y se lavó dos veces con NaCO₃ saturado y una vez con solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. A continuación, el material se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó utilizando un Biotage Flashmaster (columna de 100 g de gel de sílice, EtOAc al 2% en hexanos). Se aisló 1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (1) en forma de un sólido blanco (14 g, 68 mmoles, rendimiento: 87%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,44-7,41(m, 2H), 7,16-7,14(d, 2H), 5,90(s, 2H), 2,02(s, 6H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 206 ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₁₂ClN+H 206]. Etapa 2: a una suspensión bajo agitación de AlCl₃ anhidra (1 g, 7,2 mmoles) en DCM seco se añadieron 20 ml de acetilcloruro de ciclopentilo (0,52 g, 3,89 mmoles) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió pirrol (1) (1 g, 4,86 mmoles) de una sola vez y se continuó la agitación durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante cromatografía de capa fina (CCF). Tras completar la reacción, la mezcla se vertió en agua helada (~50 g) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). El material en bruto obtenido tras evaporar la fase orgánica se purificó mediante un método de HPLC preparativa, proporcionando A1 (0,07 g, 0,22 mmoles, rendimiento de 4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,47-7,45 (d, 2H), 7,12-7,10 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,75-2,73 (d, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 4H), 1,23-1,13 (m, 2H); espectrometría de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 315,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₉H₂₂ClNO+H 316,1].

10

15

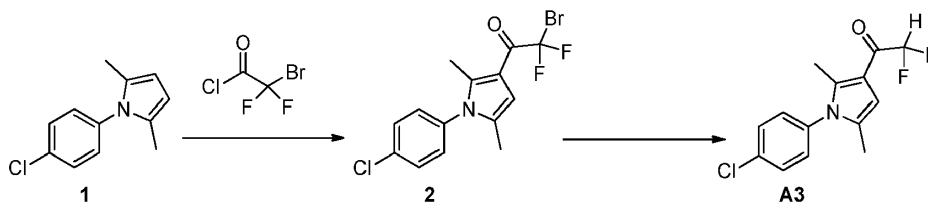
20

25

1-[1-(4-Cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-ciclohexyl-etanona (A2):

(0,8 g, 0,24 mmoles, rendimiento: 5%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,47-7,45 (dd, 2H), 7,12-7,10 (dd, 2H), 6,30 (s, 1H), 2,59-2,57 (d, 2H), 2,29(s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,19-1,12 (m,1H), 1,06-0,95 (m, 2H); espectrometría de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 330,3 ([M+H]⁺); calc. para C₂₀H₂₄ClNO+H 330,2].

Ejemplo de referencia 2: síntesis de 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoroetanona (A3)



1-(1-(4-Clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoroetanona (A3): etapa 1:

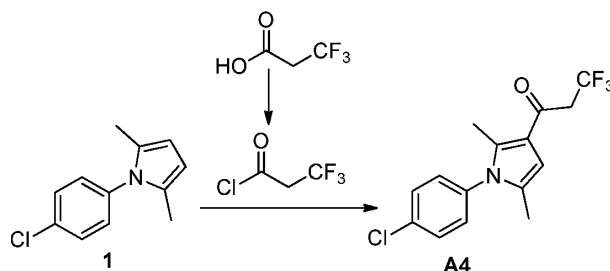
Se introdujo cloruro de aluminio (1,04 g, 7,78 mmoles) en un matraz seco a la llama y se añadieron 6 ml de CH₂Cl₂. El matraz se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de 2-bromo-2,2-difluoroacetilo (1,50 g, 7,78 mmoles) y la reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se disolvió pirrol (1) en 12 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0°C. La solución de cloruro de acetilo se añadió lentamente al pirrol y la reacción se tornó roja. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se vertió en hielo y se diluyó con CH₂Cl₂. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa una vez con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución

40

45

hipersalina y se secaron sobre MgSO_4 . La solución se adsorbió en sílice y se purificó utilizando cromatografía flash. Se aisló 2-bromo-1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2,2-difluoroetanona (2) en forma de un sólido marrón pálido (1,2 g, 3,31 mmoles, rendimiento: 68%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,53 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 363,9 ($[\text{M}+\text{H}^+]$; calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}^81\text{Cl}^{35}\text{F}_2\text{NO}+\text{H}$ 364]. Etapa 2: se cargó un matraz con NaH (0,058 g, 1,45 mmoles) seguido de THF (2 ml). Se añadió pirrolidina (0,12 ml, 1,46 mmoles) a temperatura ambiente. Tras 30 min, se añadió 2 (0,44 g, 1,21 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con solución hipersalina y después se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía flash. Se aisló el compuesto (A3) en forma de un sólido marrón pálido (13 mg, 0,046 mmoles, rendimiento: 3,8%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,51 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,07 (t, $J = 54$ Hz, 1), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 284,0 ($[\text{M}+\text{H}^+]$; calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}+\text{H}$ 284,0].

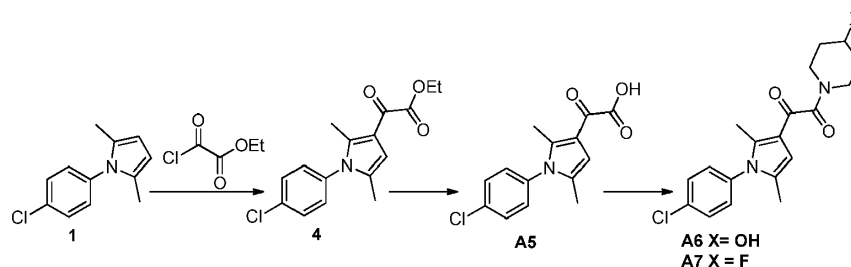
Ejemplo de referencia 3: 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-3,3,3-trifluoropropán-1-ona (A4)



1-(1-(4-Clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-3,3,3-trifluoropropán-1-ona (A4):

Etapa 1: se introdujo ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,70 ml, 7,81 mmoles) en 12 ml de CH_2Cl_2 seco y se añadió DMF anhidro (0,1 ml, 1,3 mmoles). Se añadió cloruro de tionilo (2,8 ml, 39 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. Al día siguiente, se eliminó el solvente y el aceite resultante se almacenó bajo nitrógeno hasta que se necesitó. Se añadió cloruro de aluminio (0,97 g, 1,62 mmoles) a un matraz seco a la llama y se suspendió en 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro. La solución se enfrió a 0°C y el cloruro de ácido preparado anteriormente se añadió en forma de solución en 3 ml de CH_2Cl_2 seco. Tras agitar durante 1,5 horas, la solución de cloruro de ácido se añadió a una solución fría de pirrol (1) en 5 ml de CH_2Cl_2 seco. La reacción se tornó amarillo brillante y después se oscureció. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras dos horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo. Tras fundirse el hielo, se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y después solución hipersalina, y se secó y se concentró, proporcionando un aceite rojo/verde. El material se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (95:5 hex:EtOAc). Se aisló una fracción en forma de un aceite marrón. El aceite se cristalizó a partir de EtOAc caliente y hexanos, proporcionando A4 en forma de un sólido marrón (26 mg, 0,08 mmoles, rendimiento: 1,8%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,50 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,54 (q, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 316,0 ($[\text{M}+\text{H}^+]$; calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}+\text{H}$ 316,1].

Ejemplo de referencia 4: síntesis de ácido 2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacético (A5), 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etano-1,2-diona (A6) y 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(4-fluoropiperidín-1-il)etano-1,2-diona (A7)



Ácido 2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacético (A5): etapa 1:

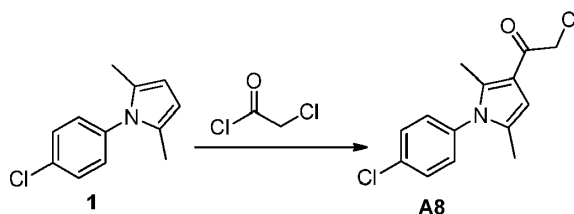
Se trató pirrol 1 con oxalilcloruro de etilo (ver la preparación de A3 para el procedimiento). Se aisló 2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (4) con un rendimiento de 67%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,51 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Etapa 2: se introdujo éster (4) (1,0 g, 3,27 mmoles) en 10 ml de MeOH. Se añadió NaOH sólido (5 eq.) seguido de 5 ml de agua. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina

y se secaron sobre MgSO₄. La solución se concentró, proporcionando A5 en forma de un sólido marrón (0,4 g, 1,42 mmoles, rendimiento: 42%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,52 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 162,0, 135,6, 135,3, 130,9, 130,3 (2H), 129,3 (2H), 115,5, 110,8, 14,0, 12,9; espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 232,0 ([M-CO₂]⁺); calc. para C₁₃H₁₁ClNO⁺ 232,1].

5 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etano-1,2-diona (A6): Se introdujo PyBOP (0,41 g, 0,73 mmoles) y ácido (A5) (0,20 g, 0,73 mmoles) en un matraz seco a la llama y se introdujo en 3 ml de DMF seco. Se añadió 4-metilmorfolina (0,09 ml, 0,73 mmoles) y la reacción se sometió a agitación durante 5 min antes de añadir piperidina (0,07 ml, 0,72 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron una vez con HCl 1 N, una vez con agua y una vez con solución hipersalina. La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc 1:1). Se recogió un aceite amarillo y se cristalizó a partir de hexanos y EtOAc, proporcionando A6 en forma de un sólido blanco (120 mg, 0,34 mmoles, rendimiento: 47%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,68 (m, 6H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 232,0 ([M-C₆H₁₀ON]⁺); calc. para C₁₃H₁₁ClNO⁺ 232,1].

1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(4-fluoropiperidín-1-il)etano-1,2-diona (A7): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,03 (ddd, *J* = 4,8, 4,8, 13,5 Hz, 1H), 3,53 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H); ([M-C₆H₉FON]⁺); calc. para C₁₃H₁₁ClNO⁺ 232,1].

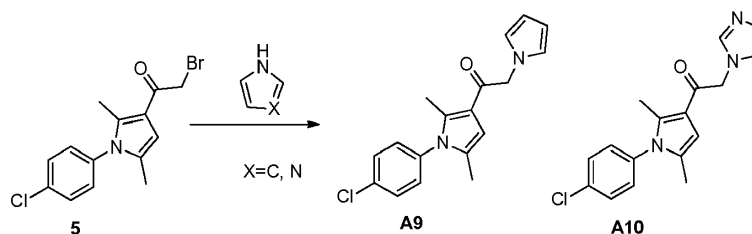
Ejemplo de referencia 5: síntesis de 2-cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A8)



2-Cloro-1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A8):

Se introdujo cloruro de aluminio (7,42 g, 55,6 mmoles) en un matraz seco y se añadieron 10 ml de CH₂Cl₂ seco. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 2-cloro-acetilo (4,42 g, 55,6 mmoles). Se introdujo pirrol (1) (7,18 g, 34,8 mmoles) en un matraz y se introdujo en 20 ml de CH₂Cl₂ seco. La solución se enfrió a 0°C. Tras 1,5 horas, se añadió la mezcla de cloruro de ácido a la solución de pirrol. Tras agitar a 0°C durante 30 min, la reacción se vertió sobre hielo. Tras fundirse el hielo, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Las capas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ y se adsorbieron sobre gel de sílice. Se purificó el material utilizando cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 95:5). Se aisló cloruro (A8) en forma de un sólido blanco (3,11 g, 10,5 mmoles, rendimiento: 30%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,47 (s, 2 H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 281,94 [(M+H)⁺]; calc. para C₁₄H₁₃Cl₂NO+H 282,04].

Ejemplo de referencia 6: síntesis de 1-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-pirrol-1-il-etanona (A9) y 1-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-imidazol-1-il-etanona (A10)



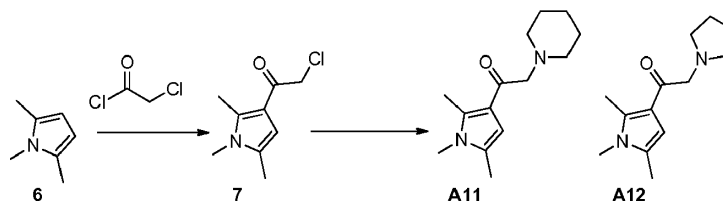
1-[1-(4-Cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-pirrol-1-il-etanona (A9):

Se preparó compuesto 5 a partir de pirrol 1 y cloruro de bromoacetilo siguiendo el procedimiento utilizado para preparar A8. Se disolvió bromuro 5 (0,6 g, 0,0018 moles) y pirrol (0,123 g, 0,0018 moles) en 8 ml de DMF anhidro y a esta solución se añadió CsCO₃ (1,19 g, 0,0036 moles). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con DCM (3x25 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, obteniendo un material en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (A9) en forma de un sólido blanquecino (53 mg, 0,17 mmoles, rendimiento: 9,5%). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,49-7,47(m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,68-

6,67 (m, 2H), 6,26 (br, 1H), 6,22-6,21 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 313,2 $[(M+H)^+]$; calc. para $C_{18}H_{17}ClN_2O+H$ 313,1].

5 1-[1-(4-Cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-2-imidazol-1-il-etanona (A10): siguiendo el procedimiento utilizado para A9, se aisló el compuesto A10 con un rendimiento de 39% (300 mg, 0,95 mmoles). RMN 1H ($CDCl_3$): δ =8,61-8,59 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,32 (br, 1H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,0 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 314 $[(M+H)^+]$; calc. para $C_{17}H_{16}ClN_3O+H$ 314,1].

10 Ejemplo de referencia 7: síntesis de 2-(piperidín-1-il)-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A11) y 2-(pirrolidín-1-il)-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A12)

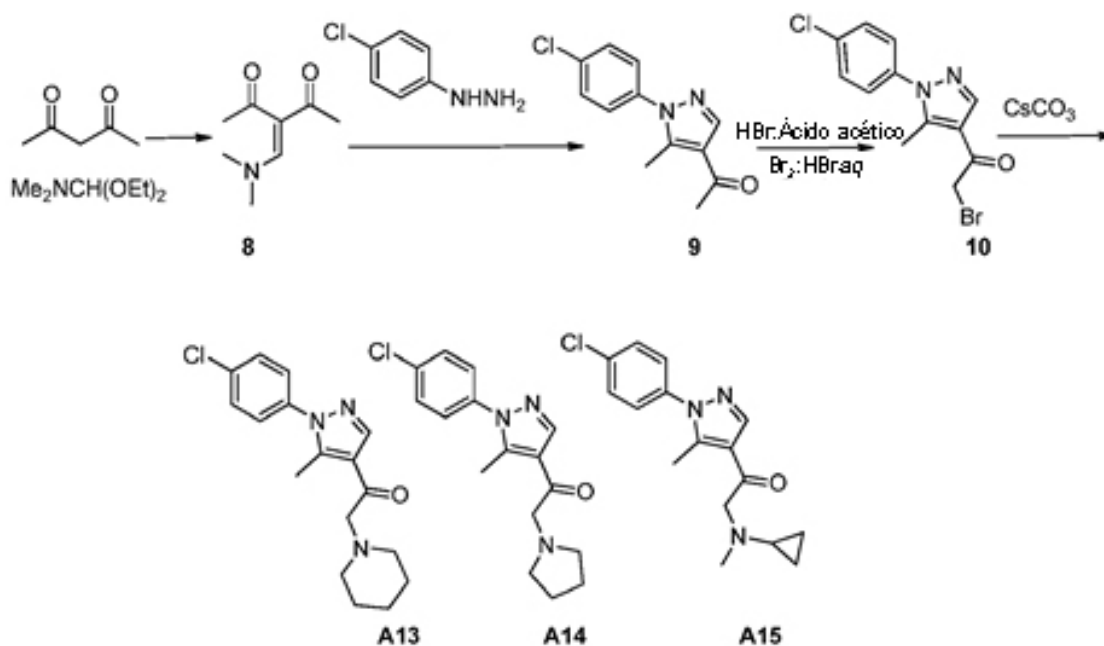


15 2-(Piperidín-1-il)-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A11): etapa 1:

Se introdujo cloruro de aluminio (3,9 g, 29,3 mmoles) en 12 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a $0^\circ C$ en un baño de hielo. Se añadió cloruro de cloroacetilo (2,33 ml, 29,3 mmoles) y la reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min. Se disolvió 1,2,5-trimetil-1H-pirrol (6) (2,0 g, 18,3 mmoles) en 6 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a $0^\circ C$. La solución de cloruro se añadió mediante jeringa y la reacción se tornó roja inmediatamente. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se vertió en hielo. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa una vez con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas agrupadas seguidamente se lavaron secuencialmente con agua, $NaHCO_3$ saturado y solución hipersalina. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El aceite rojo se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía de columna. El compuesto se desprendió en forma incolora aunque se tornó rojo oscuro al concentrarlo, proporcionando un sólido rojo oscuro. Se aisló 2-cloro-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (7) con un rendimiento de 15% (0,053 g, 2,85 mmoles). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,18 (s, 1H), 4,43 (s, 2 H), 3,41 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 186,11 $[(M+H)^+]$; calc. para $C_9H_{12}ClNO+H$ 186,1]. Etapa 2: Se introdujo cloruro (7) (0,25 g, 1,35 mmoles) en un matraz de 50 ml y se disolvió en 2 ml de acetonitrilo de grado HPLC. Se añadió piperidina (0,13 ml, 1,35 mmoles) y trietilamina (0,37 ml, 2,7 mmoles) al matraz y la reacción se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el sólido resultante se introdujo en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina y después se secó sobre $MgSO_4$. El compuesto se adsorbió sobre gel de sílice y el producto se eluyó de un cartucho de gel de sílice Biotage de 25 g utilizando $CH_2Cl_2:MeOH$ 95:5. Se aisló un sólido marrón. El material se cristalizó a partir de EtOAc y hexanos. Se formó un sólido beige y se separó mediante filtración, proporcionando 5 mg de material. Se concentró el filtrado, proporcionando 2-(piperidín-1-il)-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A11) en forma de un sólido beige (73 mg, 0,29 mmoles, rendimiento: 22%). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,26 (s, 1H), 3,54 (s, 2 H), 3,39 (s, 3H), 2,54 (m, 7H), 2,19 (s, 3H), 1,66 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 235,16 $[(M+H)^+]$; calc. para $C_{14}H_{22}ClN_2O+H$ 235,17].

20 2-(pirrolidín-1-il)-1-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (A12): siguiendo el procedimiento utilizado para A11, se aisló el compuesto A12. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,10 (s, 1H), 4,34 (s, 2 H), 3,72 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,53 (m, 7H), 2,21 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 221,18 $[(M+H)^+]$; calc. para $C_{13}H_{20}ClN_2O+H$ 221,16].

45 Ejemplo de referencia 8: síntesis de 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-metil-ciclopenta-1,4-dienil]-2-piperidín-1-il-etanona (A13), 1-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidín-1-il-etanona (A14) y 1-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(ciclopropil-metil-amino)-etanona (A15)



1-[3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-ciclopenta-1,4-dienil]-2-piperidín-1-il-etanona (A13): etapa 1: una mezcla de pentano-2,5-diona (1 g, 0,01 moles) y dietil-acetal de N,N-dimetil-formamida (1,47 g, 0,01 moles) se agitó y se calentó a 100°C durante 2 h y se monitorizó el avance mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) utilizando un sistema de elución de metanol al 10% en DCM. Las fracciones que contenían compuesto puro se concentraron en un evaporador rotatorio, proporcionando 3-dimetilaminometilén-pentano-2,4-diona 8 en forma de un sólido amarillo (1 g, 6,4 mmoles, rendimiento: 64%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,41 (s, 1H), 2,96 (br, 6H), 2,29 (s, 6H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 155,9 ([M+H]⁺); calc. para C₈H₁₃NO₂ + H 156,1]. Etapa 2: se cargó un RBF de un cuello de 50 ml con compuesto 8 (1 g, 0,0064 moles), 1,5 ml de ácido acético y 3 ml de t-BuOH. Dicha mezcla se agitó durante 5 minutos y se le añadió una solución de p-cloro-fenil-hidrazina (1,007 g, 0,0070 moles) en 7 ml de t-BuOH bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la reacción bajo reflujo durante 1 h y se monitorizó mediante CCF. Tras completarse la reacción, se eliminó el solvente mediante destilación bajo vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 60-120) (EtOAc al 15% en hexanos). Se aisló el compuesto deseado, 1-[3-(4-cloro-fenil)-2-metil-ciclopenta-1,4-dienil]-etanona (9) con un rendimiento de 66% (1 g, 4,3 mmoles). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,99 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 235, ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₁₁ClN₂O + H 235,1]. Etapa 3: una mezcla de compuesto 9 (0,2 g, 0,00341 moles) y HBr al 33% en ácido acético (2 ml) se calentó a 70°C durante 5 min. Se añadió una solución de bromo líquido (0,082 g, 0,001 moles) en 1 ml de solución acuosa al 48% de HBr y la reacción se continuó adicionalmente durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se desactivó con 5 ml de agua helada y se basificó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). A continuación, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, obteniendo material en bruto que después se cromatografió en gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 10% en hexano como sistema de elución, proporcionando 2-bromo-1-[3-(4-cloro-fenil)-2-metil-ciclopenta-1,4-dienil]-etanona 10 en forma razonablemente pura (0,15 g, 0,47 mmoles, rendimiento: 37%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,06 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 314,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₁₀Br⁸¹Cl³⁵ N₂O + H 315,0]. Etapa 4: A una solución bajo agitación de compuesto 10 (0,8 g, 0,00255 moles) en 8 ml de DMF anhidro se añadió Cs₂CO₃ (1,6 g, 0,0051 moles) y piperidina (0,217 g, 0,00255 moles), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con 10 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un evaporador rotatorio, obteniendo material en bruto, que se purificó adicionalmente mediante una técnica combiflash acompañante de cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título A13 en forma de sólido amarillo pálido (0,3 mg, 0,94 mmoles, rendimiento: 37%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,27 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 4H), 1,46-1,41(m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 318,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₇H₂₀ClN₃O + H 318,1].

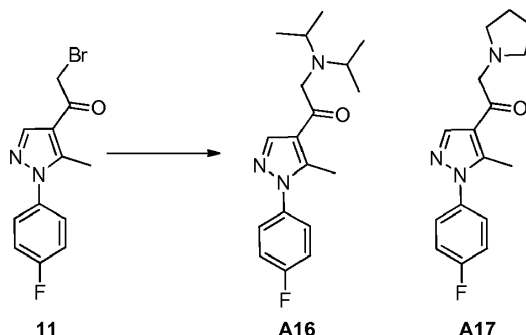
40 1-[1-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidín-1-il-etanona (A14):

Si siguiendo el procedimiento utilizado para A13, se aisló el compuesto A14 en forma de un sólido blanco (0,3 g, 0,99 mmoles, rendimiento: 33%). RMN ¹H (400MHz, DMSO): δ ppm = 8,31 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H),

3,70 (s, 2H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,46-1,41(m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 304,2 ([M+H]⁺); calc. para C₁₆H₁₈ClN₃O +H 304,1].

- 5 1-[1-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-(ciclopropil-metil-amino)-etanona (A15): siguiendo el procedimiento utilizado para A13 se aisló el compuesto A15 en forma de un sólido blanco (0,25 g, 88 mmoles, rendimiento: 51%). RMN ¹H (400MHz, DMSO): δ ppm = 8,12 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H), 0,50-0,48 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 304,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₆H₁₈ClN₃O +H 304,1].

- 10 Ejemplo de referencia 9: síntesis de 2-diisopropilamino-1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-etanona (A16) y 1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidín-1-il-etanona (A17)

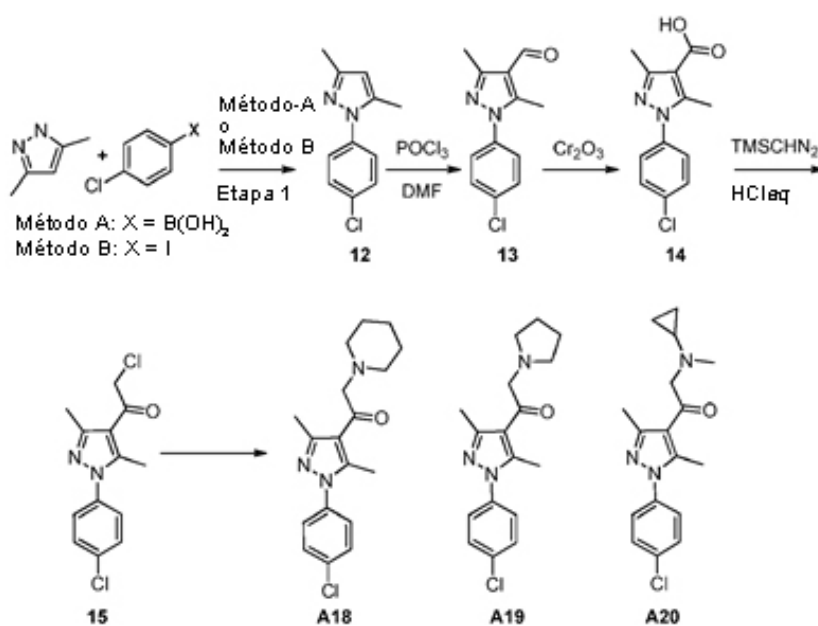


- 15 2-Diisopropilamino-1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-etanona (A16): se preparó el compuesto 11 utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 10. A una solución bajo agitación de compuesto 11 (0,150 g, 0,0005 moles) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió lentamente diisopropilamina (0,07 moles) y la mezcla resultante seguidamente se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre solución de hielo-agua (50 ml), se agitó durante cierto tiempo y después se extrajo bien con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron una vez con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ seco y se concentraron en un evaporador rotatorio, rindiendo una masa marrón en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 60-120) y se eluyó con un sistema de acetato de etilo al 15% en hexanos, proporcionando A16 en forma de semisólido marrón pálido. Rendimiento (0,05 g, rendimiento: 31%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,48 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 3,62-3,60 (s, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,06-1,04 (d, 12H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 317,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₈H₂₄FN₃O +H 318,2].

1-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidín-1-il-etanona (A17):

- 30 Siguiendo el procedimiento utilizado para A16, se aisló el compuesto A17 en forma de un sólido marrón. Rendimiento: (0,05 g, 20,83%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,11(s, 1H), 7,40-7,35(m, 2H), 7,22-7,17(m, 2H), 3,83(s, 2H), 2,76(m, 4H), 2,55(s, 3H), 1,87(m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 288,1 ([M+H]⁺); calc. para C₁₆H₁₈FN₃O +H 288,1].

- 35 Ejemplo de referencia 10: síntesis de 1-[1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-piperidín-1-il-etanona (A18), 1-[1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidín-1-il-etanona (A19) y 1-[1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-(ciclopropil-metil-amino)-etanona (A20)



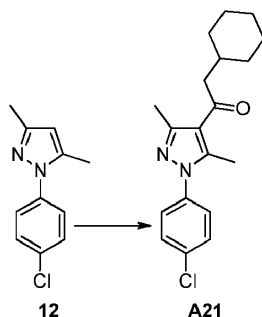
1-[1-(4-Cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-piperidin-1-il-etanona (A18): etapa 1: método A: se secó bien acetato de cobre (II) (4,7 g, 26,0 mmoles) bajo vacío y después se suspendió en DCM anhidro (20 ml) en un tubo sellado de 250 ml. A dicha solución bajo agitación se añadió diisopropilamina (3,6 ml, 26,0 mmoles) lentamente, seguido de 3,5-dimetil-pirazol (1 g, 10,4 mmoles) y ácido 4-cloro-fenil-borónico (3 g, 19,2 mmoles), respectivamente. La reacción se agitó a 55°C durante 18 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se lavó con DCM (3x20 ml). La capa orgánica se concentró y el material en bruto obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos como sistema de elución, obteniendo el compuesto 1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol 12 en forma de aceite amarillo (0,4 g, 1,9 mmoles, rendimiento: 18%). Método B: una mezcla de CuI (0,4 g, 2,3 mmoles) y Cs₂CO₃ anhidro en polvo (5,2 g, 16,8 mmoles) se secó bien en rbf de 10,0 ml bajo alto vacío durante 30 minutos y después se suspendieron en DMF anhidro (14 ml). A dicha solución bajo agitación se añadió 4-cloro-yodobenceno (2 g, 11,6 mmoles) y 3,5-dimetil-pirazol (0,56 g, 5,8 mmoles) sucesivamente bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120°C durante 40 h. La reacción se juzgó que se había completado mediante CCF. La mezcla de reacción tras el enfriamiento hasta la temperatura ambiente se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se lavó intensivamente con acetato de etilo (3x200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3x250 ml), después con solución hipersalina (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad, proporcionando producto en bruto, que se cromatografió en gel de sílice (malla 100-200) y se eluyó con acetato de etilo al 5%, proporcionando el compuesto 12 en forma de aceite amarillo (0,3 g, 1,4 mmoles, rendimiento: 25%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.41-7.39 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 206,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₁H₁₁ClN₂+H₂O₇, 1]. Etapa 2: a una solución bajo agitación de DMF anhidro (0,9 ml, 12,1 mmoles), POCl₃ (1,1 ml, 12,1 mmoles) se añadió a 0°C lentamente bajo una atmósfera inerte y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de compuesto 12 (2,1 mmoles) en 1 ml de DMF anhidro a 0°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 18 h y se monitorizó el avance mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se vertió sobre ~20 g de hielo triturado y se basificó el pH utilizando ~5 g de bicarbonato sódico. A continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x20 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo vacío, proporcionando 1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (13): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 10,00 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). Etapa 3: se disolvió el compuesto 13 (0,3 g, 1,28 mmoles) en 10 ml de acetona y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadieron 5 ml de reactivo de Jones (preparado mediante disolución de trióxido de cromo, 7 g en H₂O₄: H₂O (5,5 ml: 2,5 ml)) a 0°C. Tras completar la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla se desactivó con isopropanol (10 ml) y se extrajo con DCM (3x20 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró en un evaporador rotatorio, proporcionando el derivado ácido en bruto ácido 1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico 14 en forma de sólido amarillo (0,3 g, 1,2 mmoles, rendimiento: 93%), que se utilizó sin modificación para la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.43 (br, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). Etapa 4: A ácido 14 (0,3 g, 1,2 mmoles) se añadieron 5 ml de cloruro de tionilo lentamente a temperatura ambiente y después la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 8 h (el avance de la reacción se monitorizó mediante CCF mediante la formación del éster de metilo correspondiente). Tras completarse la reacción, la mezcla se despojó bajo vacío, se eliminaron los residuos de SOCl₂ mediante coevaporación del residuo con 5 ml de tolueno anhidro. El residuo obtenido se secó bien y después se disolvió en 10 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a esta solución bajo agitación se añadió solución 2 M de TMSCHN₂ (0,4 ml, 2,4 mmoles) gota a gota, la solución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante

aproximadamente 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0°C y a ella se añadieron 2 ml de HCl conc. Tras continuar la reacción durante 2 h a temperatura ambiente, se enfrió nuevamente a 0°C y se basificó con NaOH 1 M. A continuación, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). A continuación, la capa orgánica se evaporó y el material en bruto obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla 100-200) y las fracciones puras se eluyeron con un sistema de acetato de etilo al 5%:hexano. La concentración en un evaporador rotatorio proporcionó cloro-1-[1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-etanona 15 en forma de sólido blanco (0,12 g, 0,42 mmoles, rendimiento: 35%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,48-7,45 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,54 (d, 6H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 282,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₃H₁₂Cl₂N₂O+H 283,0], etapa 5: se agitó una mezcla de compuesto 15 (0,5 g, 1,45 mmoles) y 2 ml de piperidina a temperatura ambiente durante 1 h y se monitorizó mediante CCF. Tras completar la reacción, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (7x100 ml), después se secó y se separó a 10°C bajo vacío. A continuación, el material en bruto se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200) utilizando metanol al 4% en diclorometano como sistema de elución. Las fracciones que contenían compuesto puro se agruparon y se evaporaron a 10°C al vacío, proporcionando el compuesto del título A18 en forma de un sólido blanquecino (0,1 g, 0,30 mmoles, rendimiento: 20%). RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm = 7,60-7,53 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 4H), 1,44-1,41 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 331,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₈H₂₂ClN₃O+H 332,1].

1-[1-(4-Cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-Pirrolidino-1-il-etanona (A19): siguiendo el procedimiento utilizado para la preparación de A18, se aisló el compuesto A18 con un rendimiento de 15% (0,1 g). RMN ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm = 7,61-7,57 (m, 4H), 7,56-7,52 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,60-2,54 (m, 7H), 2,47 (s, 3H), 1,77-1,70 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 318,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₇H₂₀CN₃O+H 318,1].

1-[1-(4-Cloro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2-(Ciclopropil-metil-amino)-etanona (A20): siguiendo el procedimiento utilizado para la preparación de A18, se aisló el compuesto A20 con un rendimiento de 95% (0,05 g, 0,15 mmoles). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,47-7,43 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,52 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 0,49-0,41 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 318,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₇H₂₀CIN₃O+H 318,1].

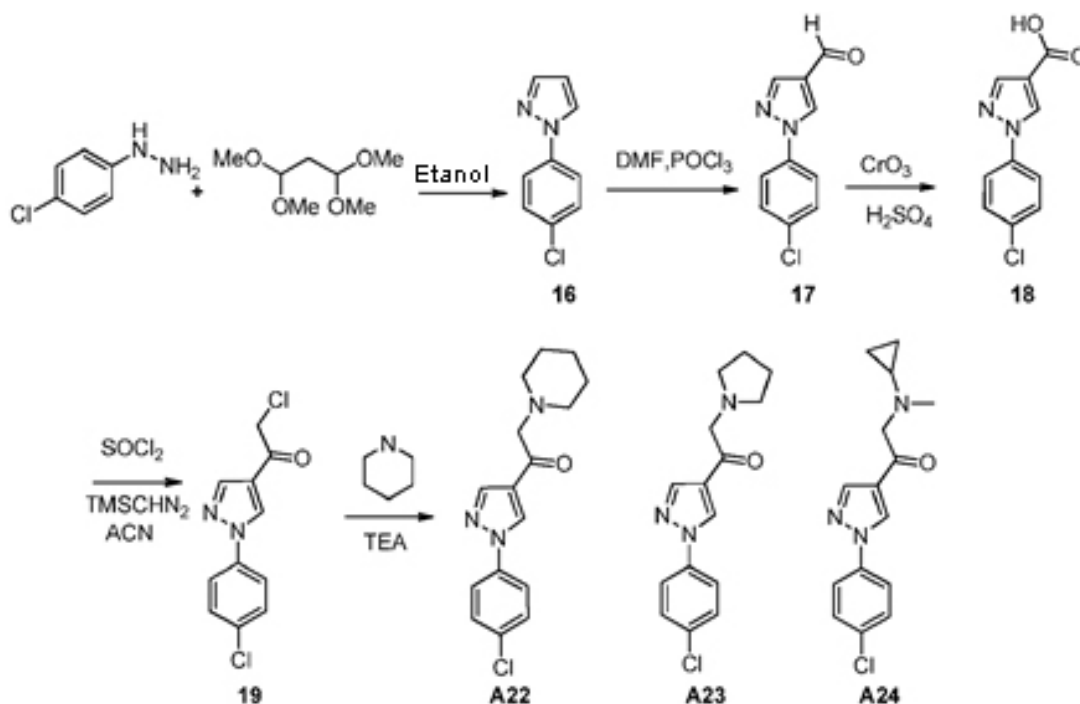
Ejemplo de referencia 11: síntesis de 1-(1-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexyletanona (A21)



1-(1-(4-Clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-ciclohexyletanona (A21):

Se preparó el compuesto A21 a partir de pirazol 12 siguiendo el procedimiento utilizado para preparar A2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 2,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 5H), 1,37-1,18 (m, 3H), 1,09-0,99 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 331,1 ([M+H]⁺); calc. para C₁₉H₂₃CIN₂O+H 330,2].

Ejemplo de referencia 12: síntesis de 1-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-piperidín-1-il-etanona (A22), 1-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona (A23) y 1-[1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(ciclopropil-metil-amino)-etanona (A24)



1-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-piperidín-1-il-etanona (A22), etapa 1:

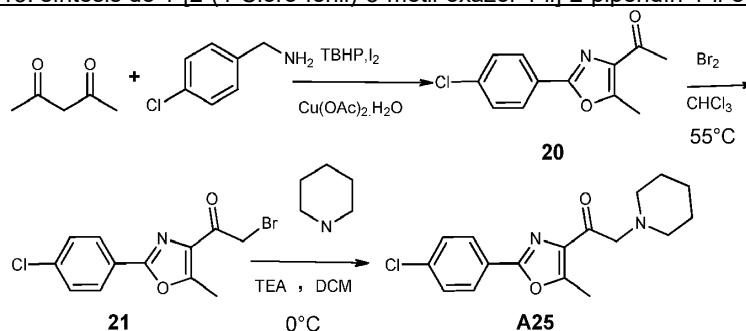
- 5 Se añadió 1,1,3,3-tetrametoxi-propano (9,15 g, 55,8 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de 4-clorofenil-hidrazina (10 g, 55,8 mmoles) en etanol absoluto (120 ml) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con DCM (3x300 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo 1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol 16 en bruto, en forma de sólido de color amarillo (9,7 g, 97%); RMN¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,88-7,87 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,47-6,46 (m, 1H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 178, ([M+H]⁺); calc. para C₉H₇ClN₂+H 179,0]. Etapa 2: se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (41,17 g, 0,272 moles) a DMF anhidro (19,91 g, 0,272 moles) a -10°C bajo una atmósfera inerte. Tras agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadió una solución de compuesto 16 (9,7 g, 0,054 moles) en 20 ml de DMF anhidro a la mezcla de reacción lentamente y después la reacción se calentó en primer lugar hasta la temperatura ambiente y después se calentó a 70°C durante 12 h. La reacción se monitorizó mediante CCF. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con solución de bicarbonato sódico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3x300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x300 ml) y después con solución hipersalina (100 ml). A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró en un evaporador rotatorio, proporcionando 1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído 17 en forma de sólido de color marrón (8,0 g, 71%); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 206,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₀H₇ClN₂O+H 207,0]. Etapa 3: Una solución bajo agitación de compuesto 17 (8,0 g, 38,8 mmoles) en acetona (100 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota reactivo de Jones (50 ml) a dicha mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Tras completar la reacción (monitorizada mediante CCF), se desactivó el reactivo de Jones en exceso con la adición de isopropanol. El sólido formado en la reacción se separó mediante filtración y el filtrado se extrajo con éter dietílico (2x400 ml). A continuación, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando masa en bruto que se purificó mediante lavados con acetato de etilo al 10% en hexanos (100 ml), proporcionando ácido 1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico 18 en forma de un sólido blanquecino (6 g, 27 mmoles, rendimiento: 70%). RMN ¹H (400MHz, DMSO): δ= 12,69 (br, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97-7,94 (d, 2H), 7,60-7,57 (d, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 222,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₀H₇ClN₂O₂+H 223,0]. Etapa 4: Se añadió cloruro de tionilo (40 ml) al compuesto 18 (4,0 g, 18,0 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y después se calentó bajo reflujo durante 4 h. Se llevó a cabo un seguimiento de la reacción mediante CCF. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío y los residuos se eliminaron mediante coevaporación del residuo con tolueno bajo vacío bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se disolvió cloruro de ácido en bruto en acetonitrilo anhidro y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera inerte. A dicha solución bajo agitación se añadió lentamente solución helada (2 M) de TMF diazometano (13,48 ml, 27,0 mmoles) en éter. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió HCl (6,0 M, 10 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 2 h adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de NaOH 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica se lavó una vez con solución hipersalina (70 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniendo el material en bruto,

que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) y se eluyó con el sistema de solventes de acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando 2-cloro-1-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-etanona 19 en forma de sólido de color amarillo (2,0 g, 7,9 mmoles, rendimiento: 43%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 4,45 (s, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 253,0 ([M-H]⁻); calc. para C₁₁H₈Cl₂N₂O-H 253]. Etapa 5: A una solución bajo agitación de compuesto 19 (0,1 g, 0,3 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (0,08 g, 0,78 mmoles) a temperatura ambiente seguido de piperidina (0,05 g, 0,6 mmoles) bajo una atmósfera inerte. A continuación, se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 1 h y se monitorizó mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material residual se disolvió en DCM (30 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (2x30 ml), seguido de solución hipersalina (15 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad y la masa en bruto se cromatografió en gel de sílice (malla 100-200) (metanol al 2% en DCM). El compuesto del título deseado A22 se aisló en forma de un sólido blanquecino (80 mg, 0,26 mmoles, rendimiento: 67%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,69 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, 2H), 7,46-7,44 (d, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,47-1,46 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 304,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₆H₁₈ClN₃O+H 304,1].

1-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona (A23): siguiendo el procedimiento utilizado para A22, se aisló el compuesto A23 en forma de un sólido blanquecino (0,22 g, 0,76 mmoles, rendimiento: 39%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,66-2,63 (m, 4H), 1,86-1,81 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 290,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₅H₁₆ClN₃O+H 290,1].

1-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(ciclopropil-metil-amino)-etanona (A24): siguiendo el procedimiento utilizado para A22 se aisló el compuesto A24 en forma de un sólido blanquecino, rendimiento: (60 mg, 35%); RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 290,0 ([M+H]⁺); calc. para C₁₅H₁₆ClN₃O+H 290,1].

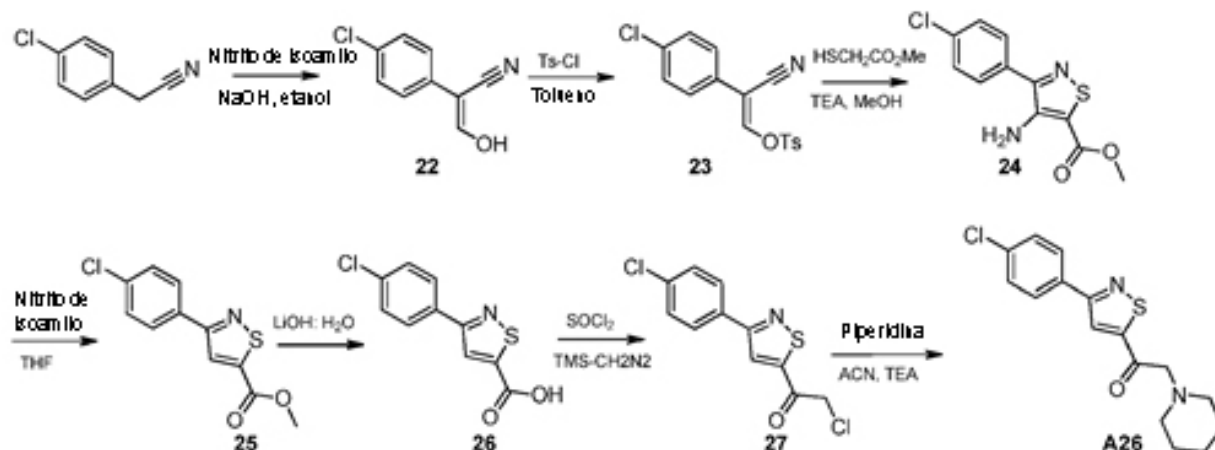
Ejemplo de referencia 13: síntesis de 1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-2-piperidín-1-il-etanona (A25)



1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-2-piperidín-1-il-etanona (A25): etapa 1: a una solución bajo agitación de 4-clorobencilamina (12,73 g, 89,8 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió sucesivamente yodo (15,20 g, 59,9 mmoles), seguido de acetilacetona (6,0 g, 59,9 mmoles), Cu(OAc)₂.H₂O (1,19 g, 5,9 mmoles) e hidrogenoperóxido de terc-butilo al 70% en agua (10,8 g, 119,8 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se desactivó con agua helada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y después con solución hipersalina (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío, obteniendo material en bruto que se purificó en gel de sílice (malla 100-200). El compuesto puro se eluyó en un sistema de solventes de acetato de etilo al 2% en hexanos, rindiendo 1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanona 20 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento = (2,5 g, 17,71%); RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,96-7,94 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 2,68(s, 3H), 2,57(s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 236,1 ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₁₀ClNO₂ +H 235,0]. Etapa 2: se añadió gota a gota una solución de bromo (1,94 g, 12,1 mmoles) en cloroformo (10 ml) a una mezcla de compuesto 20 (2,6 g, 11,0 mmoles) en cloroformo (30 ml) a 50°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 55°C. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bic (150 ml) y se extrajo con cloroformo (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y después con solución hipersalina (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío, obteniendo material en bruto que se purificó en gel de sílice (malla 100-200). El compuesto puro se eluyó en acetato de etilo al 1-2% en un sistema de solventes de hexanos, proporcionando 2-bromo-1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanona 21 en forma de sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = (1,5 g, 44,9%); RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,97-7,93 (m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H) 4,56(s, 2H), 2,71(s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 315,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₉Br⁸¹Cl³⁵NO₂+H 316]. Etapa 3: una solución bajo agitación de compuesto 21 (0,3 g, 0,95 mmoles) en DCM (10 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (0,193 g, 1,9 mmoles) a la mezcla de reacción seguido de piperidina (0,162 g, 1,9 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera inerte durante 15 min a 0°C. La reacción se monitorizó mediante CCF. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (25 ml x 4), seguido de solución hipersalina (30 ml) y se secó bajo sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad y el material en bruto se purificó mediante

5 cromatografía de columna en gel de sílice (malla 100-200) (MeOH al 2% en CH₂Cl₂). El compuesto del título deseado A25 se aisló en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento = (0,1g, 33,0%); RMN ¹H (400MHz, DMSO): δ=7,96-7,93(m, 2H), 7,44-7,42(m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57-2,54(m, 4H), 1,68-1,63 (m, 4H), 1,48-1,45 (m, 2H) espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 319,0 ([M+H]⁺]; calc. para C₁₇H₁₉BrClN₂O₂+H 319,1].

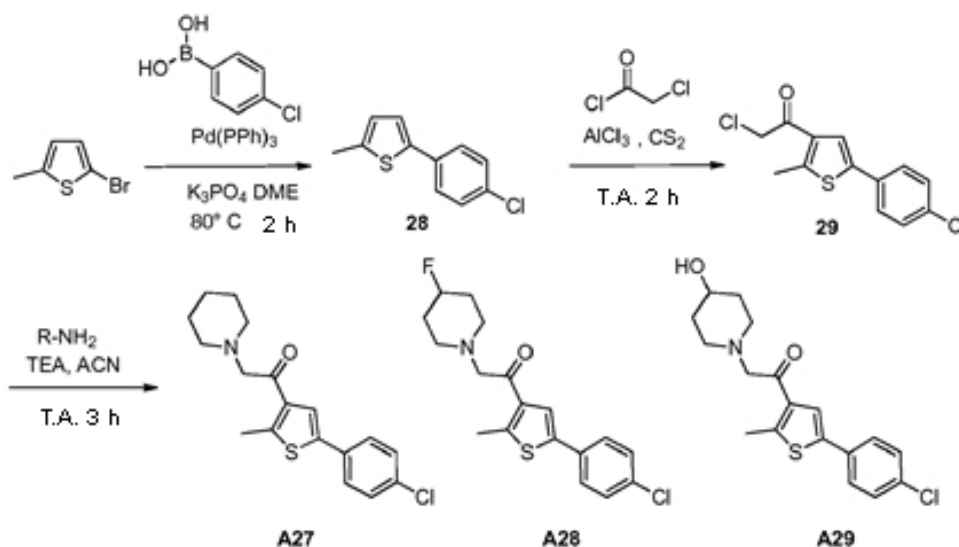
Ejemplo de referencia 14: síntesis de 2-cloro-1-[3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-5-il]-etanona (A26)



10 2-Cloro-1-[3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-5-il]-etanona (A26): etapa 1: se disolvió isoamil nitrilo (9,2 g, 0,07915 moles) en 30 ml de etanol y después se añadió a solución bajo agitación de p-cloro-fenil acetonitrilo (10 g, 0,06596 moles) y NaOH (2,6 g, 0,06596 moles) en 50 ml de etanol bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La temperatura se mantuvo a 10-20°C durante toda la adición. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta la TA y se agitó durante 3 h. Tras completar la reacción, se diluyó con éter (300 ml). Se formó un sólido y éste se separó mediante filtración. Se concentró el filtrado y el sólido se lavó con Et₂O. El sólido se secó bien, rindiendo 2-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo 22 en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (10 g, 84,24%). RMN ¹H: (400MHz, DMSO D6); δ = 8,25-8,22 (m, 1H), 7,57-7,53(m, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H). Etapa 2: el compuesto 22 (10 g, 0,055 moles) y pTs-Cl (10,55 g, 0,055 moles) se sometió a reflujo en 125 ml de tolueno durante 1 h. Tras completar la reacción, se enfrió hasta la TA y se desactivó con 100 g de hielo y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando ácido tolueno-4-sulfónico - 2-(4-cloro-fenil)-2-ciano-vinilo 23 en forma de sólido amarillo. Rendimiento (12 g, 65,32%). RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 7,94-7,91 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 2,45 (s, 3H). Etapa 3: a una mezcla bajo agitación de compuesto 23 (11 g, 0,056 moles) y tioglicolato de metilo (6,12 g, 0,0680 moles), se añadió TEA (16,96 ml, 0,1134 moles) gota a gota a 10°C de manera que esa temperatura no se eleve más de 45°C. La reacción se agitó durante 3 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completar la reacción, se desactivó con 100 g de hielo. Se formó un sólido y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida, rindiendo metil-éster de ácido 4-amino-3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-5-carboxílico 24 en forma de un sólido blanquecino, que se utilizó sin modificación para la etapa siguiente sin ninguna purificación. Rendimiento (4,8 g, 32%). RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 7,68-7,65 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,36 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 268,9 ([M+H]⁺]; calc. para C₁₁H₉ClN₂O₂S+H 269,0]. Etapa 4: a una mezcla bajo agitación de compuesto 24 (8 g, 0,0298 moles) en 80 ml de THF se añadió nitrito de isoamil (8,73 g, 0,07462 moles) y la reacción se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarla, se eliminó el solvente bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó dos veces con 200 ml de hexano, rindiendo metil-éster de ácido 3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-5-carboxílico 25 en forma de sólido amarillo pálido que se utilizó para la etapa siguiente sin ninguna purificación. Rendimiento (4 g, 53%). RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 8,08 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 3,95 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 254,3 ([M+H]⁺]; calc. para C₁₁H₈ClNO₂S+H 254,0]. Etapa 5: a una solución fría (0°C) de compuesto 25 (4 g, 0,0158 moles) en 40 ml de THF, se añadió gota a gota solución de LiOH 2 M. La reacción se agitó adicionalmente durante 18 h. El avance se monitorizó mediante CCF. Tras completar la reacción, se acidificó con HCl al 10% hasta pH 9. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró a través de gel de sílice 100-20 y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó, rindiendo compuesto 26 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento (3,7 g, cuant.); RMN-¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 7,92 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 2H), 7,31-7,29(d, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 237,7 ([M-H]⁻]; calc. para C₁₀H₆ClNO₂S+H 238,0]. Etapa 6: al compuesto 26 (3,7 g, 0,01548 moles) se añadió cloruro de tionilo (30 ml) y la reacción se sometió a reflujo durante 1,4 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarla, se eliminó el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida bajo una atmósfera inerte. El cloruro de ácido se disolvió en 30 ml de ACN seco y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota TMS diazometano (2 M en éter dietílico, 10 ml). La reacción se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarla, la reacción se desactivó con HCl concentrado (5 ml). La reacción se agitó adicionalmente durante 1 h. La CCF mostró la desprotección completa del grupo TMS. La reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El compuesto se purificó en gel de sílice 100-200; el compuesto

puro se eluyó en acetato de etilo al 5% en hexano, rindiendo 2-cloro-1-[3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-5-il]-etanona 27 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento (2,5 g, 60,97%). RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 8.04 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, 2H), 7.46-7.44 (d, 2H), 4.59 (s, 1H). Etapa 7: a una mezcla bajo agitación de compuesto 27 (0,5 g, 0,001814 moles) en 10 ml de ACN se añadió piperidina (0,21 ml, 0,002214 moles) y TEA (0,512 ml, 0,00368 moles). La reacción se agitó durante 2 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarla, se eliminó el AcCN bajo presión reducida y el material en bruto se purificó dos veces con gel de sílice 100-200 utilizando DCM y hexano como sistema de elución. El compuesto puro se eluyó en DCM al 5%-hexano, rindiendo A26 en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,045 g (7,75%); RMN-¹H: (400MHz, CDCl₃); δ = 8,17 (s, 1H), 7,92-7,88 (d, 2H), 7,44-7,40 (d, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,51-1,48 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 321,1 ([M+H]⁺); calc. para C₁₆H₁₇ClN₂OS+H 321,1].

Ejemplo de referencia 15: síntesis de 1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A27), 1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)-2-(4-fluoropiperidín-1-il)etanona (A28) y 1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etanona (A29)



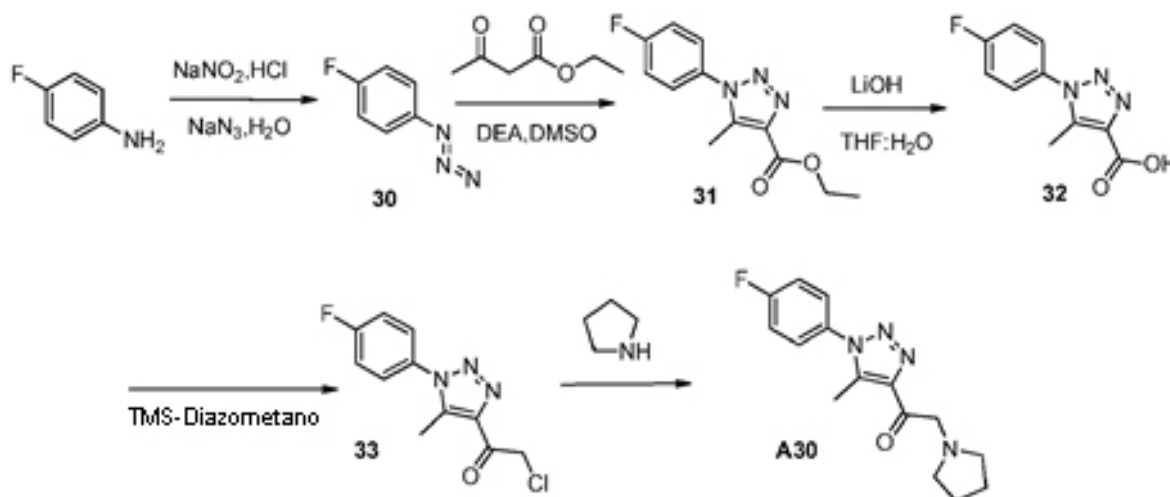
1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A27): etapa 1: una mezcla de 2-bromo-5-metiltiofeno (4 g, 22,5 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (1,30 g, 1,12 mmoles) se introdujo en DME (30 ml) y se desgasificó con N₂ durante 15-20 min. Se añadió K₃PO₄ (11,98 g, 56,4 mmoles, solución 1,5 M en H₂O) y la mezcla se desgasificó durante 10-15 min adicionales, seguido de la adición de ácido 4-clorofenilborónico (3,88 g, 24,8 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h y se monitorizó el avance mediante CCF. Tras completarse la reacción, la solución se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica se concentró, obteniendo compuesto en bruto. El material se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, malla (100-200) con hexano al 100% como eluyente, obteniendo 2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiofeno (28) en forma de un sólido blanco. Rendimiento - 2,7 g (58%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,47-7,45 (d, 2H), 7,31-7,25 (d, 2H), 7,07-7,06(d, 1H), 6,72-6,71(d, 1H), 2,4(S, 3H). Etapa 2: a AlCl₃ (4,8 g, 36 mmoles) en un matraz RB de 50 ml seco se añadió CS₂ (20 ml), seguido de la adición de cloruro de cloroacetilo (3,36 g, 30 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 15 min antes de añadir 28 (2,5 g, 12 mmoles). Se dejó la reacción bajo agitación a TA durante 2 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. (Observación: la reacción no mostró que se había completado). Tras 3 h, la reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se agrupó y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, obteniendo el compuesto en bruto. Este material se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, malla (230-400) y acetato de etilo al 1%-hexano como eluyente, obteniendo 2-cloro-1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)etanona pura 29 en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 0,53 g (15%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,46-7,45 (d, 2H), 2,4(S, 3H), 4,54(s,2H), 2,7(S, 3H). Etapa 3: se introdujo acetonitrilo (5 ml), piperidina (1,37 mmoles) y trietilamina (0,213 g, 2,11 mmoles) en un matraz y se dejó bajo agitación a TA durante 10 min. Después se añadió el compuesto 29 (0,3 g, 1 mmol). Se dejó la reacción bajo agitación a TA durante 3 h y se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completar la reacción, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se agrupó, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. La concentración proporcionó un compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, malla (230-400) y MeOH al 1%: DCM como eluyente. Se aisló el compuesto del título A27 en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); δ 7,63 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) *m/z* 333,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₈H₂₀ClNOS+H 334,1].

1-(5-(4-clorofenil)-2-metiltiofén-3-il)-2-(4-fluoropiperidín-1-il)etanona (A28): siguiendo el procedimiento utilizado para A27 se aisló el compuesto A28 en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); 7,56 (s, 1H), 7,46 (m,

2H), 7,35 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,96 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 351,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₈H₁₉ClFNOS+H 352,1].

1-(5-(4-clorofenil)-2-metilfén-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etanona (A29): siguiendo el procedimiento utilizado para A27 se aisló el compuesto A29 en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃); 7,59 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,94 (m, 2 H), 1,64 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución(ES+) m/z 349,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₈H₂₀ClNO₂S+H 350,1].

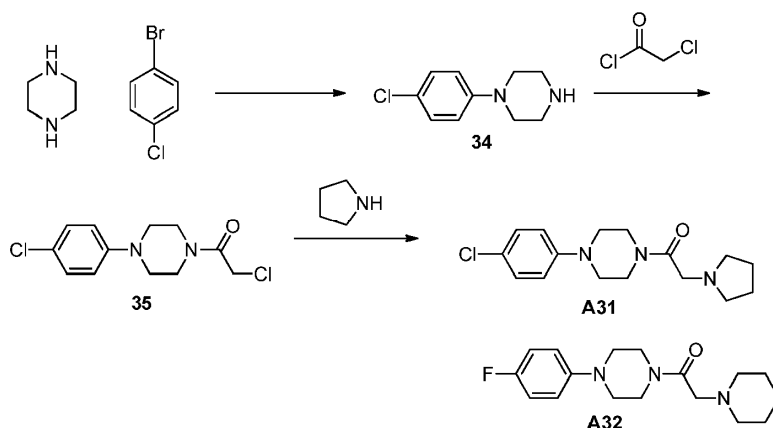
Ejemplo de referencia 16: síntesis de 1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona (A30)



1-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona (A30): etapa 1: se suspendió 4-fluoroanilina (9,66 g, 0,087 moles) en 50 ml de agua y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente a la solución bajo agitación HCl concentrado (18 ml) y una solución de nitrito sódico (6 g, 0,087 moles) en 20 ml de agua. Tras agitar durante 30 min adicionales a 0°C, se añadió lentamente una solución de azida sódica (5,8 g, 0,087 moles) en 20 ml de agua y tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x250 ml). A continuación, se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío, rindiendo 1-azido-4-fluoro-benceno 30 en forma de aceite marrón. Rendimiento: (9 g, 75,00%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,06-7,01(m, 2H), 6,99-6,95(m, 2H). IR=2123 cm⁻¹. Etapa 2: a una solución bajo agitación de compuesto 30 (1,0 g, 0,0072 moles) en 10 ml de DMSO, se añadió lentamente acetoacetato de etilo (1,9 ml, 0,0143 moles) seguido de dietilamina (3,8 ml, 0,036 moles). La reacción se calentó a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Tras completar la reacción, la mezcla se volcó en hielo-agua (250 ml) y después se extrajo bien con diclorometano (2x250 ml). La fase orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó y se evaporó en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se cromatografió en gel de sílice (malla 100-200) y se eluyó con sistema de acetato de etilo al 15%:hexanos, proporcionando etil-éster de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico 31 en forma de sólido blanquecino. Rendimiento: (2g, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm =7,45-7,42 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 4,48-4,43 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,45-1,42 (t, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 249,9 ([M+H]⁺); calc. para C₁₂H₁₂FN₃O₂+H 250,1]. Etapa 3: A una solución bajo agitación de compuesto 31 (2,0 g, 0,00803 moles) en 90 ml de THF se añadió una solución de hidróxido de litio (0,580 g) en 10 ml de agua. A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se volcó en hielo-agua (100 ml) y se acidificó a pH 3-4 mediante la adición de una solución saturada de ácido cítrico a 0-5°C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, proporcionando ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico 32 en forma de sólido blanco. Rendimiento: (1,4g, 93,45%); RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ ppm =7,48-7,44 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 2,61 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 222,1 ([M+H]⁺); calc. para C₁₀H₈FN₃O₂+H 222,1]. Etapa 4: a compuesto 32 (1 g, 0,0045 moles), se añadió lenta y cuidadosamente cloruro de tionilo (25 ml) a 0°C y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. Tras completarse la reacción, se despojó el exceso de cloruro de tionilo bajo vacío y después se coevaporó bajo vacío con tolueno dos-tes veces para eliminar los residuos de cloruro de tionilo, obteniendo cloruro de ácido de color marrón en forma de sólido. Este sólido se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución bajo agitación se añadió TMS diazometano (1,5 ml) y la mezcla se dejó que alcanzase la temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos y se continuó con la agitación durante 2 h. Tras completarse la reacción, se añadió gota a gota HCl conc. (5 ml) y se continuó con la agitación durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con hielo (~50 g) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice 100-200. Se eluyó el compuesto puro con acetato de etilo al 10% en hexanos, que tras la concentración proporcionó 2-cloro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona 33 en forma de sólido blanquecino. Rendimiento: (1g, 87,71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm =7,47-7,42

(m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 253,8 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{11}H_9ClFN_3O+H$ 254,0]. Etapa 5: a una solución bajo agitación de compuesto 33 (0,5 g, 0,00197 moles) en 10 ml de acetonitrilo seco, se añadió TEA (0,8 ml), 0,00395 moles) y pirrolidina (0,33 ml, 0,00591 moles) sucesivamente a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y se monitorizó mediante CCF. Tras completarse la reacción, se desactivó con hielo (~50 g) y la capa acuosa se extrajo bien con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica se lavó una vez con solución hipersalina y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se separó mediante destilación, obteniendo producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, obteniendo compuesto de título puro A30 en forma de sólido blanquecino. Rendimiento: (0,15 g, 26,78%); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm =7,72-7,69 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,6 2(s, 4H), 1,72 (s, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 289,2 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{15}H_{27}FN_4O+H$ 289,1].

Ejemplo de referencia 17: síntesis de 1-(4-(4-clorofenil)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-1-il)etanona (A31) y 1-(4-(4-fluorofenil)piperazín-1-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A32)

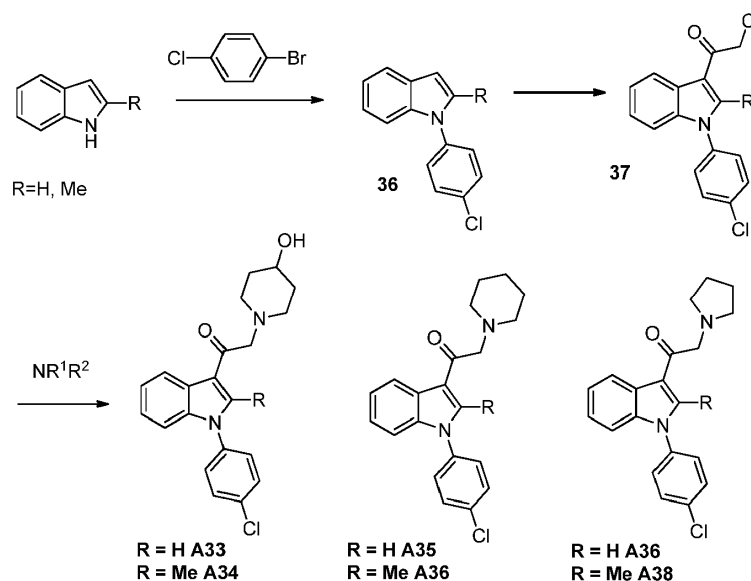


1-(4-(4-clorofenil)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-1-il)etanona (A31): etapa 1: se introdujeron piperazina (1,0 g, 11,6 mmoles), 1-bromo-4-clorobenceno (2,12 g, 11,06 mmoles), rac-BINAP (0,275 g, 0,442 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (0,223 g, 0,243 mmoles) y terc-butóxido sódico (2,12 g, 22,11 mmoles) en un matraz seco a la llama. Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió tolueno (20 ml) al matraz y el matraz se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces adicionales. La reacción se calentó a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. Se extrajo dos veces la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre $MgSO_4$. Se eliminó el solvente bajo vacío y el residuo resultante se adsorbió sobre sílice. La piperazina sustituida deseada 34 se aisló utilizando cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1). Se aisló el material en forma de un sólido amarillo (0,8 g, rendimiento: 36%). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,21 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,47 (bs, 1H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 197,1 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{10}H_{13}ClN_2+H$ 197,1]. Etapa 2: se disolvió piperazina 34 (0,8 g, 4 mmoles) en CH_2Cl_2 (12 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadieron secuencialmente trietilamina (1,1 ml, 8 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (0,48 ml, 6,1 mmoles). La reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa una vez con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El material se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice, proporcionando 35 en forma de un sólido blanco (0,8 g, 2,9 mmoles, rendimiento: 72%). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,24 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,78 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 273,0 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O+H$ 273,1]. Etapa 3: se introdujo cloruro 35 (0,3 g, 1,1 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmoles) seguido de pirrolidina (0,08 g, 1,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se introdujo en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina y después se secó sobre $MgSO_4$. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título A31 con un rendimiento de 30% (0,1 g, 0,33 mmoles). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 1,87 (m, 4H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 308,1 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{16}H_{22}ClN_3O+H$ 308,2].

1-(4-(4-fluorofenil)piperazín-1-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A32): se preparó el compuesto A32 a partir de 1-bromo-4-fluorobenceno utilizando el procedimiento indicado para la preparación de A31. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 1,57 (m, 4H), 1,43 (m, 2H); espectro de masas de baja resolución (ES+) m/z 306,2 ($[M+H]^+$); calc. para $C_{17}H_{24}FN_3O+H$ 305,2].

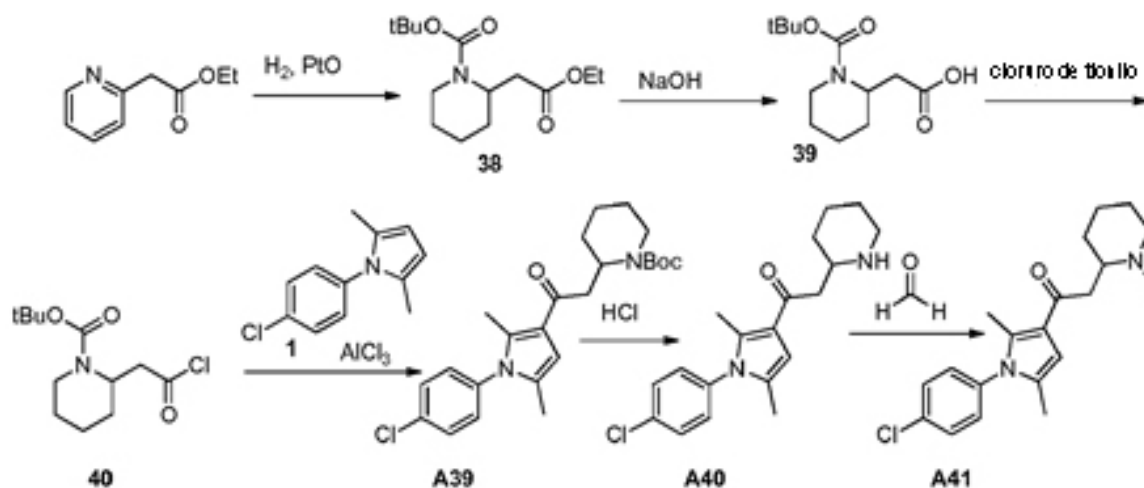
Ejemplo 18: síntesis de 1-(1-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etanona (compuesto de referencia A33), 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)etanona (A34), 1-(1-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il)-

2-(piperidín-1-il)etanona (compuesto de referencia A35), 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A36) 1-(1-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona (compuesto de referencia A37) y 1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona (A38)



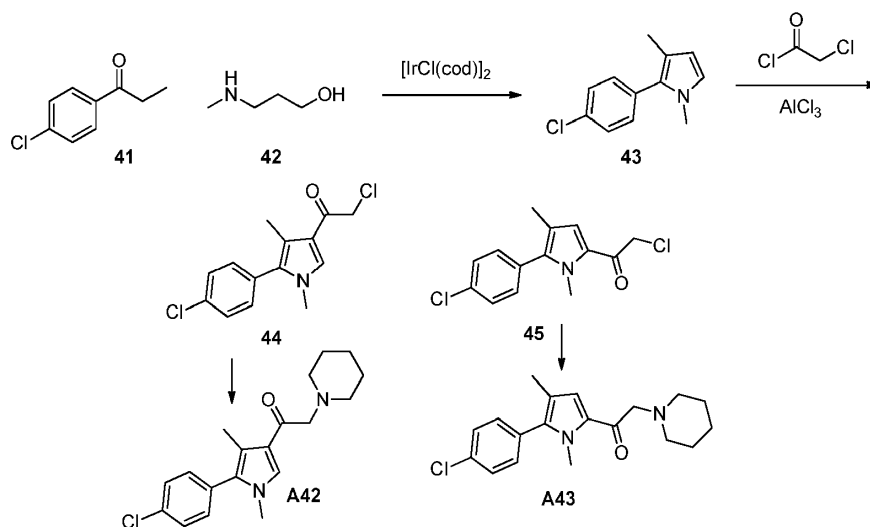
Una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre indol y 4-clorobromobenceno disponibles comercialmente proporcionó indol 36. La acilación de Friedel-Crafts con acetilcloruro de cloro (ver la preparación de A8) proporcionó entonces intermediario 37. El compuesto 37 puede tratarse con una diversidad de aminas, proporcionando compuestos tales como A33-A38 (ver la preparación de A11).

Ejemplo de referencia 19: preparación de 2-(2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (A39), 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(piperidín-2-il)etanona (A40) y 1-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(1-metilpiperidín-2-il)etanona (A41)



La hidrogenación de 2-pirrolidilacetato de etilo disponible comercialmente con una protección de Boc *in situ* proporcionó el éster 38 (Birman V.D. Et al., Org. Lett., 2007, 9, 3237.) Tras la hidrólisis del éster siguió la formación del cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo, proporcionando cloruro de ácido 40 (solicitud de patente internacional PCT nº 2005103000, nov. 03, 2005). La acilación del pirrol 1 con cloruro de ácido 40 puede llevarse a cabo utilizando una acilación de Friedel-Crafts, proporcionando el compuesto A39. La eliminación del grupo protector Boc con HCl puede proporcionar A40. La amina A40 puede metilarse utilizando una aminación reductora, proporcionando el compuesto A41.

Ejemplo de referencia 20: preparación de 1-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A42) y 1-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-il)-2-(piperidín-1-il)etanona (A43)



Una ciclización asistida por iridio entre la cetona 41 y la amina 42 proporcionará el pirrol 43 (Tetrahedron Lett. 46:4539, 2005). Una acilación de Friedel-Crafts utilizando el procedimiento descrito para la preparación de A8 proporcionará una mezcla de 44 y 45. La separación de la mezcla y la reacción independiente con una amina secundaria (mostrada en la presente memoria como piperidina) proporcionará A42 y A43. El procedimiento para la alquilación de amina se ha descrito anteriormente para la preparación de A11 y A12.

Ejemplo 21: actividad biológica

Utilizando la metodología anteriormente descrita (B.H. Lee et al., Nature 467(9):179, 2010), se encontró que compuestos seleccionados indicados en la presente memoria inhibían USP14 tal como se indica en la tabla, posteriormente. El inhibidor conocido USP14 de IU1 (1-(1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etanona [B.H. Lee et al., Nature 2010, 467 (9), 179] se utilizó como agente de referencia comparativo. Los valores de IC_{50} en la tabla a continuación representan el valor medio de tres determinaciones experimentales. En la tabla a continuación, "A" representa una IC_{50} de 0 a 5 μ M, "B" representa una IC_{50} de 5 a 10 μ M; y "C" representa una IC_{50} superior a 10 μ M.

Los compuestos A44, A45 y A46 (mostrados posteriormente) se adquirieron de Enamine Ltd., Ucrania. El compuesto A47 (también mostrado posteriormente) se adquirió de ChemDiv, San Diego, CA.

Tabla 6

| Compuesto | Estructura | Actividad |
|-----------|------------|-----------|
| A1 | | C |
| A2 | | C |
| A3 | | C |

Tabla 6 (continuación)

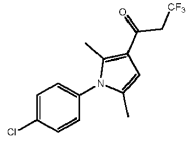
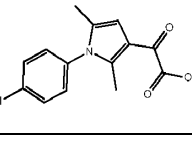
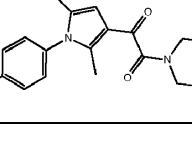
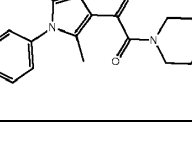
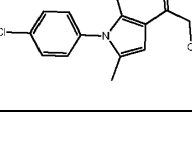
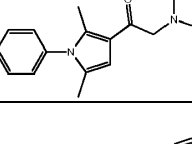
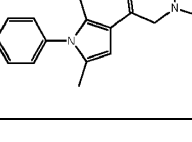
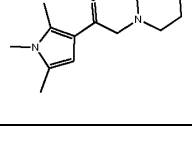
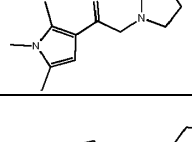
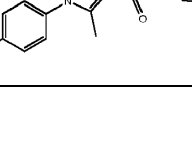
| Compuesto | Estructura | Actividad |
|-----------|---|-----------|
| A4 |  | C |
| A5 |  | C |
| A6 |  | C |
| A7 |  | C |
| A8 |  | C |
| A9 |  | C |
| A10 |  | C |
| A11 |  | C |
| A12 |  | C |
| A13 |  | A |

Tabla 6 (continuación)

| Compuesto | Estructura | Actividad |
|-----------|------------|-----------|
| A14 | | A |
| A15 | | C |
| A16 | | C |
| A18 | | B |
| A19 | | A |
| A20 | | C |
| A21 | | C |
| A22 | | C |
| A23 | | C |
| A24 | | C |

Tabla 6 (continuación)

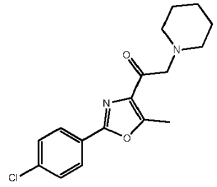
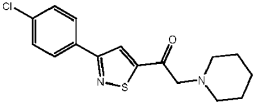
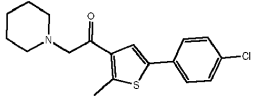
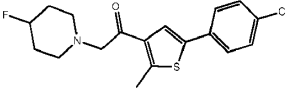
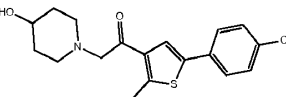
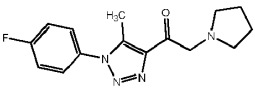
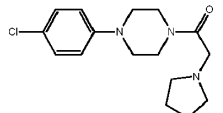
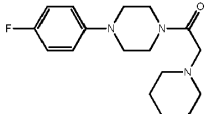
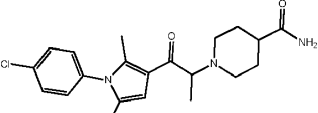
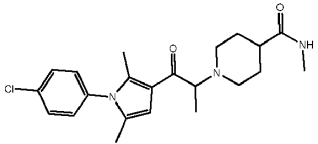
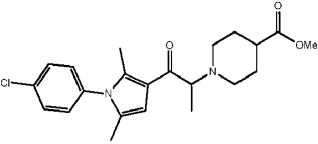
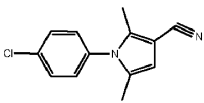
| Compuesto | Estructura | Actividad |
|-----------|---|-----------|
| A25 |  | C |
| A26 |  | C |
| A27 |  | C |
| A28 |  | C |
| A29 |  | C |
| A30 |  | C |
| A31 |  | C |
| A32 |  | C |
| A44 |  | C |

Tabla 6 (continuación)

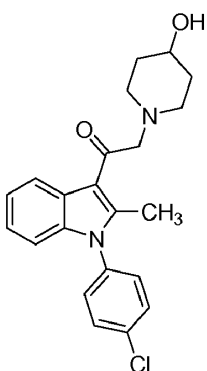
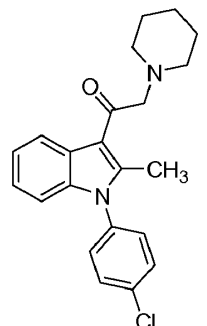
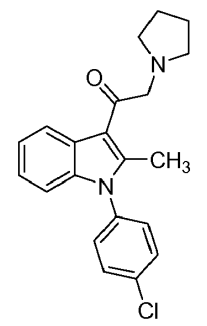
| Compuesto | Estructura | Actividad |
|-----------|---|-----------|
| A45 |  | C |
| A46 |  | C |
| A47 |  | C |

- 5 Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente en referencia a realizaciones preferentes de la misma, el experto en la materia entenderá que pueden realizarse en la misma diversos cambios de forma y detalle sin apartarse del alcance de la invención comprendida en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre los mostrados posteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

| Compuesto | |
|-----------|--|
| A34 |  |
| A36 |  |
| A38 |  |

2. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar en dicho paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la condición asociada a disfunción de la proteostasis es un trastorno de ganancia de función o un trastorno de pérdida de función.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, para la utilización en un método de tratamiento de un paciente que sufre de una condición asociada a una disfunción de la proteostasis, que comprende administrar en dicho paciente dicha composición.

5. Compuesto para la utilización según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición para la utilización según la reivindicación 4, en el que la condición está asociada a una disfunción de la proteostasis de una proteína seleccionada del grupo que consiste en hexosamina A,

- 5 regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística, aspartilglucosaminidasa, α -galactosidasa A, transportador de cisteínas, ceramidasa ácida, α -L-fucosidasa ácida, proteína protectora, catepsina A, β -glucosidasa ácida, β -galactosidasa ácida, iduronato 2-sulfatasa, α -L-iduronidasa, galactocerebrosidasa, α -manosidasa ácida, β -manosidasa ácida, arilsulfatasa B, arylsulfatasa A, N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, β -galactosidasa ácida, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, esfingomielinasa ácida, NPC-1, α -glucosidasa ácida, β -hexosamina B, heparina N-sulfatasa, α -N-acetilglucosaminidasa, α -glucosaminidasa N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, anti-tripsina $\alpha 1$, α -N-acetilgalactosaminidasa, α -neuramidasa, β -glucuronidasa, β -hexosamina A y lipasa ácida, poliglutamina, α -sinucleína, péptido A β , proteína tau, canal de potasio hERG, polipéptido amiloide de los islotes, transtiretina Huntingtina y superóxido dismutasa.
- 10
6. Compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición para la utilización según la reivindicación 5, en el que la condición se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes y complicaciones de la diabetes.
- 15