

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 782 357**

(51) Int. Cl.:

C07C 211/26 (2006.01)
C07D 295/108 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 277/18 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2010 PCT/US2010/054940**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056744**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2010 E 10828948 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2496230**

(54) Título: **Inhibidores de IRE 1 alfa**

(30) Prioridad:

03.11.2009 US 257696 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2020

(73) Titular/es:

FOSUN ORINOVE PHARMATECH, INC. (100.0%)
Unit 211, A4, 218 Xinghu Street
Suzhou , CN

(72) Inventor/es:

ZENG, QINGPING;
WADE, WARREN S. y
PATTERSON, JOHN BRUCE

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 782 357 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de IRE-1 alfa

5 SECTOR DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inhibidores de IRE-1 α y a sus utilizaciones terapéuticas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 El estrés de plegamiento de proteínas en el retículo endoplasmático de una célula inicia una cascada de transducción de señales denominada la respuesta de proteína desplegada o UPR. Una enzima clave, la enzima 1 que requiere inositol (IRE-1 α), alivia el estrés de plegamiento de proteínas potenciando la actividad de chaperonas moleculares y, por tanto, protege a las células de la apoptosis inducida por estrés. Los inhibidores de IRE-1 α son útiles para el tratamiento, como mínimo, de enfermedades autoinmunitarias de células B, determinados cánceres y algunas infecciones virales.

20 Pittelkow et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído como productos intermedios de síntesis (Carbocations in Action, Design, Synthesis, and Evaluation of a Highly Acid-Sensitive Naphthalene-Based Backbone Amide Linker for Solid-Phase Synthesis, Organic Letters, vol. 8, No. 25, páginas 5817-5820, 2006). La Patente US6313160B describe determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído para tratar trastornos del sistema melatoninérgico. Ick-Dong Yoo et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído como inhibidores de la peroxidación lipídica (Three naphthalenes from root bark of hibiscus syriacus, Phytochemistry, vol. 47, n.^o 5, páginas 799-802, 1998). Brooke et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído (Reactions of polyfluoro-arenols and heteroarenols with activated dimethyl sulfoxide. Facile [2,3]-sigmatropic rearrangement reactions giving de-aromatized products, Journal Of The Chemical Society, Perkin Transactions 1; página 2091, 1987). Adams et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído como productos intermedios de síntesis (Restricted Rotation in Aryl Olefins. VI. Substituted p-(2,7-Dimethoxy-1-naphthyl)-armethylacrylic Acids, Journal Of The American Chemical Society, vol. 64, n.^o 8, páginas 1795-1801, 1942).

25 Sankaram et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído (New sesquiterpenoids of Bombax malabaricum, Phytochemistry, vol. 20, n.^o 8, páginas 1877-1881, 1981). Prudent et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído como inhibidores de CK2 (Salicylaldehyde derivatives as new protein kinase CK2 inhibitors, Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1780, n.^o 12, páginas 1412-1420, 2008). La Patente US 2009186893A describe determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído como inhibidores de IRE-1 α . Einhorn et al describen determinados compuestos de naftalen-1-carbaldehído (Synthèse et activités contre les microorganismes d'acides carboxyliques dérivés du nitro-2 naphto[2,1-b]furane, [Studies on Nitrated Derivatives of Biological Interest. XXXIV. Synthesis and Microorganism Effect Of 2-Nitronaphtho[2,1-b]furancarboxylic Acid Derivatives], Chimie Therapeutique, vol. 19, n.^o 2, páginas 143-147, 1984).

30 40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **figura 1A** es un diagrama esquemático del experimento descrito en el ejemplo 29.

45 La **figura 1B** y la **figura 1C** son imágenes en negativo de productos de RT-PCR separados en geles de agarosa al 4 %, que demuestran la inhibición dependiente de la dosis del corte y empalme de XBP-1 por el compuesto 12-4 (CN-4) en hígado (**figura 1B**) y riñón (**figura 1C**). Véase el ejemplo 29.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

50 La presente invención da a conocer compuestos inhibidores de IRE-1 α y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos. La presente invención da a conocer también composiciones farmacéuticas, que son compuestos inhibidores de IRE-1 α , y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos para su utilización en el tratamiento de trastornos asociados con la respuesta de proteína desplegada. Los pacientes que se pueden tratar incluyen aquellos con enfermedades autoinmunitarias de células B, determinados cánceres y algunas infecciones virales.

55 *Compuestos inhibidores de IRE-1 α*

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α de la presente invención inhiben directamente IRE-1 α . Se entiende que los compuestos actúan a través de la inhibición de la actividad de ARNasa de la enzima. En realizaciones concretas de la presente invención, esta actividad se detecta como escisión de un sustrato de tallo-bucle de ARNm de mini-XBP-1 humano 5'-CAGUCCGCAGGACUG-3' (SEQ ID NO: 1) por IRE-1 α *in vitro* en del 10 al 100 %. Se pueden utilizar también otros sustratos para detectar la escisión. Véase la Patente US 2007/0105123.

60 65 Los compuestos inhibidores de IRE-1 α de la presente invención pueden cumplir cualquiera o ambos de los siguientes criterios:

a. Algunos compuestos de la presente invención inhiben IRE-1 α en el ensayo *in vitro* con una IC_{50} de aproximadamente 0,0005-20 μM . Algunos de estos compuestos tienen una IC_{50} en este ensayo de aproximadamente 1-20 μM . Otros tienen una IC_{50} en este ensayo de aproximadamente 0,1-1 μM . Todavía otros tienen una IC_{50} de aproximadamente 0,0005-0,1 μM .

b. Algunos compuestos de la presente invención inhiben IRE-1 α en un ensayo de corte y empalme de XBP-1 *in vivo* (por ejemplo, en células de mieloma) con una CE_{50} en el intervalo de aproximadamente 0,05-80 μM . Algunos de estos compuestos tienen una CE_{50} en este ensayo de aproximadamente 10-80 μM . Otros tienen una CE_{50} en este ensayo de aproximadamente 1-10 μM . Todavía otros tienen una CE_{50} en este ensayo de aproximadamente 0,05-1 μM .

DEFINICIONES

15 Los siguientes términos se utilizan en la presente memoria descriptiva.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo C1-C6") y puede ser lineal, ramificado, o una combinación de los mismos. "Alquilo C1-C6" incluye alquilo C1-C5, alquilo C1-C4 y alquilo C1-C3. Entre los ejemplos de alquilos C1-C6 se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, n-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo.

25 "Alcoxilo", tal como se utiliza en el presente documento, significa grupos -O-alquilo, en los que "alquilo" es tal como se definió anteriormente, y puede ser lineal, ramificado, o una combinación de los mismos. Entre los ejemplos de alcoxilos C1-C6 se incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo.

30 El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. El término "perfluoroalcoxilo" significa un grupo alcoxilo en el que el resto alquilo es un grupo perfluoroalquilo, tal como se definió anteriormente.

35 El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que se sustituye con un grupo hidroxilo.

El término "alcoxialquilo" significa radicales de la fórmula $C_aH_{2a+1}-O-(CH_2)_b-$, en los que a y b son, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

40 Un "cicloalquilo" es un anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 miembros (es decir, de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros), tal como un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 "Arilo", cuando se utiliza solo o como parte de otro término, significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 miembros (*por ejemplo*, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) y puede ser monocíclico o policíclico. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

50 Un "heterociclo", "grupo heterocíclico" y "anillo heterocíclico" es un anillo monocíclico o policíclico (condensado) saturado o parcialmente saturado de 4 a 14 miembros (es decir, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros), tal como un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Se puede oxidar, opcionalmente, cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre, y se puede cuaternizar, opcionalmente, cualquier heteroátomo de nitrógeno. Un anillo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen azepinilo, furilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, isobenzofuranilo, furazanilo, indolilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, quinolilo, naftiridinilo, fenoxazinilo, fenantridinilo, cromenilo, triazinilo, purinilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoazolilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]-tienilo, isotiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrahydroquinolinilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, isoquinolino, ftalazinilo, tetrahydroquinolinilo y cinnolinilo.

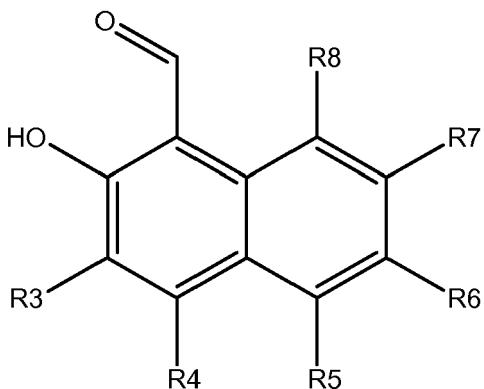
60 Un "heteroarilo" es un anillo monocíclico o policíclico (condensado) saturado de 4 a 14 miembros (es decir, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros), tal como un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Se puede oxidar,, opcionalmente, cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre, y se puede cuaternizar,

opcionalmente, cualquier heteroátomo de nitrógeno. Un heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridilo, imidazolilo, pirolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolilo, naftiridinilo e isoxazolilo.

5 COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención se encuentran dentro de una o varias de las fórmulas estructurales descritas a continuación, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los ejemplos no limitativos de compuestos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas se proporcionan en la tabla 1 y en los ejemplos.

La presente solicitud da a conocer varias realizaciones. Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen sólo compuestos que tienen la fórmula estructural (1):



15 (1)

que abarca la fórmula (1a), (1b), (1c) y (1d), en las que:

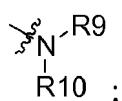
en la fórmula (1a):

20 **R3, R4 y R8** son, independientemente, hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, perfluoroalcoxilo, alcoxilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

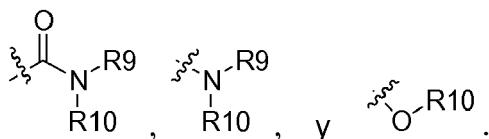
R5 es hidrógeno o **R7**;

R6 es hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

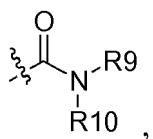
25 **R7** es halógeno; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo;



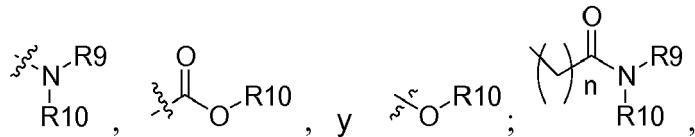
30 fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



35 un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

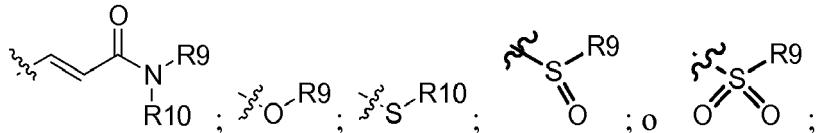


amino,



5

en la que n es 0, 1 o 2;



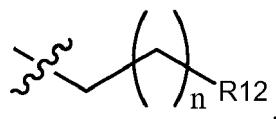
- 10 **R9** es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o
- 15 **R11** es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20

en la que n es 0, 1, 2 o 3; y **R10** es hidrógeno o **R9**; o

R9 y **R10**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R11**;

- 25 **R11** es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

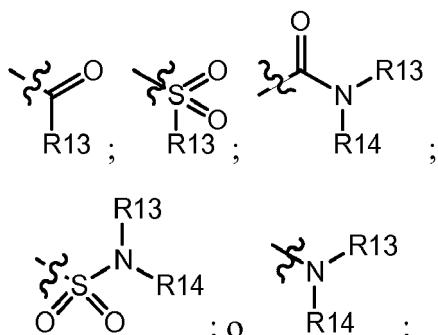


20

en la que n es 0, 1, 2 o 3; y **R10** es hidrógeno o **R9**; o

R9 y **R10**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R11**;

- 25 **R11** es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;



30

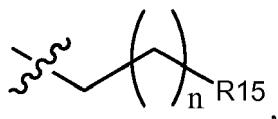
R12 es amino; alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R11**; un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R11**; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R11**;

R13 es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o

40

sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o

45

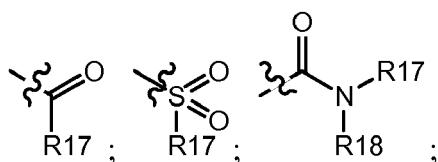


en la que **n** es 0, 1, 2 o 3; y **R14** es hidrógeno o **R13**; o

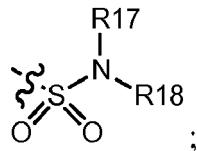
R13 y **R14**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre **R16**;

R15 es amino; alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

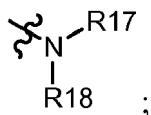
R16 es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarylalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;



20

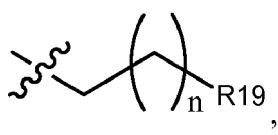


amino; o



25

R17 es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquilonoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o



en la que **n** es 0, 1, 2 o 3; y **R18** es hidrógeno o **R17**; o

40 **R17** y **R18**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, de N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de **R20**;

R19 es alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en

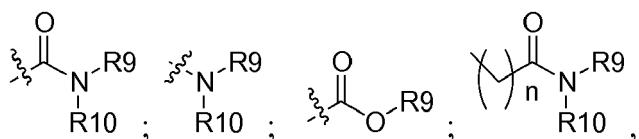
halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R20 es halógeno; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxilo; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; alcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; y un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo,

con la excepción de compuestos en los que R5, R6, R7 y R8 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CH₃, -OCH₃ o hidroximetilo;

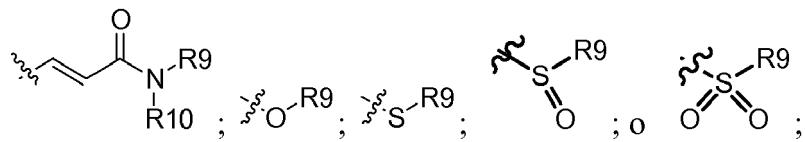
en la fórmula (1b):

R3, R4, R5 y R8 son hidrógeno;
R6 y R7 son, independientemente,



20

en la que n es 0, 1 o 2;



25

y

R9 y R10 son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a), **excepto que R7 y R6 no pueden ser ambos metoxilo;**

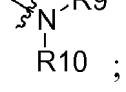
30

en la fórmula (1c):

R3, R4 y R8 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo C₂-C₆, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

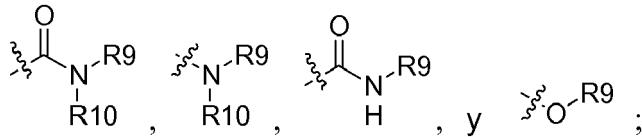
35

R5, R6 y R7 son, independientemente, hidrógeno; halógeno; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo C₂-C₆; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo;



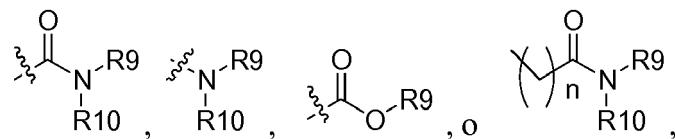
40

fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

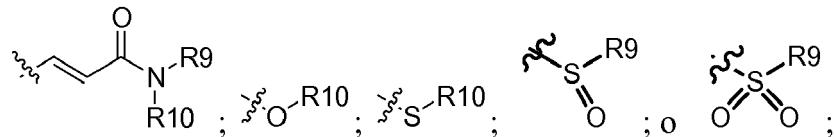


45

un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se monosustituye, disustituye o trisustituye, opcionalmente, con halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



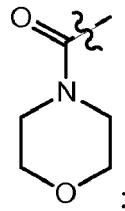
en la que n es 0, 1 o 2;



5

y

10 **R9, R10, R11 y R12** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a), **siempre que: (1) como mínimo, uno de R3, R4, R5 y R8 no sean hidrógeno; o (2) si cada uno de R4, R5, R6, R7 y R8 son hidrógeno, R3 no es hidrógeno, metoxilo, o**

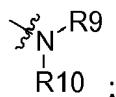


15 y

en la fórmula (1d):

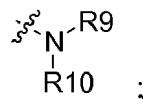
20 **R3, R4 y R8** son, independientemente, hidrógeno; halógeno; perfluoroalquilo; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; perfluoroalcoxilo; alquilo; alcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo;

25 **R5, R6 y R7, siempre que ni [R5, R6 y R7] ni [R3, R4, R5, R7 y R8] sean simultáneamente hidrógeno,** son, independientemente, hidrógeno; halógeno; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo C₂-C₆; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo;



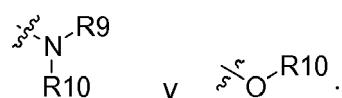
25

fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en -CN, perfluoroalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo, y

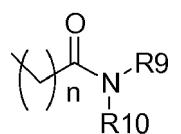


30

un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en -CN, alquilo, perfluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

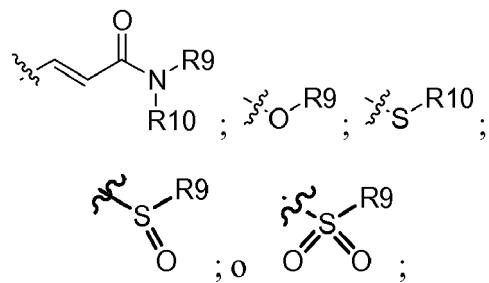


35



40

en la que n es 0, 1 o 2;



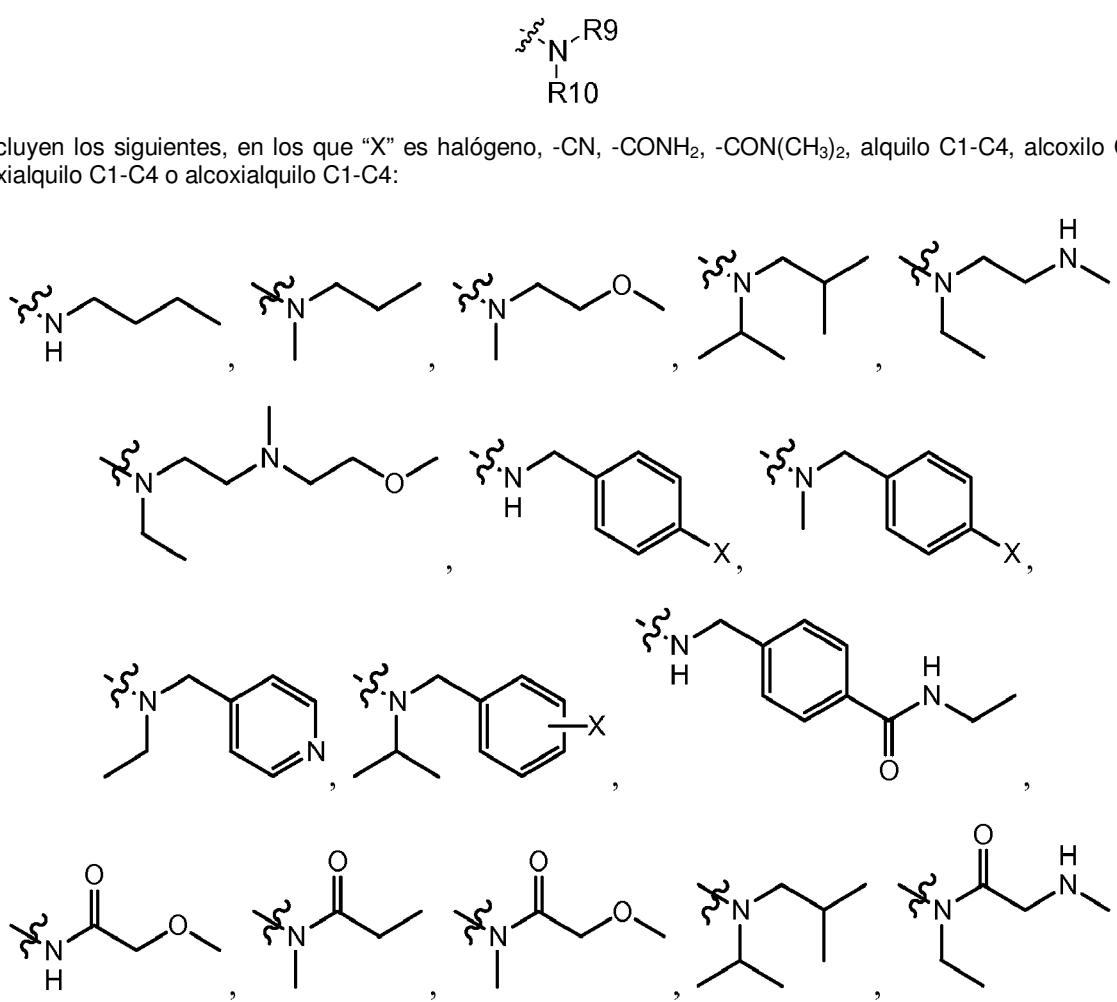
5 y

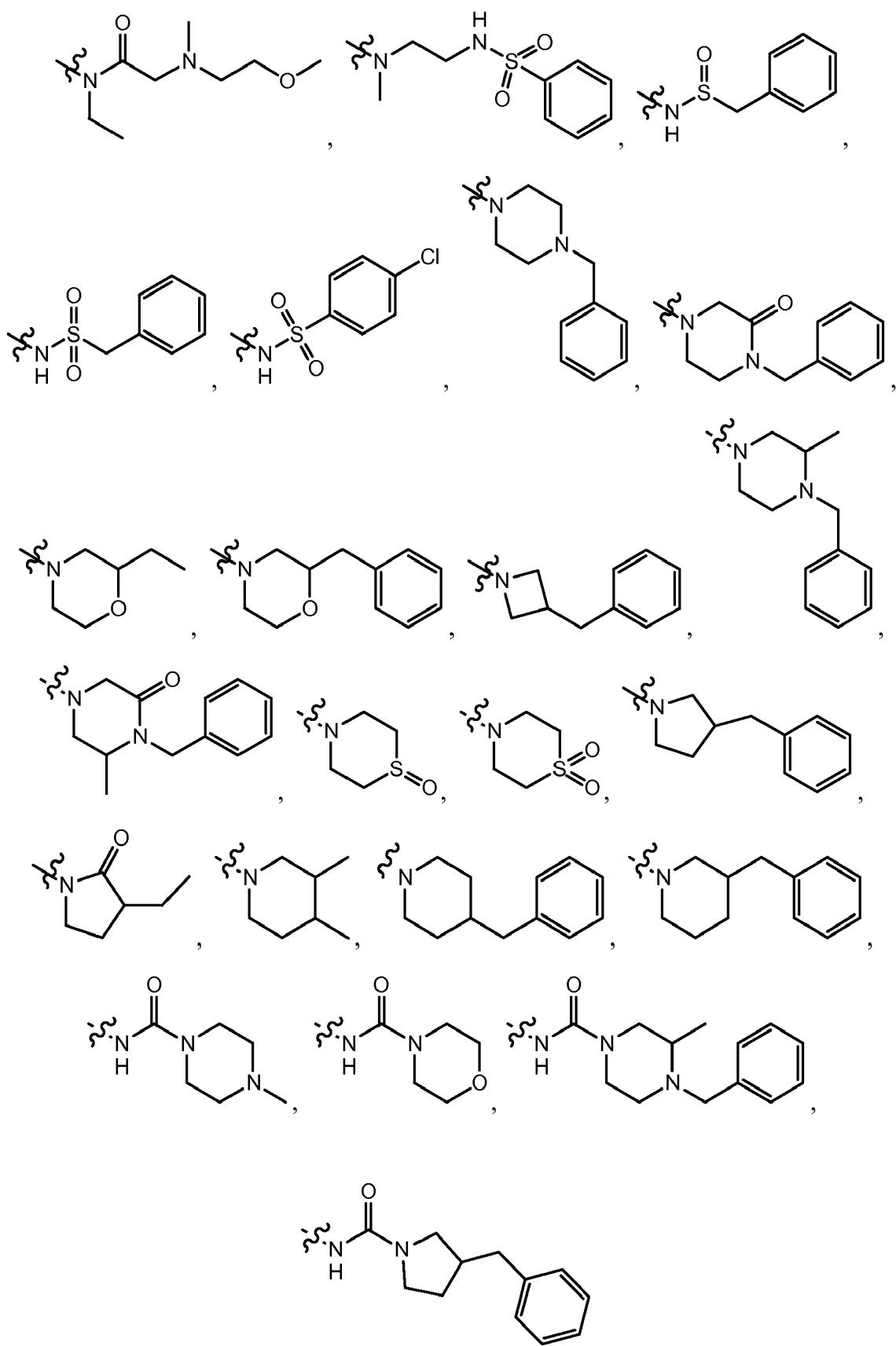
R9, R10, R11 y R12 son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a), **con la condición de que si R3, R4, R5, R8 y uno de R6 y R7 son hidrógeno, y el otro de R6 y R7 es**



entonces R12 no es fenilo.

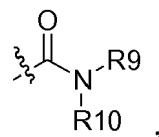
Entre los ejemplos de



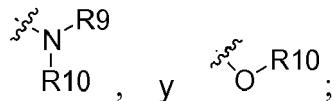


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R6** es perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; y **R7** es -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo; fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3

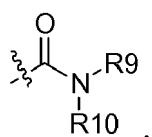
sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



5

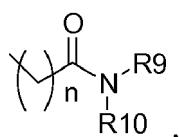
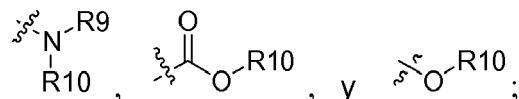


un heteroarilo de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de carbono y que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, 10 alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

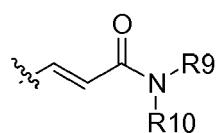


amino,

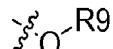
15



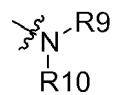
20 en la que n es 0, 1 o 2; y



Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R5** es **R7**, y **R7** es 25

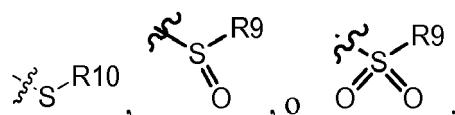


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R5** es **R7**, y **R7** es



30

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R5** es **R7**, y **R7** es



35

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R9** y **R10**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo condensado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, con menos de 12 átomos en total, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre **R11**.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R11** es arilo.

5 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R11** es heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

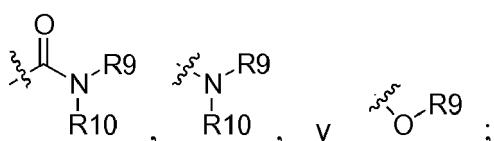
Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R11** es arilalquilo.

10 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R11** es arilalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que uno o más de los grupos alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo son grupos alquilo C1-C4, perfluoroalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alcoxialquilo C1-C4 o perfluoroalcoxilo C1-C4.

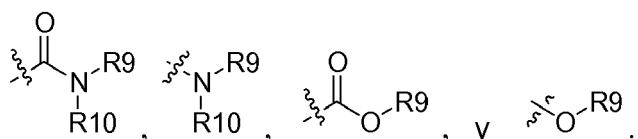
15 15 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R4** y **R8** son hidrógeno. Entre estos compuestos están aquellos en los que **R5** es **R7**, y **R7** es fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

20 20



o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

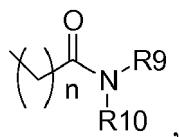
25



30 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R4** y **R8** son hidrógeno; **R5** es **R7**, y **R7** es

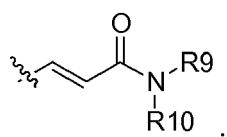
en la que **n** es 0, 1 o 2; o

35



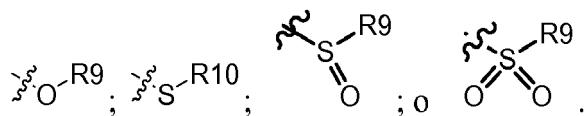
en la que **n** es 0, 1 o 2; o

35

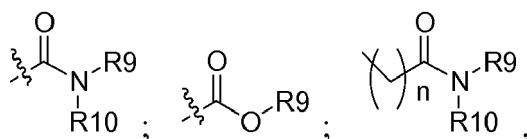


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1a) en los que **R4** y **R8** son hidrógeno; **R5** es **R7**, y **R7** es

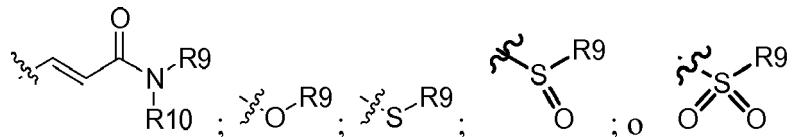
40



Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1b) en los que **R6** y **R7** son, independientemente,

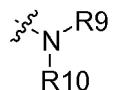


en la que n es 0, 1 o 2;



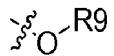
5

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1b) en los que **R6** y **R7** son independientemente



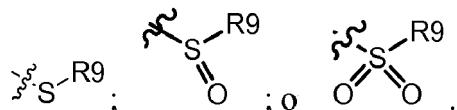
10

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1b) en los que **R6** y **R7** son, independientemente,



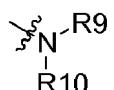
15

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1b) en los que **R6** y **R7** son, independientemente,



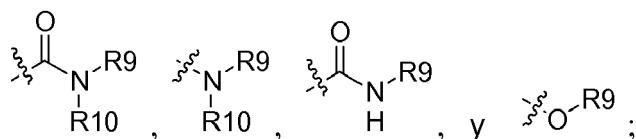
20

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1c) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,



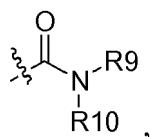
25

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1c) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente, -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo C₂-C₆; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo; fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

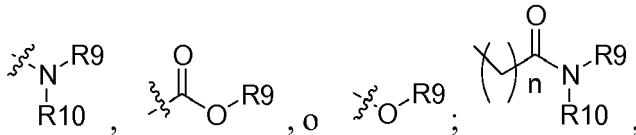


30

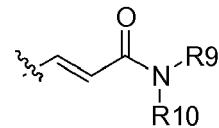
un heteroarilo de 5 o 6 miembros unido a través de un carbono y, opcionalmente, monosustituido o disustituido o trisustituido con halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



35

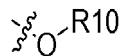


en la que n es 0, 1 o 2; o



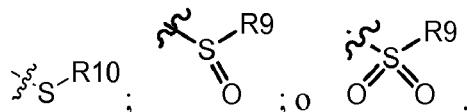
Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1c) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,

5



Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1c) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,

10

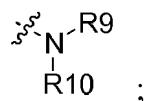


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1c) en los que uno o más de los alquilos, alcoxilos, hidroxialquilos o alcoxialquilos en la fórmula (1d) son, independientemente, alquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4 o alcoxialquilo C1-C4.

15

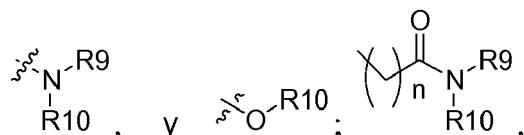
Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1d) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente, -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; perfluoroalquilo; alcoxilo C2-C6; hidroxialquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxilo; fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en -CN, perfluoroalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo, y

20



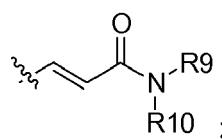
un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en -CN, alquilo, perfluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

25



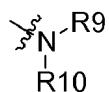
en la que n es 0, 1 o 2;

30



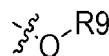
Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1d) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,

35

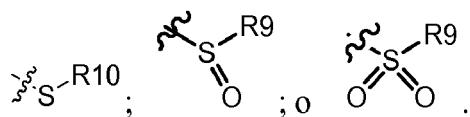


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1d) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,

40

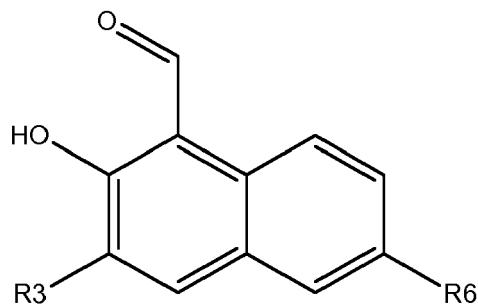


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1d) en los que **R5**, **R6** y **R7** son, independientemente,



Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (1d) en los que uno o más de los alquilos, alcoxilos, hidroxialquilos o alcoxialquilos son, independientemente, alquilo C1-C4, alcoxilo C2-C6 o C2-C4, hidroxialquilo C1-C4 o alcoxialquilo C1-C4.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen sólo compuestos que tienen la fórmula estructural (2):

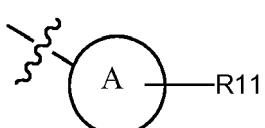


que abarca las fórmulas estructurales (2a), (2b) y (2c), en las que:

en la fórmula (2a):

R3 es hidrógeno; halógeno; o alquilo;

R6 es



A es

(a) un cicloalquilo saturado de 4, 5 o 6 miembros; o

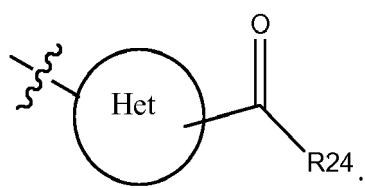
(b) un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R11 es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula (1a);

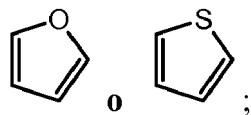
en la fórmula (2b):

R3 es hidrógeno o -CN;

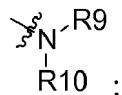
R6 es



Het es un heteroarilo de cinco miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O y sustituido, opcionalmente, con alquilo, **siempre que Het no esté sin sustituir**



R24 es -OH o

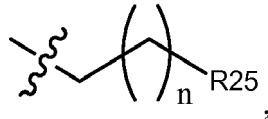


5

R9 y R10 son, independientemente, alquilo; o

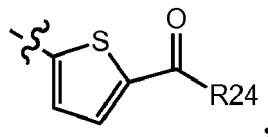
R9 y **R10**, junto con los átomos a los que se unen, forman un heteroarilo o heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo; o
10 **R9** es hidrógeno y **R10** es

10 R9 es hidrógeno y R10 es

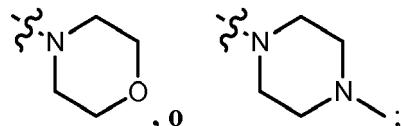


en la que n es 0, 1, 2 o 3; y

R25 es alcoxilo C1-C3 o un heteroarilo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S y sustituido, opcionalmente, con alquilo, **con la condición de que cuando Het es**



20 entonces R24 no es -OH,

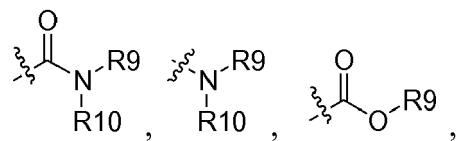


y

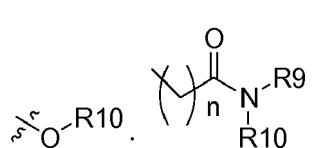
2

en la fórmula (2c):

R3 es -OH, -CN, halógeno, alquilo C1-C6.



30



35

en la que n es 0, 1 o 2.

B6 es hidrógeno o halógeno; y

R6 es hidrógeno o halógeno; y
R9 y **R10** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a).

40 Algunas realizaciones incluyen sólo aquellos compuestos de fórmula (2) en los que **R6** se une a través de un átomo de carbono.

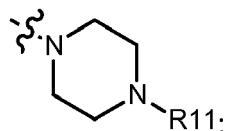
Algunas realizaciones incluyen sólo aquellos compuestos de fórmula (2) en los que **R6** se une a través de un átomo de nitrógeno.

5 Algunas realizaciones incluyen sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **R3** es alquilo C1-C6.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** se une a través de un átomo de carbono.

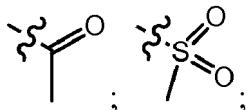
10 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y se une a través del átomo de nitrógeno.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** es



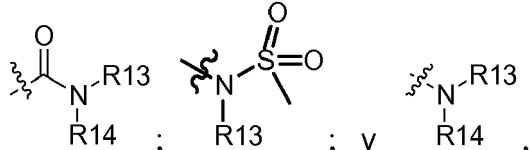
15

y **R11** es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula (1a). En algunos de estos compuestos, **R11** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo;



20

arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

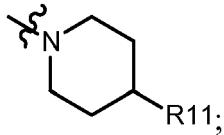


25

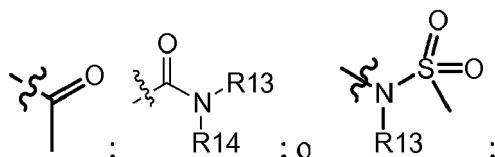
y **R13** y **R14** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a). En algunos de estos compuestos, el alquilo es alquilo C1-C6 o C1-C4; el arilalquilo es arilalquilo C1-C6 o arilalquilo C1-C4; y/o **R3** es hidrógeno, halógeno, o alquilo (incluyendo alquilo C1-C6 y C1-C4).

30

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** es



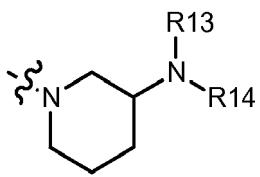
35 **R11** es



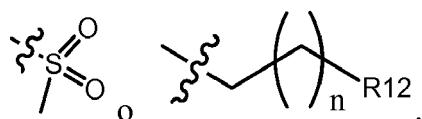
40

y **R13** y **R14** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a). En algunos compuestos, el alquilo es alquilo C1-C4. En algunos compuestos, **R3** es hidrógeno.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** es



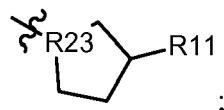
en la que **R13** es



5

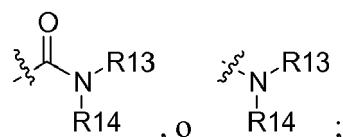
en la que **n** es 0, 1, 2 o 3; **R14** es hidrógeno o metilo; y **R12** es alcoxilo C1-C3 o un heterociclo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

- 10 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **A** es



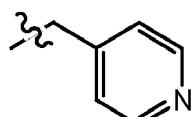
R23 es carbono o nitrógeno; **R11** es hidrógeno,

15



y **R13** y **R14** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a).

- 20 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **R13** es metilo; bencílico; o



y **R14** es **R13** o hidrógeno.

25

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que **R13** y **R14**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo C1-C6 o C1-C4.

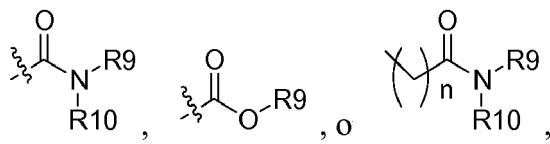
- 30 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2a) en los que uno o más de los alquilos, alcoxilos, hidroxialquilos o alcoxiyalquilos en la fórmula (1d) son, independientemente, alquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4 o alcoxiyalquilo C1-C4.

- 35 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2b) en los que **Het** se une a través de un átomo de carbono.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2b) en los que **Het** se une a través de un átomo de nitrógeno.

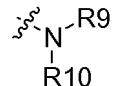
- 40 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2b) en los que uno o más de los alquilos en la fórmula (5b) es alquilo C1-C4.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2c) en los que **R3** es -CN, alquilo C1-C6,



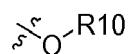
en la que n es 0, 1 o 2.

- 5 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2c) en los que **R3** es

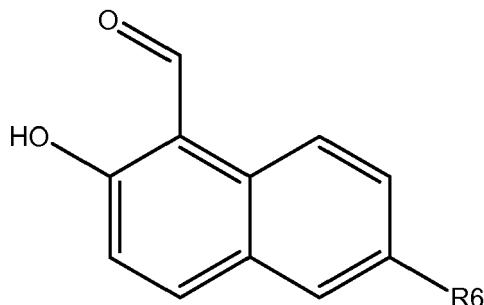


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (2c) en los que **R3** es

10



Algunas realizaciones de la presente invención incluyen sólo compuestos que tienen la fórmula estructural (3):



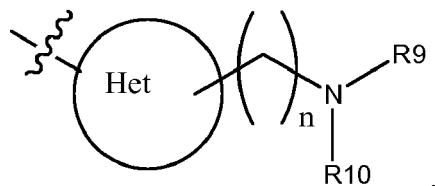
15

(3)

que abarca la fórmula (3e), (3g) y (3h), en la que **R6** se selecciona del grupo (3e), (3g) o (3h) que consiste en lo siguiente. Las realizaciones según la fórmula (3a), (3b), (3c), (3d) y (3f) que consisten en lo siguiente se describen también a continuación, pero no son según la presente invención.

20

(3a)



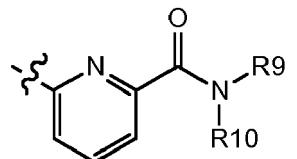
25 en la que

Het es un heteroarilo de cinco miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos seleccionados de N, S y O y sustituido, opcionalmente, con alquilo;

n es 0 o 1; y

30 **R9** y **R10**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo;

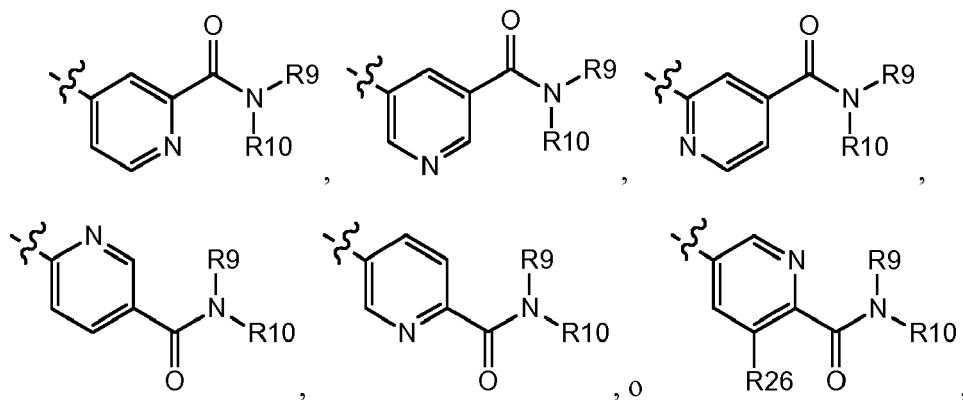
(3b)



35

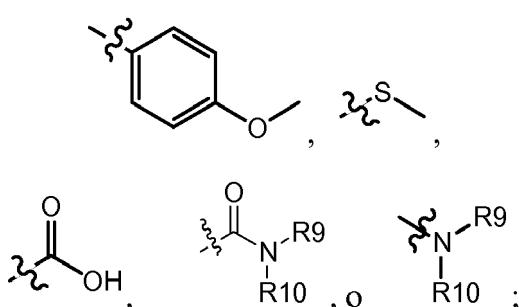
en la que **R9** y **R10** son, independientemente, pero no simultáneamente, hidrógeno; o, independientemente, alquilo lineal C1-C6 o alquilo ramificado C6;

5 (3c)

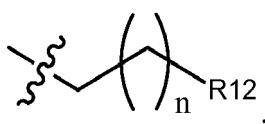


10 en la que **R9** y **R10** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a); y **R26** es hidrógeno o $-\text{NH}_2$;

15 (3d) pirimidina sustituida con halógeno, alcoxilo C1-C3,

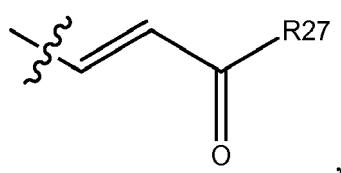


20 **R9** y **R10**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y sustituido, opcionalmente, con alquilo; o **R9** y **R10** son, independientemente, alquilo; o **R9** es hidrógeno y **R10** es

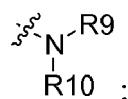


25 en la que **n** es 0, 1, 2 o 3; y **R12** es alcoxilo o un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S y sustituido, opcionalmente, con alquilo;

30 (3e)

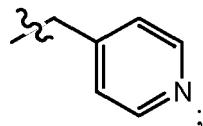


en la que **R27** es $-\text{OH}$, alcoxilo, o



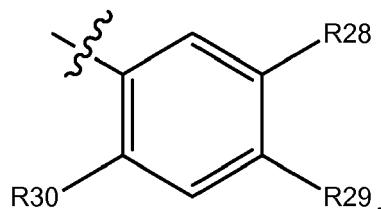
35

R9 y **R10** son, independientemente, hidrógeno, metilo, bencilo, o



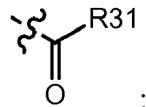
- 5 o **R9** y **R10**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo;

(3f)



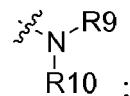
10

en la que **R30** es hidrógeno o halógeno; uno de **R28** y **R29** es hidrógeno y el otro es

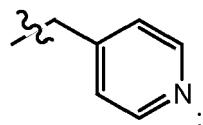


15

R31 es -OH o

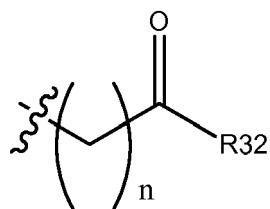


- 20 **R9** y **R10** son, independientemente, hidrógeno, metilo, bencilo, o



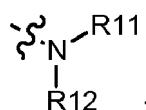
- 25 o **R9** y **R10**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo saturado de 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con alquilo C1-C3, **siempre que (1) R30 y R28 no sean ambos hidrógeno; o (2) R30 y R29 no sean ambos hidrógeno;**

(3g)



30

en la que **R32** es alcoxilo, -OH, o

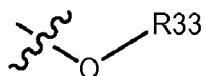


35

R12 es hidrógeno y **R11** es bencilo, sustituido, opcionalmente, con alcoxilo C1-C3; ciclohexano; un heterociclo saturado de 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o fenilo, sustituido, opcionalmente, con

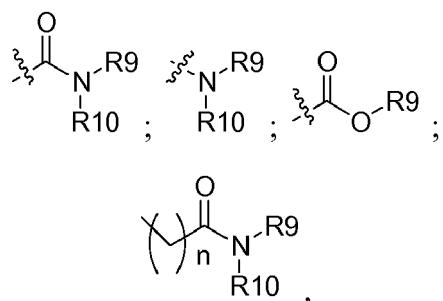
1-metilpiperazina o dimetilpiperazina; o **R11** y **R12**, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de seis miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo C1-C3 o fenilo; y **n** es 1, 2 o 3; y

5 (3h)

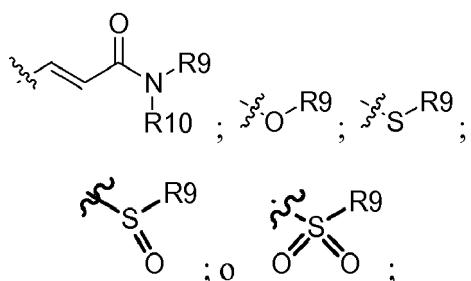


10 en la que **R33** es alquilo C2-C6; alcoxialquilo C2-C6; perfluoroalcoxialquilo C2-C6; arilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros que se une a través de un carbono; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se une a través de un carbono. Cualquiera del alquilo C2-C6, el alcoxialquilo C2-C6, el perfluoroalcoxialquilo C2-C6, el arilo, el heterociclo de 5 o 6 miembros o el heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituye, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloglio, -CN, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y

15



20 en la que **n** es 0, 1 o 2;



25

y **R9** y **R10** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a).

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3) en los que **R6** se une a través de un átomo de carbono.

30

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3) en los que **R6** se une a través de un átomo de nitrógeno.

35

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3a) en los que **Het** se une a través de un átomo de carbono.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3a) en los que **Het** se sustituye con alquilo C1-C6 o C1-C4.

40

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3d) en los que **R6** se une a través de un átomo de carbono.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3d) en los que **R6** se une a través de un átomo de nitrógeno.

45

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3d) en los que uno o más de los alquilos es alquilo C1-C4.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3d) en los que uno o más de los alcoxilos es alcoxilo

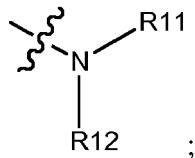
C1-C4.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3e) en los que uno o más de los alquilos es alquilo C1-C4.

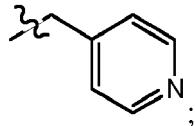
5 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3e) en los que el alcoxilo es alcoxilo C1-C4.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3g) en los que **n** es 2.

10 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (3g) en los que **n** es 2, **R32** es -OH, alcoxilo, o

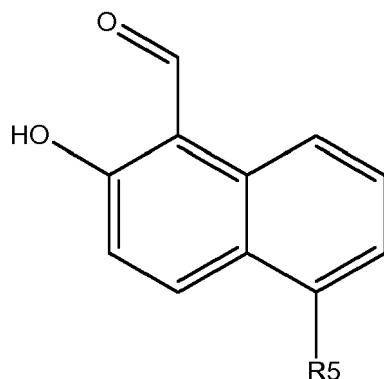


15 y **R11** y **R12** son, independientemente, hidrógeno, alquilo C1-C4, bencilo, o



20 o **R11** y **R12**, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo saturado de 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con alquilo C1-C6.

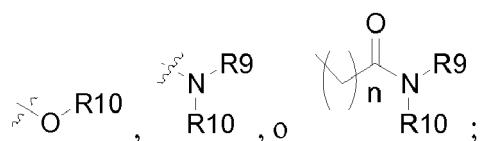
Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen sólo compuestos que tienen la fórmula estructural (4):



(4)

25 en la que

R5 es



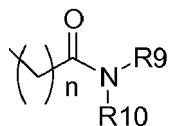
30 ;

y

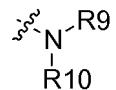
R9 y **R10** son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula (1a).

35 Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (4) en los que **R9** no es -OH o metoxilo.

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (4) en los que **R5** es

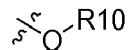


Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (4) en los que **R5** es



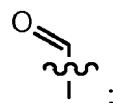
5

Otra realización incluye sólo aquellos compuestos de fórmula (4) en los que **R5** es



10

La tabla 1 proporciona ejemplos de compuestos abarcados por una o más de las fórmulas estructurales descritas anteriormente. En la tabla 1, "CHO" indica



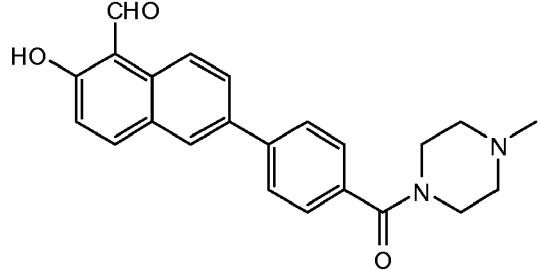
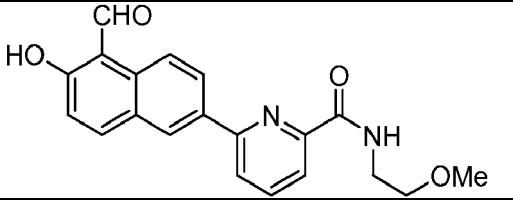
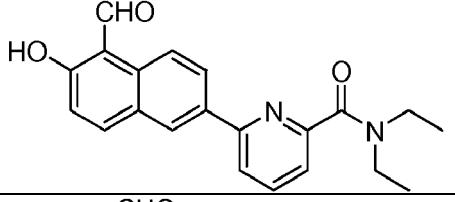
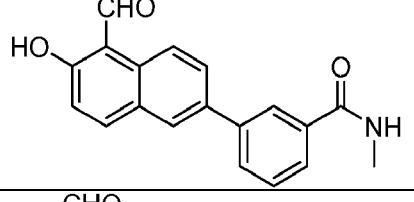
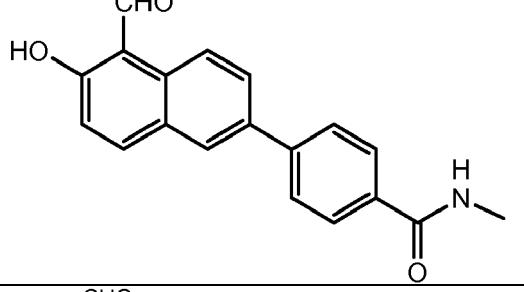
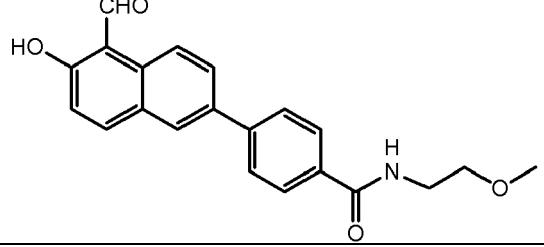
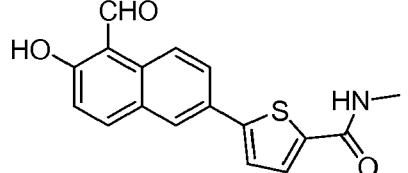
15

"Bn" es bencilo; "Ph" es fenilo; y "Me" es metilo. Las Cl_{50} y CE_{50} promedio se determinaron tal como se describe en los ejemplos a continuación.

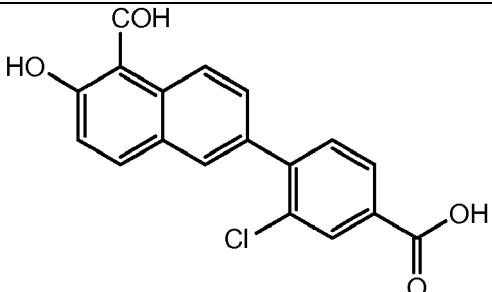
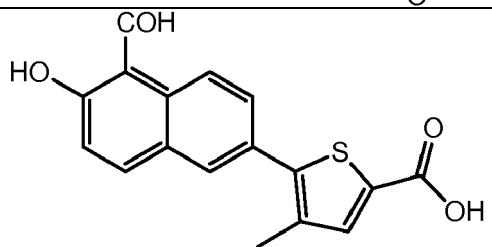
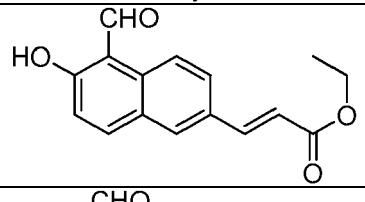
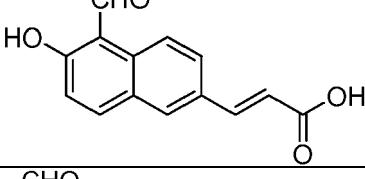
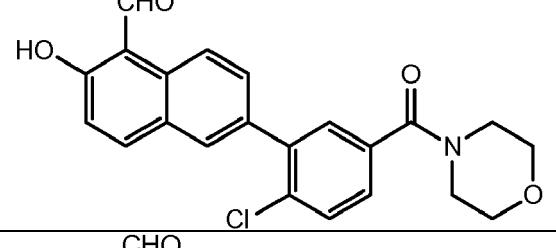
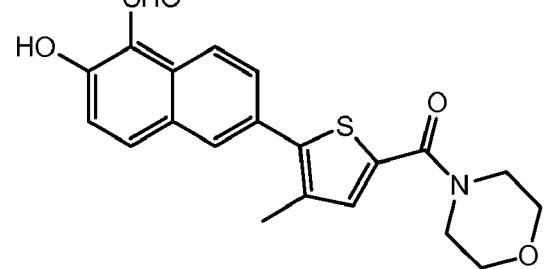
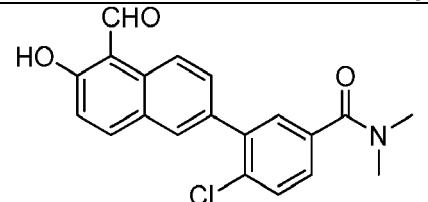
Tabla 1.

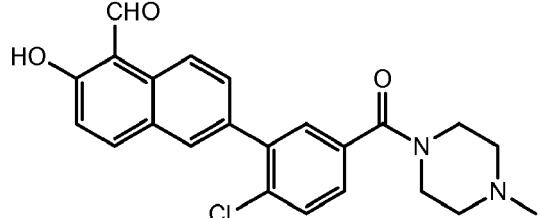
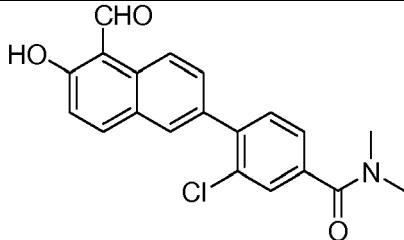
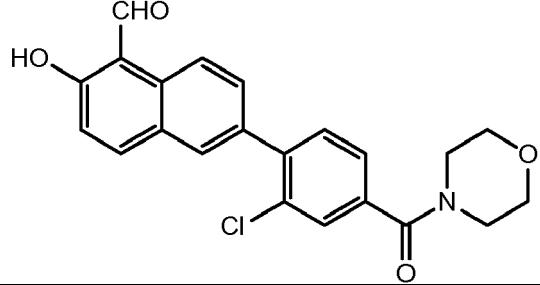
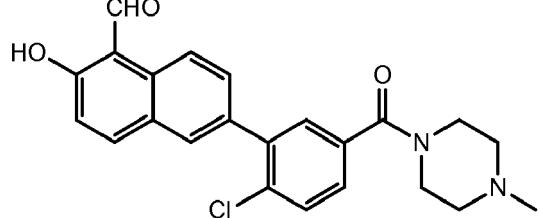
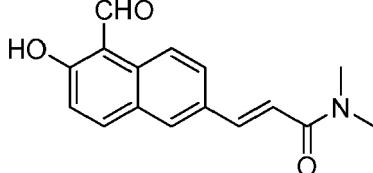
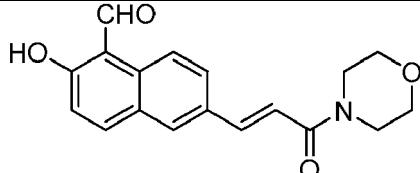
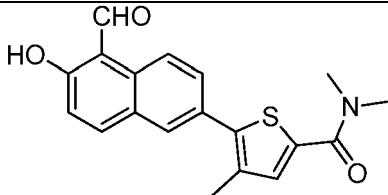
20

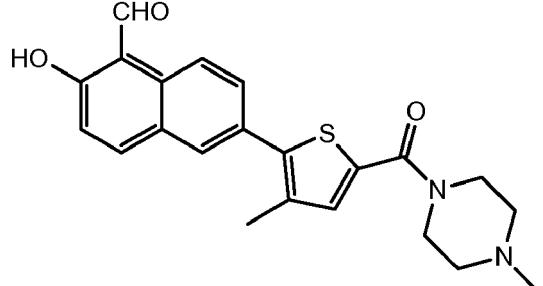
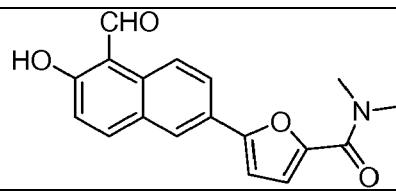
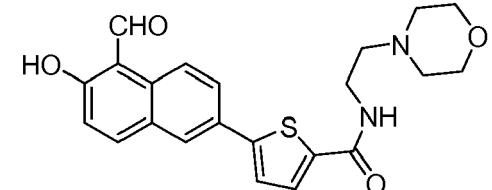
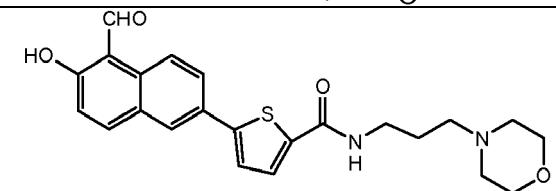
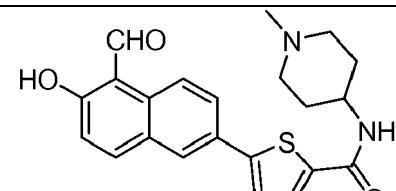
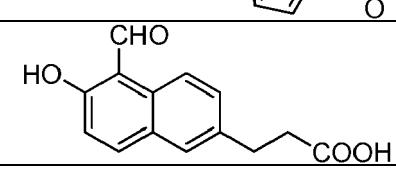
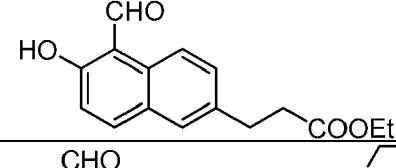
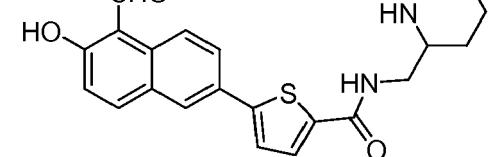
Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
1		<0,1	<10	12-16
2		<1	<10	12-17
3		<1	<10	12-18
4		<0,1	<10	19-2

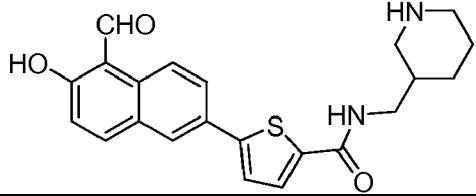
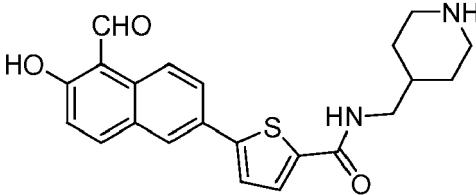
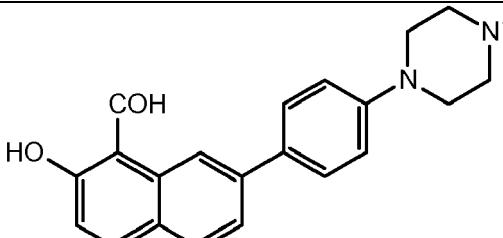
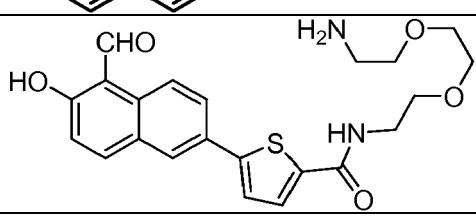
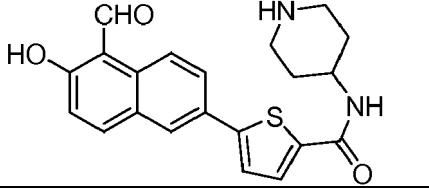
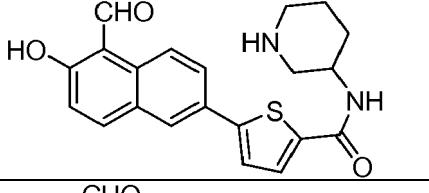
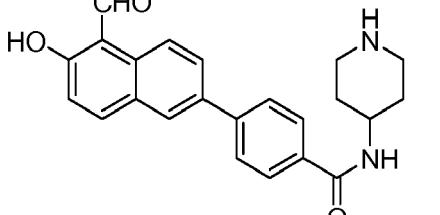
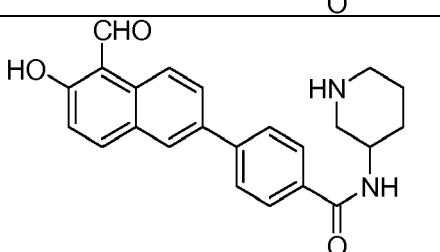
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
5		<0,1	<10	12-19
6		<0,1	<10	19-11
7		<1	10	19-22
8		<0,1	<10	19-3
9		>1	>10	19-12
10		<1	<10	19-4
11		<1	10	19-15

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
12		<1	10	19-18
13		<0,1	>10	19-14
14		<0,1	<10	19-23
15		<1	>10	19-16
16		<0,1	10	19-5
17		<1	>10	19-13
18		<1	10	17-2
19		<0,1	nd	17-1

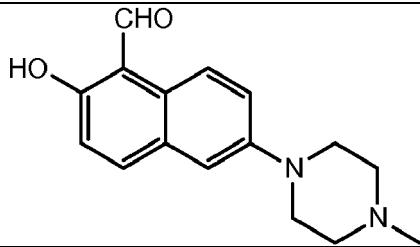
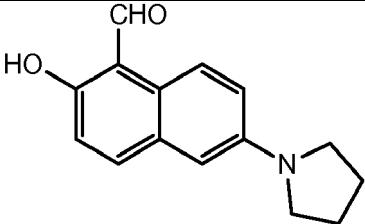
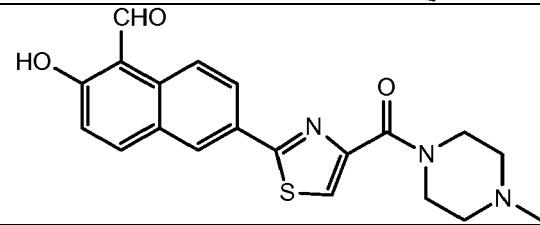
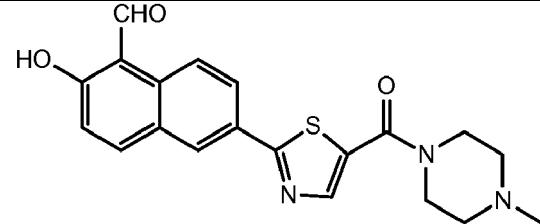
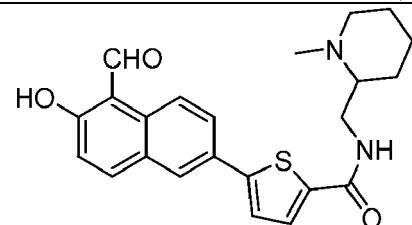
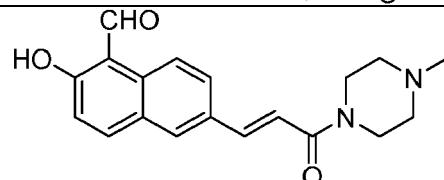
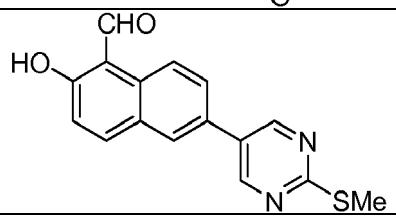
Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
20		<1	nd	17-3
21		0,1	<10	18-1
22		<1	<10	15-1
23		<1	10	15-2
24		>1	>10	19-1
25		<0,1	>10	19-17
26		>1	>10	19-6

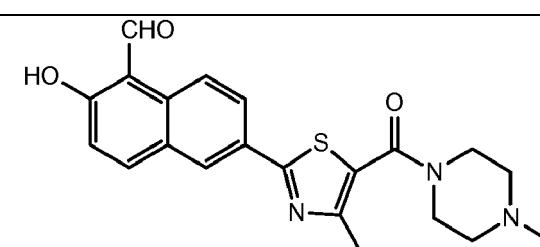
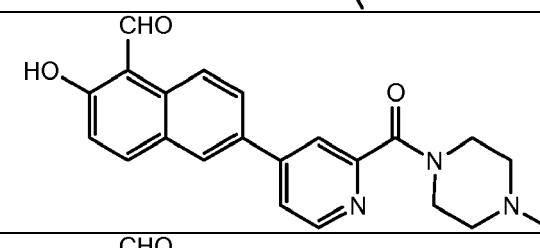
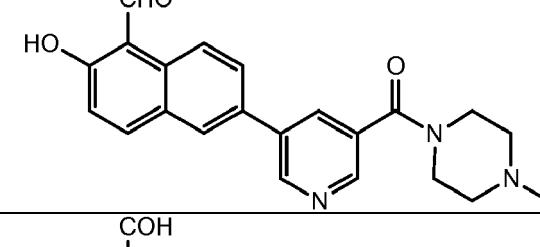
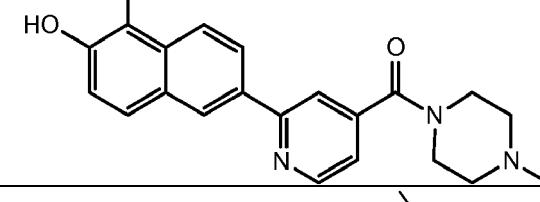
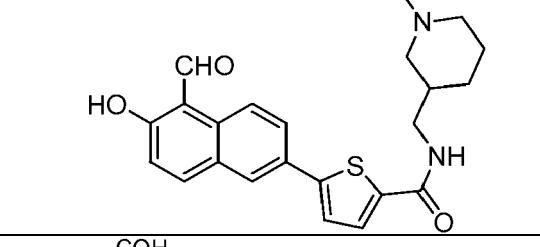
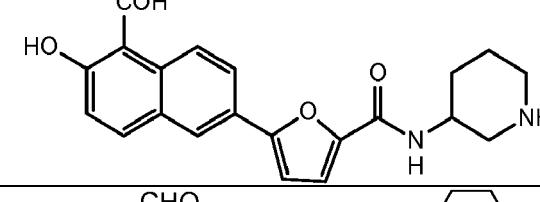
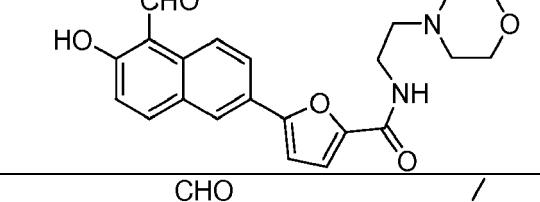
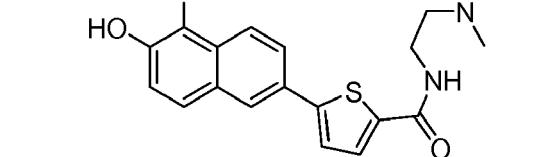
Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
27		<1	>10	19-7
28		>1	>10	19-8
29		<1	>10	19-9
30		<1	>10	19-10
31		<0,1	>10	15-4
32		<0,1	<10	15-3
33		<0,1	<10	19-24

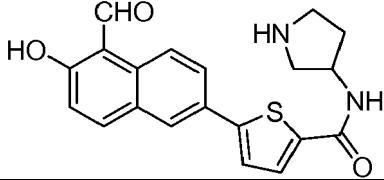
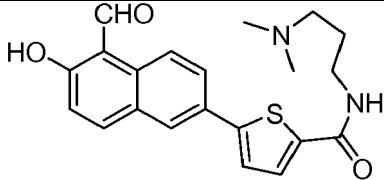
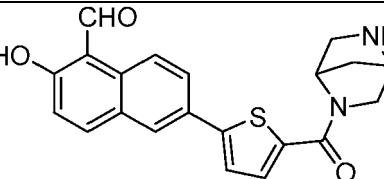
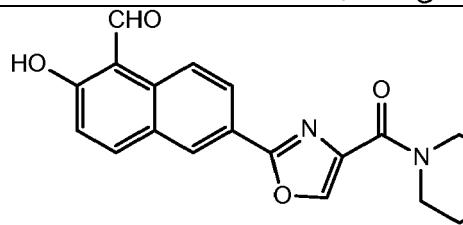
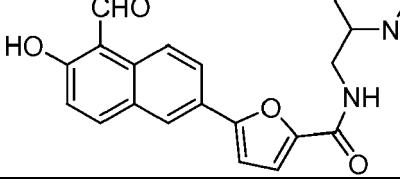
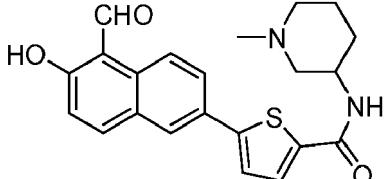
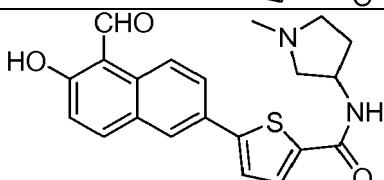
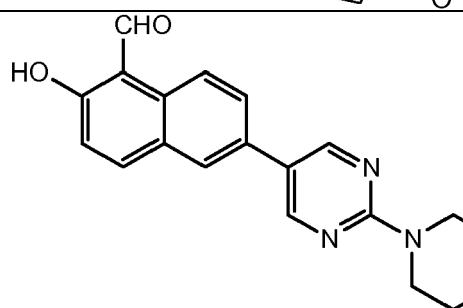
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
34		<0,1	<10	19-19
35		<0,1	<10	19-25
36		<0,1	<10	19-26
37		<0,1	<10	19-20
38		<1	<10	19-21
39		<1	>10	16-2
40		>1	>10	16-1
41		<0,1	<10	14-2

Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
42		<0,1	<10	14-3
43		<0,1	<10	14-4
44		>1	<10	19-44
45		<1	<10	14-5
46		<0,1	<10	14-6
47		<0,1	<10	14-7
48		<0,1	<10	14-8
49		<0,1	<10	14-9

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
50		<1	<10	19-31
51		<1	<10	16-4
52		<1	<10	16-3
53		<1	<10	19-27
54		>1	>10	1-25
55		<1	<10	19-28
56		<1	<10	19-29
57		<1	<10	19-30

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
58		>1	<10	1-1
59		>1	>10	1-3
60		<0,1	<10	12-2
61		<0,1	<10	12-3
62		<0,1	<10	13-2
63		<1	<10	15-5
64		>1	>10	20-2

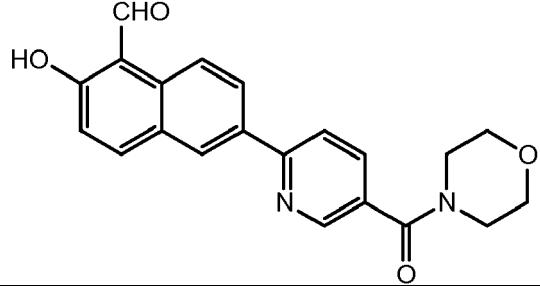
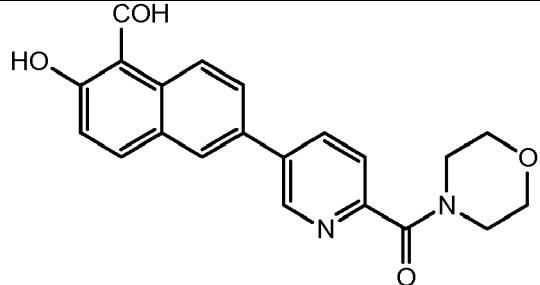
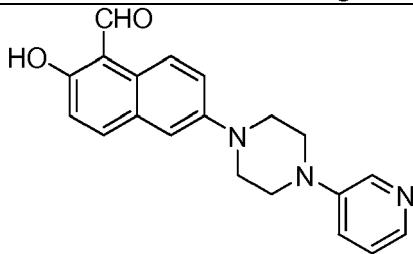
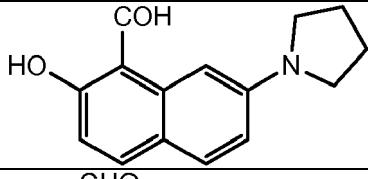
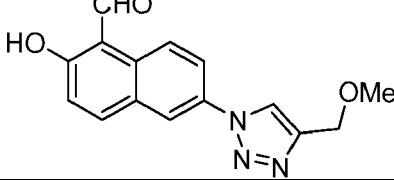
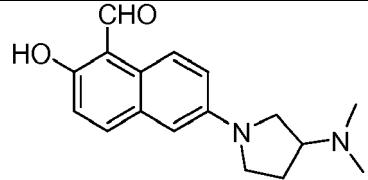
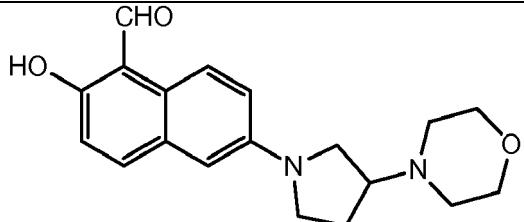
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
65		<0,1	<10	12-4
66		<1	<10	19-31
67		<1	<10	19-33
68		<1	<10	19-34
69		<0,1	<10<	13-3
70		<1	<10	14-10
71		<0,1	<10	12-8
72		<0,1	<10	12-9

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
73		<0,1	<10	14-11
74		<1	>10	12-10
75		<0,1	<10	19-35
76		<1	<10	12-5
77		>1	<10	14-12
78		<0,1	<10	13-4
79		<0,1	<10	12-6
80		<0,1	<10	20-3

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
81		>1	>10	1-4
82		<1	<10	1-5
83		<1	>10	1-6
84		<1	>10	1-7
85		<0,1	<10	1-8
86		<0,1	<10	1-9

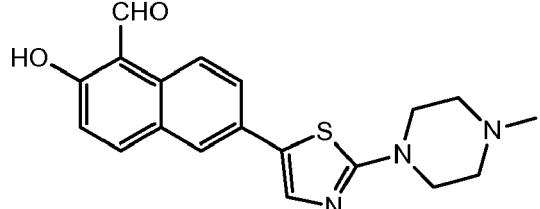
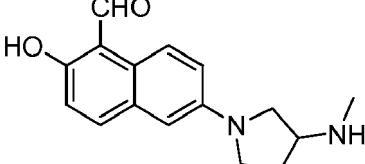
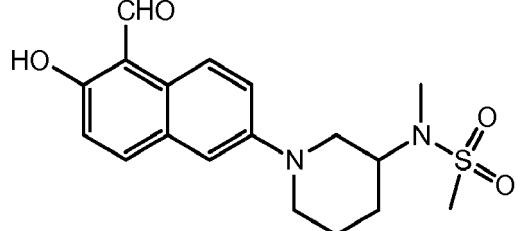
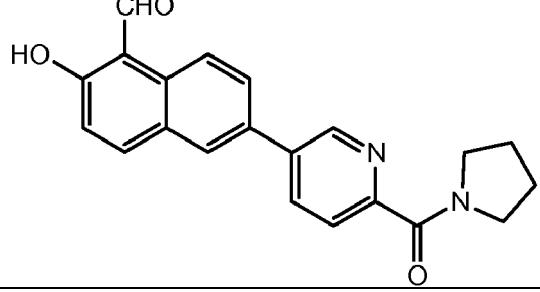
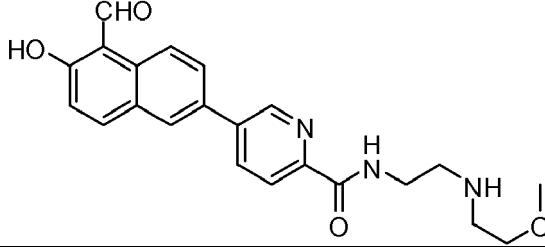
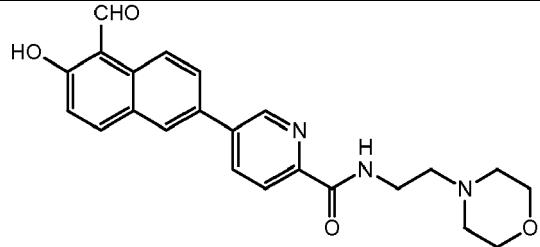
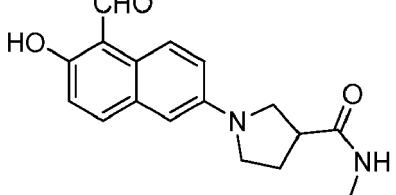
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
87		>1	>10	1-10
88		>1	<10	1-11
89		>1	>10	1-12
90		>1	<10	1-13
91		>1	>10	2-3
92		>1	>10	4-1
93		>1	<10	4-3

Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
94		>1	>10	4-4
95		>1	>10	3-5
96		1	>10	3-1
97		<1	>10	3-3
98		1	<10	3-4
99		>1	<10	1-14
100		<1	>10	3-7

Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
101		<1	>10	19-36
102		<1	<10	19-37
103		>1	>10	1-22
104		>1	>10	1-23
105		<1	<10	1-26
106		>1	>10	1-2
107		>1	>10	1-24

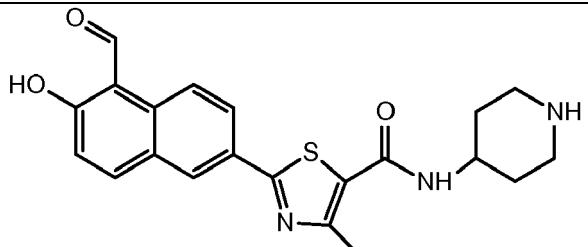
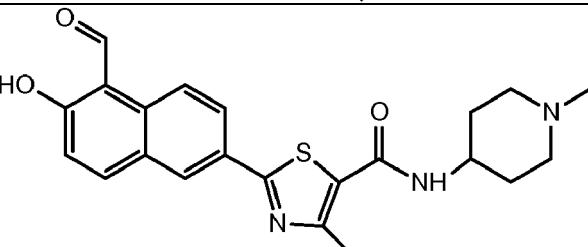
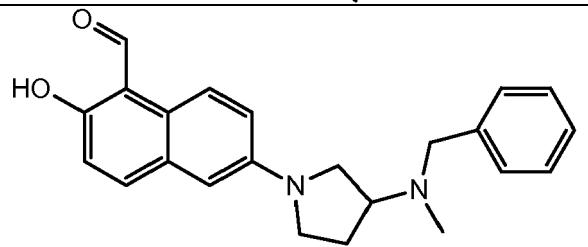
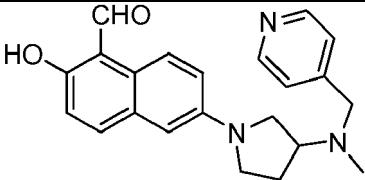
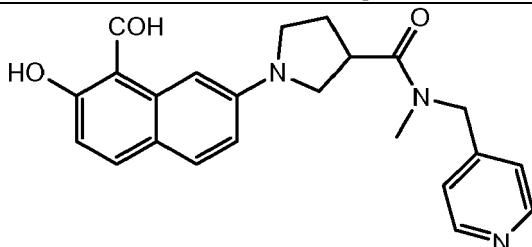
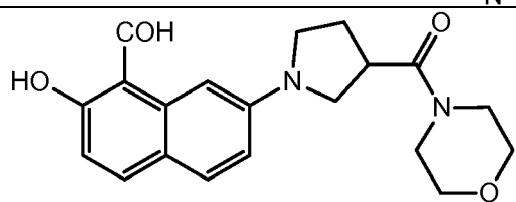
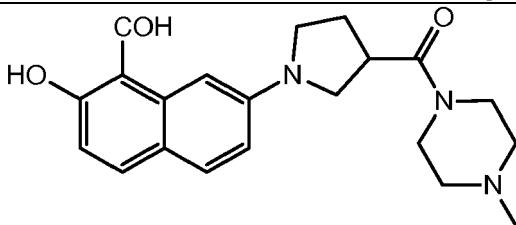
Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
108		>1	>10	3-8
109		<0,1	<10	12-1
110		<1	>10	2-2
111		<1	>10	2-1
112		<1	<10	2-4
113		>1	>10	1-15

Compuesto	Estructura	Cl_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
114		<1	>10	3-10
115		<1	>10	3-11
116		>1	<10	3-12
117		<1	<10	3-17
118		>1	<10	3-18
119		>1	>10	3-19
120		<1	10	20-4

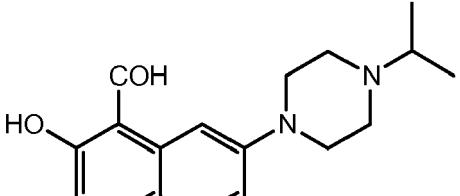
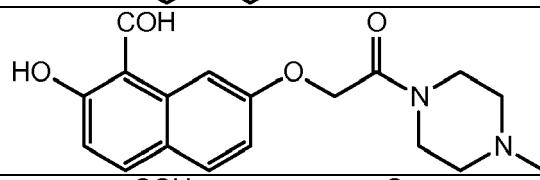
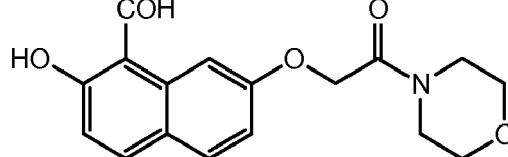
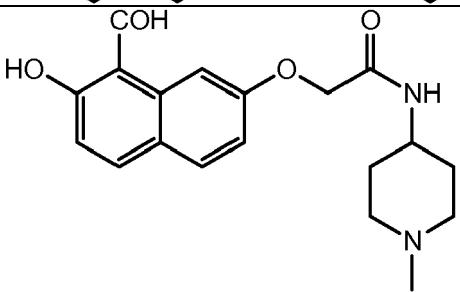
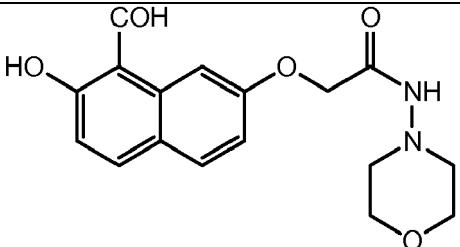
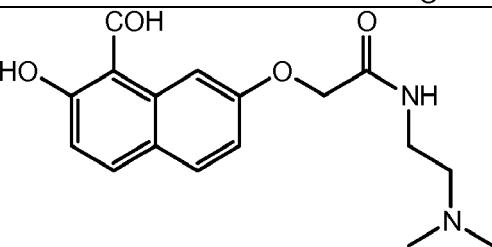
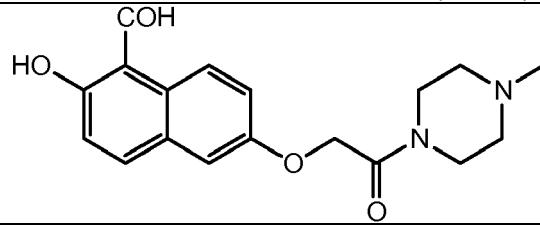
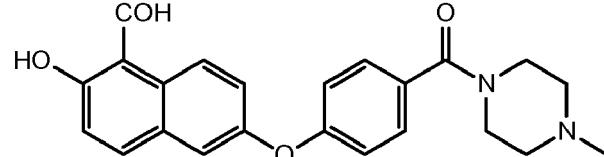
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
121		<0,1	<10	20-1
122		>1	<10	5-1
123		<1	nd	4-5
124		<1	<10	12-20
125		<0,1	<10	12-11
126		<0,1	<10	12-12
127		<1	>10	2-5

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
128		>1	>10	2-6
129		>1	>10	2-7
130		>1	>10	2-8
131		>1	>10	2-9
132		>1	>10	2-10
133		>1	>10	2-11
134		>1	>10	2-12
135		>1	>10	1-16
136		>1	>10	1-17

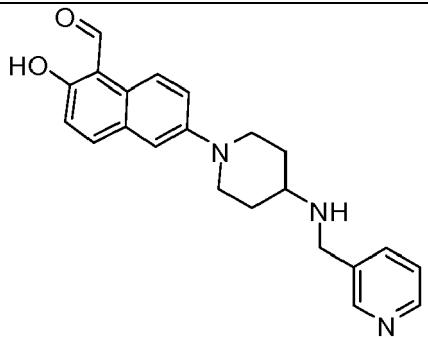
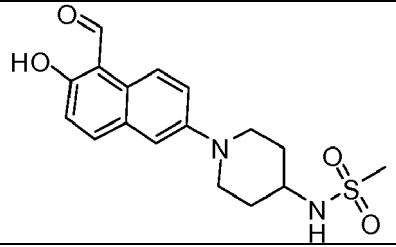
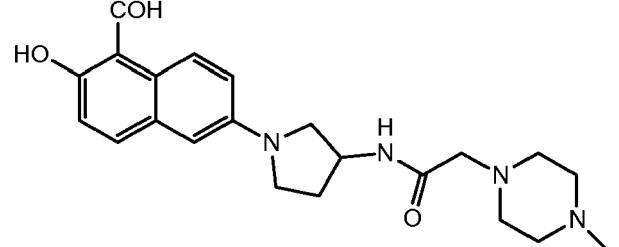
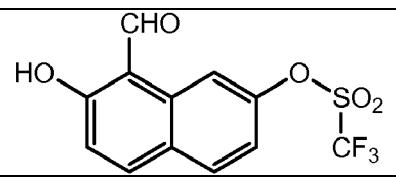
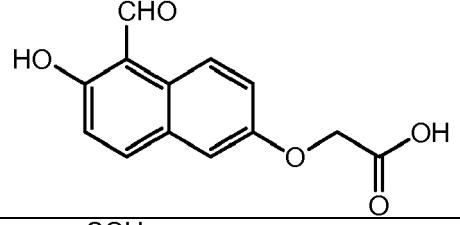
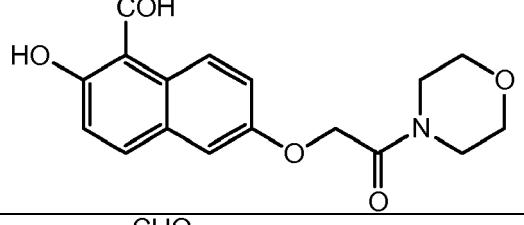
Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
137		>1	>10	1-18
138		>1	>10	3-13
139		<0,1	<10	12-7
140		<0,1	<10	12-13
141		<0,1	<10	12-14
142		<0,1	<10	12-15
143		>1	<10	13-5

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
144		<0,1	<10	14-1
145		<1	<10	13-1
146		>1	>10	3-20
147		>1	>10	3-21
148		>1	>10	3-14
149		>1	>10	2-13
150		>1	>10	2-14

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
151		<1	<10	14-13
152		>1	>10	3-22
153		>1	>10	3-15
154		<1	<10	6-1
155		>1	>10	3-24
156		>1	>10	1-19
157		>1	>10	1-20
158		<1	>10	3-16

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
159		>1	>10	1-21
160		>1	>10	10-1
161		>1	>10	9-1
162		>1	>10	9-2
163		>1	>10	9-3
164		>1	>10	9-4
165		>1	>10	9-5
166		<1	<10	11-1

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
167		<1	<10	19-38
168		<1	>10	19-39
169		<0,1	<10	19-40
170		>1	<10	19-41
171		<0,1	<10	19-42
172		<1	>10	3-2
173		<1	>10	3-6

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
174		>1	<10	3-9
175		>1	<10	4-2
176		>1	>10	6-2
177		<1	>10	7-1
178		>1	>10	8-1
179		>1	>10	9-6
180		<0,1	<10	19-43

Compuesto	Estructura	IC_{50} prom. (μM)	CE_{50} prom. (μM)	Ejemplo de síntesis
181		<1	<10	11b
182		<0,1	<10	11c

Sales aceptables farmacéuticamente; estereoisómeros; tautómeros

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α incluyen tanto la forma libre de los compuestos como las sales aceptables farmacéuticamente y los estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos inhibidores de IRE-1 α específicos descritos en el presente documento son las sales protonadas de compuestos de amina. El término "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no de sal. Las sales aceptables farmacéuticamente abarcadas no sólo incluyen las sales descritas para los compuestos específicos dados a conocer en el presente documento, sino también todas las sales aceptables farmacéuticamente típicas de la forma libre de los compuestos inhibidores de IRE-1 α de la presente invención.

La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos se puede aislar utilizando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato de sodio acuoso diluido. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sal respectivas, de alguna manera, en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y base son farmacéuticamente equivalentes de otro modo a sus formas libres respectivas para los fines de la presente invención.

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

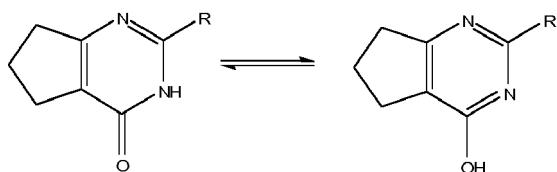
Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos inhibidores de IRE-1 α incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos que se forman haciendo reaccionar un compuesto básico con un ácido orgánico o inorgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfánlico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando un compuesto inhibidor de IRE-1 α es ácido, las sales aceptables farmacéuticamente adecuadas incluyen sales preparadas a partir de bases no tóxicas aceptables farmacéuticamente que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Las sales concretas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas aceptables farmacéuticamente incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N1-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-diethylaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. La preparación de las sales aceptables farmacéuticamente descritas anteriormente y otras sales aceptables farmacéuticamente típicas se describe más detalladamente por Berg et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Algunos compuestos de IRE-1 α son sales potencialmente internas o iones dipolares, porque en condiciones

fisiológicas, un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica se puede equilibrar a continuación, internamente con la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

- 5 Los compuestos inhibidores de IRE-1 α pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (tal como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, que incluyen isómeros ópticos, que se incluyen en la presente invención.
- 10 Un compuesto inhibidor de IRE-1 α puede ser de tal naturaleza que sus átomos constituyentes se puedan organizar espacialmente en dos o más modos, a pesar de tener enlaces idénticos. Como consecuencia, este compuesto existe en forma de estereoisómeros. El isomerismo cis/trans es sólo un tipo de estereoisomerismo. Si los estereoisómeros son imagen e imagen especular que no se pueden superponer, son enantiómeros que tienen quiralidad o lateralidad, dado que están presentes uno o varios átomos de carbono asimétricos en la estructura que los forma. Los enantiómeros son ópticamente activos y, por tanto, distinguibles, dado que rotan el plano de luz polarizada en igual medida, pero en direcciones opuestas.
- 15
- 20 Si están presentes dos o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de IRE-1 α , existen dos configuraciones posibles en cada uno de estos átomos de carbono. Por ejemplo, si están presentes dos átomos de carbono asimétricos, existen cuatro estereoisómeros posibles. Además, estos cuatro estereoisómeros posibles se pueden dividir en seis pares de estereoisómeros posibles que difieren entre sí. Con el fin de que un par de moléculas con más de un carbono asimétrico sean enantiómeros, deben tener diferentes configuraciones en cada carbono asimétrico. Aquellos pares que no se comporten como enantiómeros tienen una relación estereoquímica diferente, que se conoce como relación diastereomérica. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se conocen como diaestereoisómeros o, con mayor frecuencia, diastereómeros.
- 25
- 30 Todos estos aspectos bien conocidos de la estereoquímica de los compuestos de la presente invención se consideran como parte de la presente invención. Por tanto, la presente invención abarca compuestos inhibidores de IRE-1 α que son estereoisómeros y, si estos son enantiómeros, los enantiómeros individuales, las mezclas racémicas de estos enantiómeros y mezclas artificiales, es decir, sintéticas, que comprenden proporciones de estos enantiómeros que son diferentes de las proporciones de estos enantiómeros observados en una mezcla racémica. Si un compuesto inhibidor de IRE-1 α tiene estereoisómeros que son diastereómeros, este compuesto incluye los diastereómeros individuales así como las mezclas de cualesquiera dos o más de estos diastereómeros en cualesquiera proporciones deseadas.
- 35
- 40 Lo siguiente pretende servir como explicación: si existe un solo átomo de carbono asimétrico en un compuesto inhibidor de IRE-1 α que da como resultado los enantiómeros (-)(R) y (+)(S) del mismo, este compuesto inhibidor de IRE-1 α incluye todas las formas de sal aceptable farmacéuticamente y metabolitos del mismo que son terapéuticamente activos y útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones descritas adicionalmente en el presente documento. Si un compuesto inhibidor de IRE-1 α existe en forma de enantiómeros (-)(R) y (+)(S), este compuesto incluye también el enantiómero (+)(S) solo o el enantiómero (-)(R) solo si toda, sustancialmente toda o una parte predominante de la actividad terapéutica reside sólo en uno de estos enantiómeros o los efectos secundarios no deseados residen sólo en uno de estos enantiómeros. Si no existe esencialmente diferencia entre las propiedades biológicas de los dos enantiómeros, este compuesto de la presente invención incluye, además, el enantiómero (+)(S) y el enantiómero (-)(R) juntos como una mezcla racémica o mezcla no racémica en cualquier proporción deseada de proporciones correspondientes.
- 45
- 50 Los efectos biológicos específicos y/o las propiedades físicas y químicas de un par o conjunto de enantiómeros de un compuesto inhibidor de IRE-1 α , si está presente, pueden hacer que resulte evidente utilizar estos enantiómeros en determinadas proporciones, por ejemplo, para formar un producto terapéutico final. Lo siguiente pretende servir como ilustración: si existe un par de enantiómeros, los enantiómeros se pueden utilizar en proporciones, tales como el 90 % de (R)-el 10 % de (S), el 80 % de (R)-el 20 % de (S), el 70 % de (R)-el 30 % de (S), el 60 % de (R)-el 40 % de (S), el 50 % de (R)-el 50 % de (S), el 40 % de (R)-el 60 % de (S), el 30 % de (R)-el 70 % de (S), el 20 % de (R)-el 80 % de (S) y el 10 % de (R)-el 90 % de (S). Tras una evaluación de las propiedades de los diversos enantiómeros de un compuesto inhibidor de IRE-1 α , si existen, la cantidad correspondiente de uno o varios de estos enantiómeros que tienen determinadas propiedades deseadas que forman el producto farmacéutico final se puede determinar de una manera simple.
- 55
- 60 Para los compuestos inhibidores de IRE-1 α dados a conocer en el presente documento que pueden existir como tautómeros, ambas formas tautoméricas se abarcan dentro de la presente invención, incluso si se representa sólo una estructura tautomérica. Por ejemplo, un compuesto tal como el que se muestra a continuación, como el tautómero ceto incluye el tautómero enol, y viceversa, así como mezclas de los mismos.

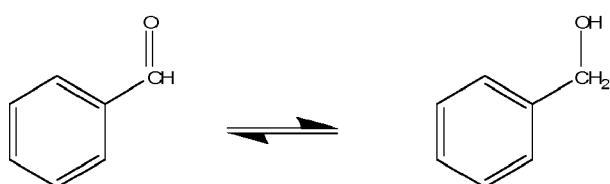


La presente invención incluye también estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, isómeros E/Z, enantiómeros, racematos, diastereómeros, hidratos y solvatos de los compuestos dados a conocer. Los "solvatos" son aducciones de moléculas de disolvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos, dihidratos o alcoholatos.

5

Profármacos

- 10 Se describen también en el presente documento profármacos que se metabolizan a compuestos inhibidores de IRE-1 α activos tras su administración. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de IRE-1 α dados a conocer en el presente documento se pueden modificar, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente *in vivo* para liberar los compuestos inhibidores de IRE-1 α activos.
- 15 Los derivados de los alcoholes aromáticos correspondientes pueden servir como profármacos para aldehídos aromáticos porque los alcoholes y aldehídos son metabólicamente interconvertibles, según el siguiente esquema general:



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

20

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

25

Procedimientos de preparación de compuestos inhibidores de IRE-1 α de la invención

30

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α y los materiales de partida para su síntesis se pueden preparar mediante una modificación apropiada de procedimientos conocidos en la técnica, tal como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Se pueden encontrar también procedimientos mediante búsqueda por ordenador en la base de datos MDL® CrossFire Beilstein, en la que el dominio de reacción detalla la preparación de sustancias. Véanse también los ejemplos específicos, a continuación.

35

Preparaciones farmacéuticas

40

Cualquiera de los compuestos inhibidores de IRE-1 α dados a conocer en el presente documento se pueden formular como producto farmacéutico utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden normalmente, como mínimo, un compuesto inhibidor de IRE-1 α del mismo mezclado con un portador, diluido con un diluyente y/o encerrado o encapsulado por un portador ingerible en forma de una cápsula, un sobre, una oblea, un papel u otro envase, o por un envase desecharable, tal como una ampolla. Los profármacos se pueden formular de la misma manera, pero no son según la presente invención.

45

Un portador o diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de diluyentes o portadores que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, propilenglicol, parafina líquida, vaselina filante, caolín, celulosa microcristalina, silicato de calcio, sílice, polivinilpirrolidona, alcohol cetoestearílico, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, manteca de cacao, aceite de teobroma, aceite de cacahuete, alginatos, tragacanto, gelatina, metilcelulosa, monolaurato de polioxietileno-sorbitano, lactato de etilo, propilhidroxibenzoato, trioleato de sorbitano, sesquioleato

de sorbitano y alcohol oleílico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, que incluyen procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Para inyección, los compuestos inhibidores de IRE-1 α de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para administración transmucosa, se utilizan penetrantes apropiados en la formulación para la barrera que se va a permear. En general, tales penetrantes se conocen en la técnica. Si se desea, cualquiera de los compuestos inhibidores de IRE-1 α o profármacos de los mismos dados a conocer en el presente documento se puede proporcionar en un vehículo aceptable farmacéuticamente libre de pirógenos.

Para administración oral, un compuesto inhibidor de IRE-1 α se puede combinar con portadores o vehículos aceptables farmacéuticamente que permiten que el compuesto inhibidor de IRE-1 α se formule como comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares. Se pueden utilizar cargas, tales como gelatina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio) y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Se pueden proporcionar núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, opcionalmente, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para su identificación.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión elaboradas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas elaboradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, se puede disolver o suspender un compuesto inhibidor de IRE-1 α del mismo en un líquido adecuado, tal como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral están preferentemente en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de maneras convencionales.

Para administración por inhalación, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de un pulverizador en aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador, con la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Si se desea, se puede utilizar una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para su utilización en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o un profármaco del mismo y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante una inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

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

Alternativamente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

- 5 Los compuestos inhibidores de IRE-1 α se pueden formular también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de suppositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- 10 Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α se puede formular también como una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga actuación se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, un compuesto inhibidor de IRE-1 α se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como sal poco soluble.
- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también portadores o excipientes en fase sólida o en gel adecuados. Entre los ejemplos de tales portadores o excipientes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.
- 20 Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α se puede administrar mediante un medio de liberación controlada y/o un dispositivo de administración, que incluyen bombas osmóticas ALZET® (Alza Corporation). Los dispositivos de administración adecuados se describen en las Patentes U.S. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,944,064; y 4,008,719.

25 *Procedimientos terapéuticos*

- Los compuestos inhibidores de IRE-1 α se pueden administrar a un paciente, preferentemente un paciente humano, en preparaciones farmacéuticas, tal como se dio a conocer anteriormente, preferentemente con un vehículo aceptable farmacéuticamente libre de pirógenos, a dosis eficaces para tratar o mejorar un síntoma de un trastorno 30 asociado con la respuesta de proteína desplegada.

Trastornos asociados con UPR

- 35 Existe un delicado equilibrio entre la vida y la muerte de una célula en función de cómo se gestione el estrés de plegamiento de proteínas por la célula (proteostasis). Los desequilibrios en la proteostasis conducen a muchos trastornos metabólicos, oncológicos, neurodegenerativos, inflamatorios, cardiovasculares y enfermedad infecciosa (Balch et al, Science 319, 916, 2008). La UPR se refiere específicamente a la proteostasis del retículo endoplasmático en el que todas las proteínas secretadas y de membrana se traducen, pliegan y procesan para su administración a su sitio de acción individual. Por tanto, la activación de la UPR potencia el plegamiento de proteínas 40 en el RE permitiendo que la célula sobreviva. Si el estrés de plegamiento de proteínas no se gestiona en el RE, las células iniciarán la apoptosis.

- 45 El estrés de plegamiento de proteínas puede ser un rasgo distintivo natural del tipo de célula, por ejemplo, células de los islotes β secretadoras de insulina o células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En ambos casos, la célula ha ajustado bien la maquinaria para tratar con el estrés activando la UPR. En función del tipo de enfermedad, puede ser terapéuticamente beneficioso inducir o inhibir la UPR. Por ejemplo, en diabetes tipo II o enfermedad de Alzheimer, puede ser terapéuticamente beneficioso activar la UPR de tal manera en la que las células de los islotes β sobrevivan al estrés de sobreproducción de insulina o las neuronas sobrevivan a los efectos apoptóticos debidos a agregados desplegados de proteína amiloide β . Las enfermedades, tales como cáncer, inflamación e infección viral 50 se pueden modular terapéuticamente mediante la inhibición de la UPR. En estos tipos de afecciones, se puede ver afectada la supervivencia celular debido a la corrupción de la UPR. El plegamiento de proteínas en el RE se ve alterado negativamente por tales afecciones en el microentorno tumoral, tal como hipoxia, inanición de glucosa, privación de aminoácidos, acidosis y proteínas mutantes mal plegadas y oncogénicas. De manera adicional, la quimioterapia, bioterapia y radioterapia pueden conducir a estrés de plegamiento de proteínas. Puede ser posible 55 inducir la apoptosis en estas afecciones inhibiendo los efectos antiapoptóticos de la UPR. El mieloma derivado de células plasmáticas secretoras de anticuerpos neoplásicos proporciona un ejemplo de una afección en la que se puede aplicar este enfoque.

- 60 Por último, los virus con envoltura deben utilizar y corromper este sistema para garantizar la producción de progenie a partir de células infectadas. Los virus producen a menudo grandes cantidades de glicoproteínas de membrana virales que se pliegan y modifican en el RE. Por tanto, la activación de la UPR por el virus para este fin como mecanismo de supervivencia es completamente concebible. Por tanto, resulta lógico que la inhibición de la UPR durante la infección viral pueda afectar al resultado de la enfermedad de un modo beneficioso.

- 65 Sólo las células secretoras especializadas y las células enfermas activan la UPR para su propio beneficio. La

mayoría de las células no se encuentran bajo tal estrés de plegamiento de proteínas y, por tanto, no se verían afectadas por un inhibidor de la UPR. Por tanto, “trastornos asociados con la UPR”, tal como se utiliza en el presente documento, significa afecciones para las que la patogénesis se puede ver afectada ventajosamente por la inhibición de la UPR. En diversas realizaciones de la presente invención, tal inhibición de la UPR se logra a través de la inhibición de IRE-1 α .

En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de IRE-1 α son útiles para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad autoinmunitaria de células B, determinados cánceres e infecciones de virus con envoltura que utilizan el retículo endoplasmático como una fábrica viral para expresar proteínas de superficie y espiculares virales para gemación e infección. Los inhibidores de IRE-1 α se pueden utilizar como agentes individuales o en terapias de combinación, tal como se describe a continuación.

Las enfermedades autoinmunitarias de células B que se pueden tratar incluyen, pero sin limitación a las mismas, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolipídico, anemia aplásica, anemias hemolíticas autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, hipofisitis autoinmunitaria, trastornos linfoproliferativos autoinmunitarios, miocarditis autoinmunitaria, síndrome de Churg-Strauss, epidermolisis ampollosa adquirida, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, miastenia grave, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso diseminado, arteritis de Takayasu y granulomatosis de Wegener.

Los cánceres que se pueden tratar incluyen tumores sólidos, tales como tumores de mama, hueso, próstata, pulmón, glándula suprarrenal (*por ejemplo*, tumores adrenocorticales), conducto biliar, vejiga, bronquio, tejido nervioso (que incluye tumores neuronales y gliales), vesícula biliar, estómago, glándula salival, esófago, intestino delgado, cuello uterino, colon, recto, hígado, ovario, páncreas, adenomas hipofisarios y adenomas secretores. La presente invención se puede utilizar concretamente en el tratamiento de tumores sólidos resistentes al tratamiento con fármacos o radiación.

Se pueden tratar también cánceres de la sangre (*por ejemplo*, linfomas y leucemias), incluyendo, pero sin limitación a los mismos, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (*por ejemplo*, linfomas de células T cutáneas, tales como síndrome de Sezary y micosis fungoide, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células T asociado a HTLV-1, linfoma de células T periférico nodal, linfoma de células T periférico extranodal, linfoma del sistema nervioso central y linfoma relacionado con SIDA). Las leucemias incluyen los tipos agudo y crónico de leucemias, tanto linfocíticas como mielógenas (*por ejemplo*, leucemia linfocítica o linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia de células T adultas y leucemia de células pilosas). Se puede tratar también la gammapatía monoclonal de significación indeterminada (GMSI), el precursor de mieloma.

Las infecciones virales que se pueden tratar incluyen infecciones de virus con envoltura que utilizan la ruta de la respuesta de proteína desplegada cuando se replican y forman progenie infecciosa (*por ejemplo*, sarampión, virus de la viruela, ébola, etc.). Las infecciones incluyen también aquellas de virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), flavivirus (*por ejemplo*, virus de la encefalitis japonesa y virus del Nilo occidental) y virus de la hepatitis C (VHC).

45 Terapias de combinación

Los diversos tipos de estrés fisiológico inducen la respuesta de proteína desplegada incluyendo, pero sin limitación a los mismos, hipoxia, inanición de nutrientes, acidosis y daño genético que tiene como resultado proteínas mutantes o mal plegadas sobreexpresadas (estrés oncogénico). Una o varias de estas afecciones se manifiestan en células cancerosas, que pueden estar mediadas en parte por el microentorno del tumor. Es probable que el miembro citoprotector de la respuesta de proteína desplegada (UPR) desempeñe un papel antiapoptótico en la supervivencia tumoral. Además, los fármacos bioterápicos y quimioterápicos y los tratamientos con radiación pueden afectar adicionalmente al plegamiento de proteínas y al ciclo de degradación en el RE, induciendo de ese modo la UPR como un mecanismo de resistencia protectora. Los pacientes sucumben al cáncer porque el tumor es resistente a las terapias convencionales o regresa de forma resistente tras una respuesta inicial al tratamiento y, por tanto, se necesitan nuevos tratamientos y combinaciones de tratamientos.

Los inhibidores de la angiogénesis bloquean el crecimiento tumoral inhibiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso que potenciaría los efectos de estrés del microentorno tumoral. Un enfoque prometedor para reducir adicionalmente la carga tumoral sería administrar agentes antiangiogénicos en combinación con inhibidores de IRE-1 α /XBP-1 para obtener un efecto similar al demostrado por la inactivación de ARNi de GRP78, la principal chaperona del RE y diana de XBP-1s (Dong et al, Cancer Res. Julio de 2007 15;67(2):6700-7). Además, el propio IRE-1 α regula la angiogénesis influyendo en la expresión de VEGF.

65 Se cree que los inhibidores del proteasoma y los inhibidores de Hsp90 actúan en parte bloqueando la degradación y

el plegamiento de proteínas, respectivamente, induciendo la apoptosis (Davenport et al, Blood octubre de 2007 111(7):2641-9). Aunque resulta evidente que los inhibidores de Hsp90 inducen el corte y empalme de XBP-1 y la activación de la UPR, resulta menos evidente que los inhibidores del proteasoma activen el IRE-1 α . La bibliografía científica actual sugiere que IRE-1 α no se activa o se activa solo mínimamente por los inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib o MG-132 (Davenport et al, Blood octubre de 2007 111(7):2641-9).

La interferencia con la UPR puede sensibilizar a las células cancerosas a diversos quimioterápicos que elevan el estrés celular. Las terapias de combinación que incluyen inhibidores de IRE-1 α se pueden volver terapias importantes junto con el tratamiento habitual actual y futuro en cáncer.

Aunque el nivel de activación de IRE-1 α en tumores sólidos no se conoce actualmente, de manera evidente, la inducción de la UPR en biopsias de pacientes de tumores resistentes al tratamiento con fármacos se evidencia por la inducción de GRP78 (Moenner et al, Cancer Res. noviembre de 2007 15;67(22):10631-4; Lee, Cancer Res. Abril de 2007 15;67(6e):3496-9).

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

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

En algunas realizaciones, se administra un compuesto inhibidor de IRE-1 α en combinación con un agente antineoplásico, por ejemplo, radioterapia o un agente antineoplásico (*por ejemplo*, un agente quimioterápico o un agente bioterápico), tal como se describe a continuación. El agente antineoplásico se puede administrar por separado o junto con el compuesto inhibidor de IRE-1 α . El agente antineoplásico se puede administrar esencialmente al mismo tiempo que el compuesto inhibidor de IRE-1 α o se puede administrar antes o después del compuesto inhibidor de IRE-1 α .

Los agentes antineoplásicos que se pueden utilizar según la presente invención incluyen, pero sin limitación a los mismos, agentes en las siguientes categorías (que se pueden solapar):

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

b. antimetabolitos, tales como:

i. análogos de pirimidina (*por ejemplo*, 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina);
ii. análogos de purina,
iii. antagonistas de folato e inhibidores relacionados (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina [cladribina]);
iv. análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato);

c. agentes antimitóticos, incluyendo:

i. productos naturales, tales como alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina y vinorelbina);
ii. agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (*por ejemplo*, hexametilmelamina y tiopeta), sulfonatos de alquilo-busulfán, nitrosoureas (*por ejemplo*, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazine (DTIC);

d. disruptores microtubulares, tales como taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, y epidipodofilotoxinas (*por ejemplo*, tenipósido);

e. agentes que dañan el ADN, tales como actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelaminooxaliplatinio, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, paclitaxel, plicamicina, procarbazina, tenipósido, trietilenotiofosforamida y

- etopósido (VP 16);
- 5 f. antibióticos, tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina;
- g. enzimas, tales como L-asparaginasa;
- h. agentes antiplaquetarios;
- 10 i. complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotán, aminoglutetimida;
- j. hormonas, análogos de hormonas (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida);
- 15 k. inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, letrozol, anastrozol);
- l. anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina);
- 20 m. agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa y urocinasa), aspirina, inhibidores de COX-2, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab;
- n. agentes antimigratorios;
- 25 o. agentes antisecretores (por ejemplo, breveldina); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo);
- p. compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, TNP-470, genisteína) e inhibidores de factores de crecimiento (por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF));
- 30 q. bloqueadores del receptor de angiotensina;
- r. donadores de óxido nítrico;
- 35 s. oligonucleótidos antisentido;
- t. anticuerpos (por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN®), AVASTIN®, ERBITUX®);
- 40 u. inhibidores del ciclo celular e inductores de la diferenciación (*por ejemplo*, tretinoína);
- v. inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) (*por ejemplo*, everolimus, sirolimus);
- w. inhibidores de la topoisomerasa (*por ejemplo*, doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán);
- 45 x. corticosteroides (*por ejemplo*, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prensolona);
- y. inhibidores de la cinasa de transducción de señales de factores de crecimiento;
- 50 z. inductores de disfunción mitocondrial;
- aa. activadores de caspasa; y
- 55 bb. disruptores de cromatina.

En algunas realizaciones, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en alemtuzumab, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, beg, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, CeaVac, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazine, daclizumab, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, edrecolomab, epirubicina, epratuzumab, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, gemtuzumab, genisteína, goserelina, huJ591, hidroxiurea, ibritumomab, idarrubicina, ifosfamida, IGN-101, imatinib, interferón, irinotecán, ironotecán, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lintuzumab, lomustina, MDX-210, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán,

mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitumomab, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, pertuzumab, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dícloruro de titanoceno, topotecán, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Vías de administración

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía local o sistémica. Las vías de administración adecuadas incluyen las vías oral, pulmonar, rectal, transmucosa, intestinal, parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea, intramedular), intranodal, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, transdérmica, tópica y vaginal. Tal como se describió en más detalle anteriormente, las formas de dosificación incluyen, pero sin limitación a las mismas, comprimidos, pastillas para chupar, dispersiones, suspensiones, supositorios, soluciones, cápsulas, cremas, parches, minibombas y similares. Se pueden utilizar también sistemas de administración dirigida (por ejemplo, un liposoma recubierto con anticuerpo específico de diana).

Dosificación

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende, como mínimo, un principio activo (un compuesto inhibidor de IRE-1 α) en una dosis eficaz terapéuticamente. Una "dosis eficaz terapéuticamente" es la cantidad de un compuesto inhibidor de IRE-1 α que, cuando se administra a un paciente a lo largo de un periodo de tratamiento, tiene como resultado una mejora que puede medirse en una característica de la enfermedad que se va a tratar (por ejemplo, valores de laboratorio mejorados, desarrollo retardado de un síntoma, gravedad reducida de un síntoma o niveles mejorados de un marcador biológico apropiado).

La determinación de dosis eficaces terapéuticamente se encuentra bien dentro de la capacidad de los expertos en la materia. Una dosis eficaz terapéuticamente se puede estimar inicialmente a partir de ensayos enzimáticos *in vitro*, ensayos de cultivos celulares y/o modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis en un modelo animal para lograr un intervalo de concentración circulante, como mínimo, tan concentrada como la Cl₅₀, tal como se determina en un ensayo enzimático *in vitro* o en un cultivo celular (*es decir*, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima de la actividad de IRE-1 α). Tal información se puede utilizar para determinar de manera más precisa dosis útiles en seres humanos. Véase el documento de orientación de la FDA "Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (HFA-305), que da a conocer una ecuación para su utilización en el cálculo de una dosis equivalente en seres humanos (DEH) basada en estudios *in vivo* en animales.

Los modelos animales apropiados para las enfermedades relevantes se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Lups. octubre de 1996;5(5b):451-5 (síndrome antifosfolipídico); Blood. julio de 1974;44(1):49-56 (anemia aplásica); Autoimmunity. 2001;33(5):265-74 (hipofisitis autoinmunitaria); Methods. enero de 2007;41(1):118-22 (miocarditis autoinmunitaria); Clin Exp Rheumatol. noviembre-diciembre de 2003;21(6 supl. 32):S55-63 (síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener); J Clin Invest. Abril de 2005;115(5):870-8 (epidermolisis ampollosa adquirida); Circulation. 14 de junio de 2005;111(23):3135-40. Epub 6 de junio de 2005 (arteritis de células gigantes; arteritis de Takayasu); Int J Immunopathol Pharmacol. octubre-diciembre de 2005;18(5):701-8 (nefropatía por IgA); Vet Rec. 12 de mayo de 1984;114(19):479 (pénfigo foliáceo); J. Neuroimmunol. 98, 130-35, 1999 (polimiositis); Am. J. Pathol. 120, 323-25, 1985 (dermatomiositis); Cell. Mol. Immunol. 2, 461-65, 2005 (miastenia grave); Arthritis Rheum. 50, 3250-59, 2004 (lupus eritematoso); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Graves); J. Clin. Invest. 116, 961-973, 2006 (artritis reumatoide); Exp Mol Pathol. 77, 161-67, 2004 (tiroiditis de Hashimoto); Rheumatol. 32, 1071-75, 2005 (síndrome de Sjögren); Brain Pathol. 12, 420-29, 2002 (síndrome de Guillain-Barré); Vet. Pathol. 32, 337-45, 1995 (poliarteritis nodosa); Immunol. Invest. 3,47-61, 2006 (pénfigo vulgar); Arch. Dermatol. Res. 297, 333-44, 2006 (esclerodermia); J. Exp. Med. 191, 899-906, 2000 (síndrome de Goodpasture); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Graves); J. Clin. Invest. 91, 1507-15, 1993 (nefropatía membranosa); J. Immunol. 169, 4889-96, 2002 (hepatitis autoinmunitaria); Surgery 128, 999-1006, 2000 (enfermedad de Addison); Eur. J. Immunol. 32, 1147-56, 2002 (anemia hemolítica autoinmunitaria); y Haematologica 88, 679-87, 2003 (púrpura trombocitopénica autoinmunitaria).

La DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis eficaz terapéuticamente en el 50 % de la población) se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares y/o animales experimentales. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares o estudios animales se pueden utilizar para determinar las dosis iniciales en seres humanos. Tal como se conoce en la técnica, la dosificación puede variar en función de la forma de dosificación y la vía de administración utilizada.

Las dosificaciones habituales para administración sistémica a un paciente humano oscilan entre 1 µg/kg y 100 mg/kg (por ejemplo, 1-10 µg/kg, 20-80 µg/kg, 5-50 µg/kg, 75-150 µg/kg, 100-500 µg/kg, 250-750 µg/kg, 500-1.000 µg/kg, 1-10 mg/kg, 5-50 mg/kg, 25-75 mg/kg, 50-100 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg o 50 mg/kg). En algunas realizaciones, el

esquema de tratamiento puede requerir que una concentración en plasma de un compuesto inhibidor de IRE-1 α se mantenga durante un periodo de tiempo (por ejemplo, varios días o una semana) y a continuación, se deja decaer cesando la administración durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas). La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se va a tratar, del peso del sujeto, la gravedad 5 del trastorno, el modo de administración y el criterio del médico prescriptor.

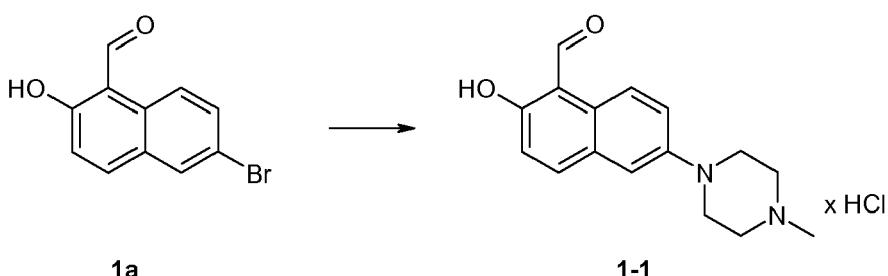
Se puede obtener una comprensión más completa por referencia a los siguientes ejemplos específicos, que se proporcionan sólo con fines de ilustración de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

10

El procedimiento analítico de LC/MS utilizado en los ejemplos 1-20 empleó un dispositivo Agilent 1200 con detector de longitud de onda variable extraído a 220 nm y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Agilent 6140. La columna de HPLC fue Zorbax SB-C18, 3,5 µm, 2,1 mm x 30 mm, mantenida a 40 °C. El gradiente de HPLC fue de 0,4 ml/min, 95:5:0,1 agua:acetonitrilo:ácido fórmico durante 0,1 min, a continuación, a 5:95:0,1 agua:acetonitrilo:ácido fórmico en 3,9 min, que se mantuvo durante 0,5 min.

EJEMPLO 1 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de clorhidrato de 2-hidroxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-naftalen-1-carbaldehído 1·1



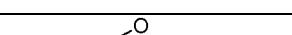
2-Hidroxi-6-(4-metil-piperazin-1-il)-naftalen-1-carbaldehido 1-1

25 Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehido (**1a**, Patente WO2008154484) (100 mg, 0,4 mmol), 1-metil-piperazina (44 mg, 0,44 mmol), *terc*-butóxido de sodio (84 mg, 0,88 mmol), *tris*-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (25 mg, 28 µmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (18 mg, 26 µmol) en 12 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión de color marrón claro resultante hasta 100 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 20 ml de cloroformo y 20 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 20 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó mediante cromatografía con cloroformo como eluyente. El producto en bruto obtenido se trituró con dietil éter para proporcionar **1-1** (50 mg, 19 mmol, 46 %).

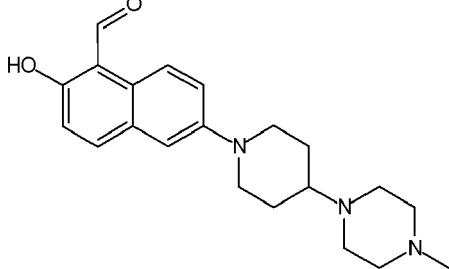
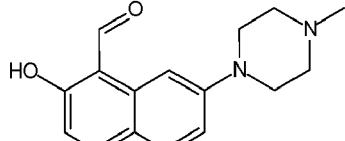
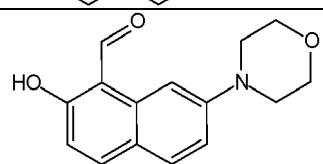
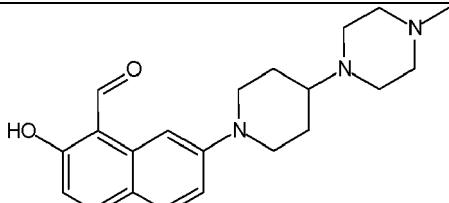
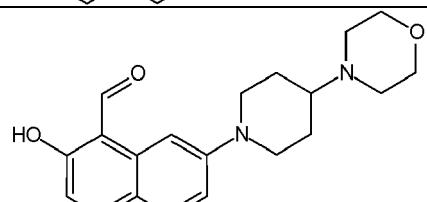
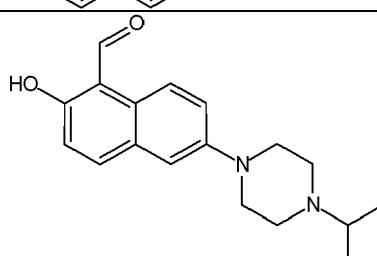
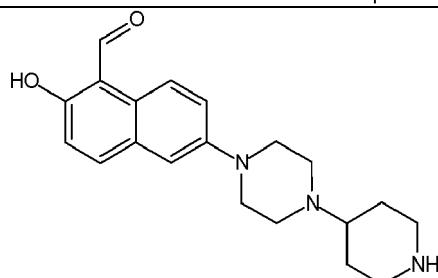
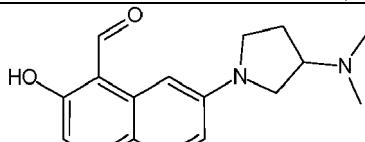
30

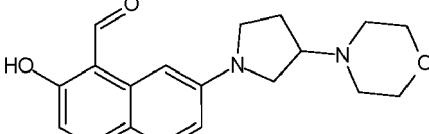
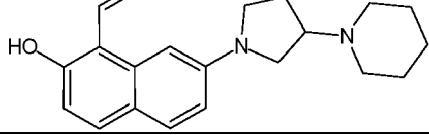
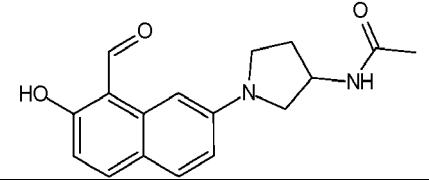
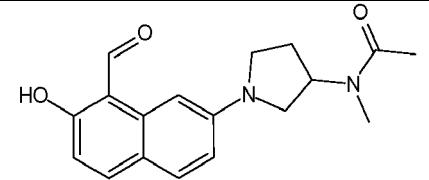
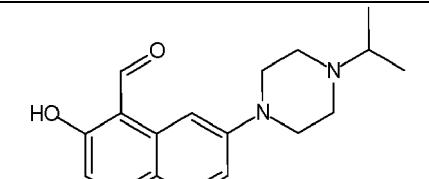
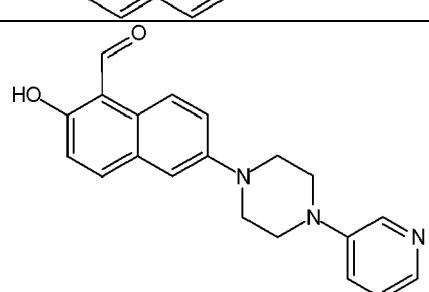
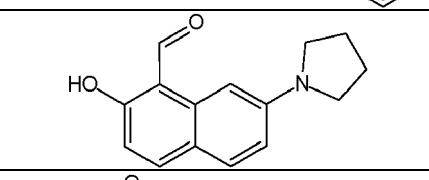
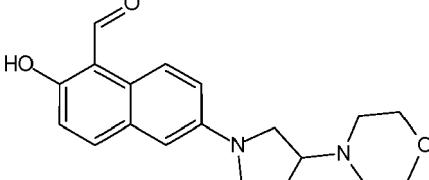
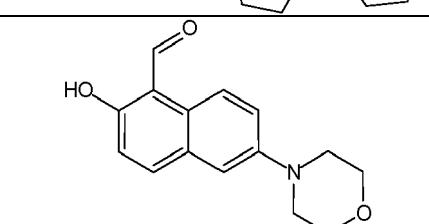
35 LC/MS ESI: M+H = 271.0, Rt: 2,70 min; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,72 (sa, 1H), 11,03 (sa, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84-3,97 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,17 (d, J = 9,3 Hz, 4H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

No.		PM	M+H	Rt
1-1		270,3	271	2,70

No.		PM	M+H	Rt
1-2		284,4	285	2,64
1-3		241,3	242	4,05
1-4		333,4	334	2,97
1-5		340,4	341	2,69
1-6		298,3	299	3,23
1-7		312,4	313	2,75
1-8		298,4	299	2,64

No.		PM	M+H	Rt
1-9		353,5	354	2,43
1-10		270,3	271	2,63
1-11		257,3	258	3,60
1-12		353,5	354	2,55
1-13		340,4	341	2,72
1-14		298,4	299	2,65
1-15		339,4	340	2,01
1-16		284,4	285	2,64

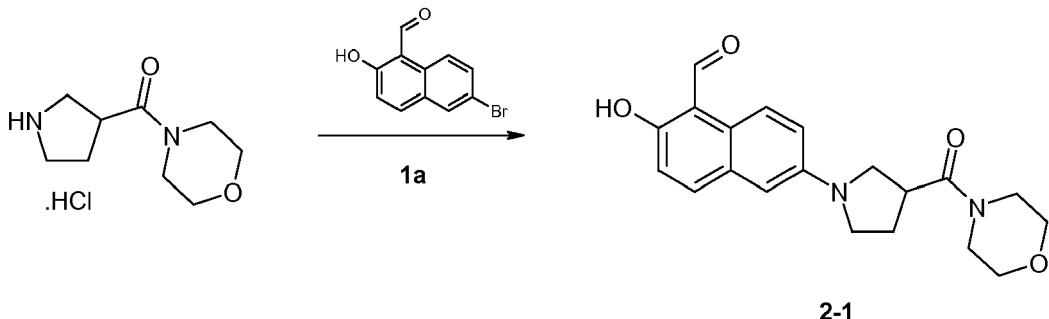
No.		PM	M+H	Rt
1-17		326,4	327	2,65
1-18		324,4	325	2,83
1-19		298,3	299	3,27
1-20		312,4	313	3,67
1-21		298,4	299	2,67
1-22		333,4	334	2,92
1-23		241,3	242	4,24
1-24		326,4	327	2,66
1-25		257,3	258	3,20

No.		PM	M+H	Rt
1-26		283,1	284	

EJEMPLO 2 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-6-[3-(morpholin-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-naftalen-1-carbaldehido 2-1

5



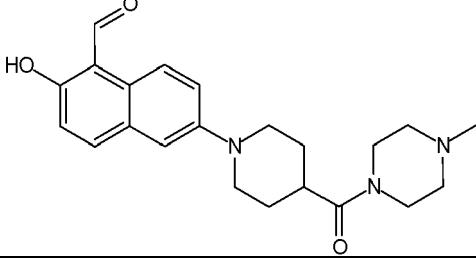
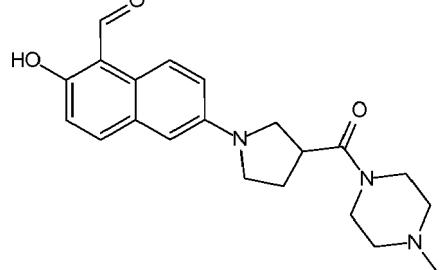
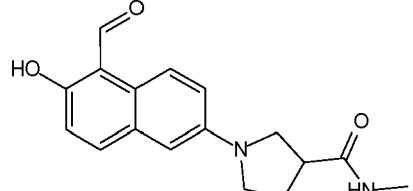
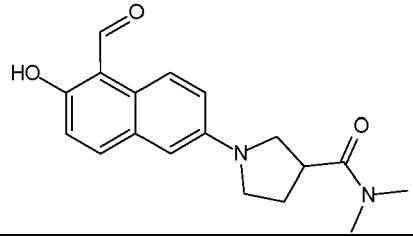
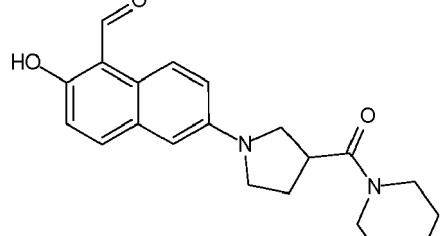
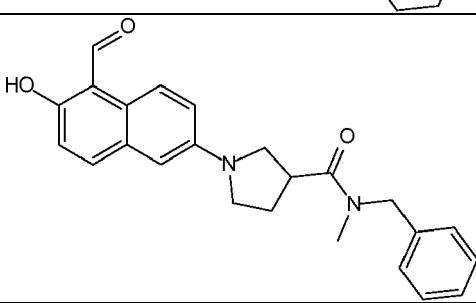
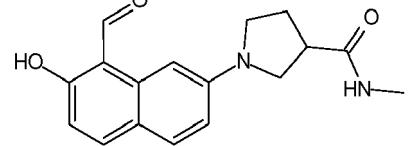
Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (150 mg, 0,6 mmol), morfolin-4-il-pirrolidin-3-il-metanona (158 mg, 0,72 mmol), *terc*-butóxido de sodio (207 mg, 2,16 mmol), *tris*-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (38 mg, 41 µmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (25 mg, 84 µmol) en 18 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión de color marrón claro resultante hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 30 ml de cloroformo y 30 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 30 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó mediante cromatografía con cloroformo como eluyente. El producto en bruto obtenido se trituró con dietil éter para proporcionar **2-1** (108 mg, 31 mmol, 51 %).

LC/MS ESI: M+H = 355, Rt: 3,43 min; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,80 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,58-3,78 (m, 10H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 1H).

20

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

No.		PM	M+H	Rt
2-1		354,4	355	3,43
2-2		368,4	369	2,91

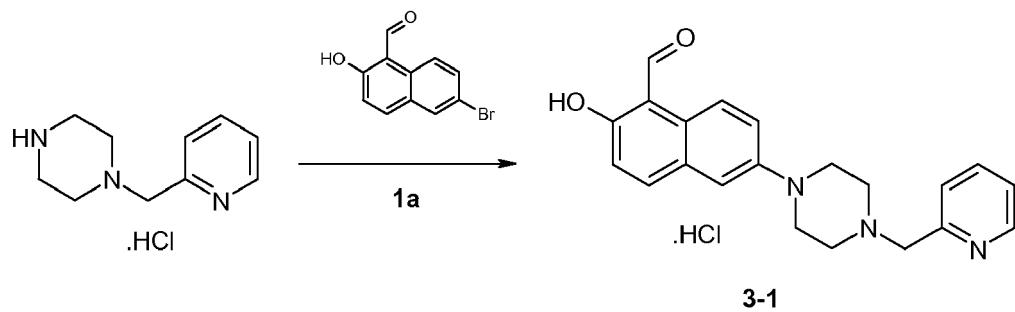
No.		PM	M+H	Rt
2-3		381,5	382	2,41
2-4		367,4	368	2,81
2-5		298,3	299	3,21
2-6		312,4	313	3,45
2-7		352,4	353	3,92
2-8		388,5	389	4,09
2-9		298,3	299	2,28

No.		PM	M+H	Rt
2-10		312,4	313	3,55
2-11		352,4	353	3,96
2-12		388,5	389	4,14
2-13		354,4	355	3,48
2-14		367,4	368	2,74

EJEMPLO 3 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-naftalen-1-carbaldehído 3-1

5

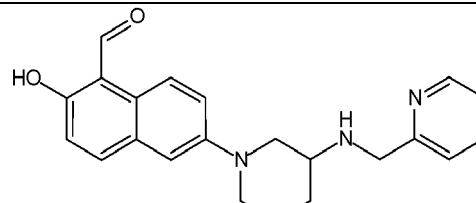
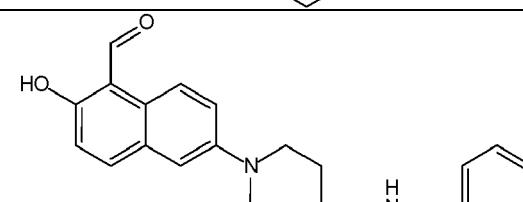
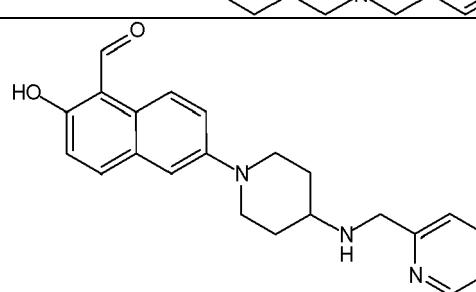
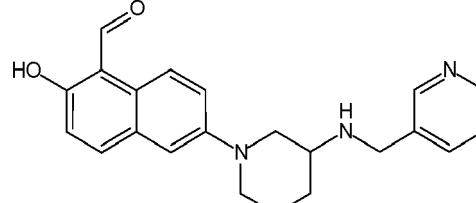
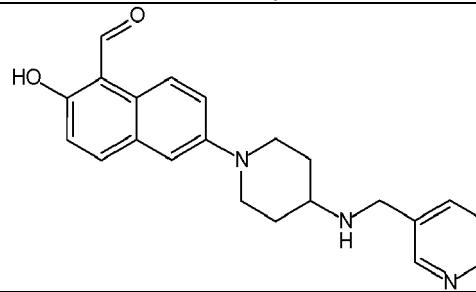
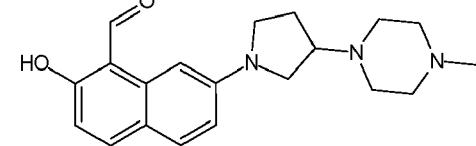
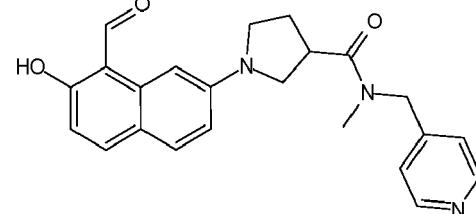


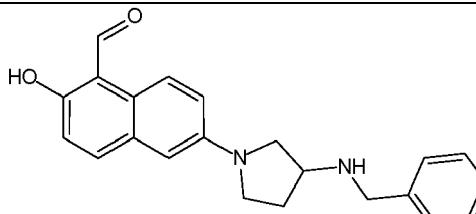
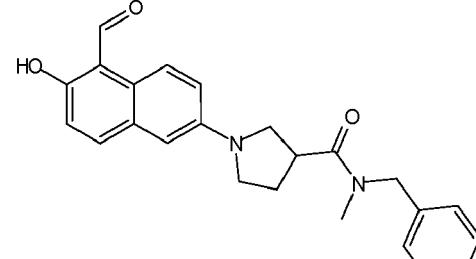
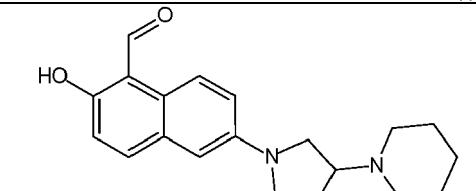
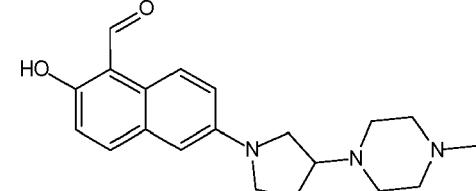
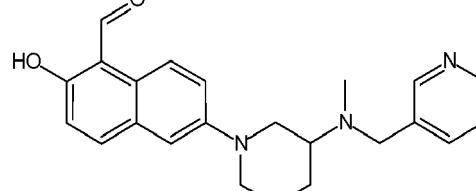
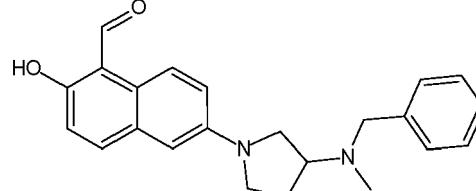
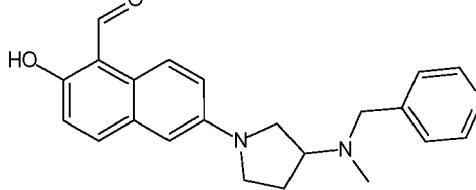
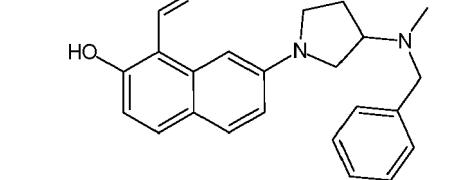
Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (83 mg, 0,32 mmol), clorhidrato de 1-piridin-2-ilmetil-piperazina (84 mg, 0,39 mmol), *terc*-butóxido de sodio (138 mg, 1,44 mmol), *tris*-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20 mg, 22 µmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (25 mg, 47 µmol) en 8 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión de color marrón claro resultante hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 15 ml de cloroformo y 15 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 15 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó mediante cromatografía con cloroformo/metanol (98/2) como eluyente. Se suspendió el producto en bruto obtenido en 5 ml de HCl en dioxano, se filtró y se lavó con dietil éter para proporcionar **3-1** (26 mg, 0,7 mmol, 21 %).

LC/MS ESI: M+H = 348, Rt: 2,75 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,64 (sa, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,58 (sa, 4H), 3,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H).

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

Nº.		PM	M+H	Rt
3-1		347,4	348	2,76
3-2		374,5	375	3,01
3-3		360,5	361	3,07
3-4		360,5	361	3,16
3-5		346,4	345	2,99
3-6		375,5	376	2,70
3-7		347,4	348	2,65

No.		PM	M+H	Rt
3-8		361,4	362	2,99
3-9		375,5	376	2,45
3-10		361,4	362	2,69
3-11		361,4	362	2,85
3-12		361,4	362	2,60
3-13		339,4	338 (M-H)	2,74
3-14		389,5	390	2,97

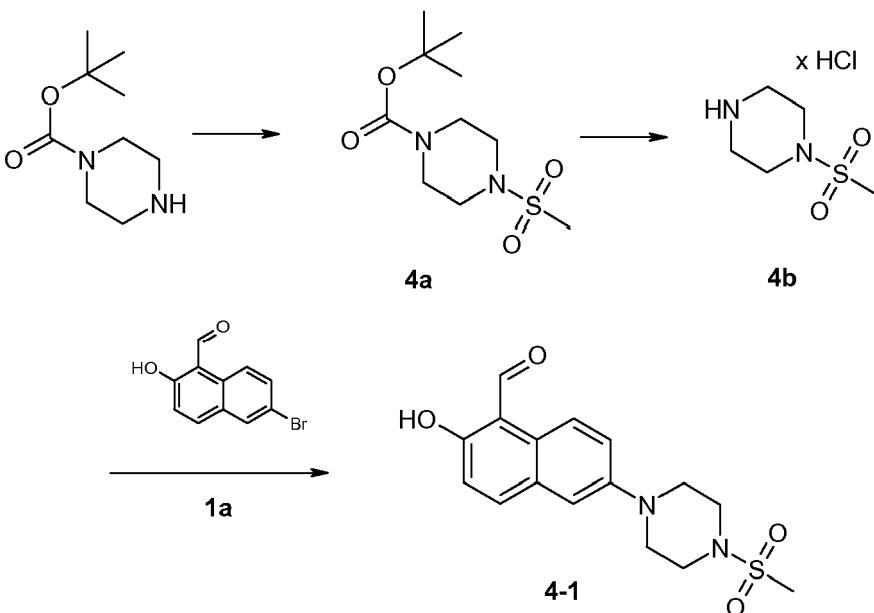
No.		PM	M+H	Rt
3-15		346,4	347	3,06
3-16		389,5	390	2,95
3-17		324,4	325	2,86
3-18		339,4	340	2,76
3-19		375,5	376	2,78
3-20		360,5	361	3,04
3-21		361,4	362	2,69
3-22		360,5	361	3,16

No.		PM	M+H	Rt
3-23		346,4	347	3,02
3-24		361,4	362	2,78

EJEMPLO 4 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-naftalen-1-carbaldehído 4-1

5



Éster terc-butílico del ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico 4a

10 Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (562 mg, 3,02 mmol) y trietilamina (915 mg, 9,06 mmol) en 30 ml de dicloroetano, se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (257 µl, 3,32 mmol), y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento durante 2 horas. A continuación, se extrajo la mezcla con solución saturada de cloruro sódico y ácido cítrico al 5 %. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar como un sólido blanco (644 mg, 2,44 mmol, 80 %).

15 *Clorhidrato de 1-metanosulfonil-piperazina 4b*

15 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico (640 mg, 2,42 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y se añadió acetato de etilo que contenía HCl a la solución a 0 °C y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de 3 horas agitando, se filtró la suspensión y se lavó con dietil éter para obtener **4b** (420 mg, 2,1 mmol, 86 %).

20 *2-Hidroxi-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-naftalen-1-carbaldehído 4-1*

25 Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (150 mg, 0,6 mmol), clorhidrato de 1-metanosulfonil-piperazina **4b** (132 mg, 0,66 mmol), *terc*-butóxido de sodio (190 mg, 1,98 mmol), *tris*-(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (38 mg, 41 µmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (27 mg, 90 µmol) en 18 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión resultante hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 30 ml de diclorometano y 30 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó mediante cromatografía con cloroformo como eluyente. El producto en bruto obtenido se trituró con dietil éter para proporcionar **4-1** como un sólido de color amarillo oscuro (78 mg, 0,23 mmol, 39 %).

LC/MS ESI: M+H = 335, Rt: 3,42 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,68 (sa, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,31 (sa, 8H), 2,94 (s, 3H).

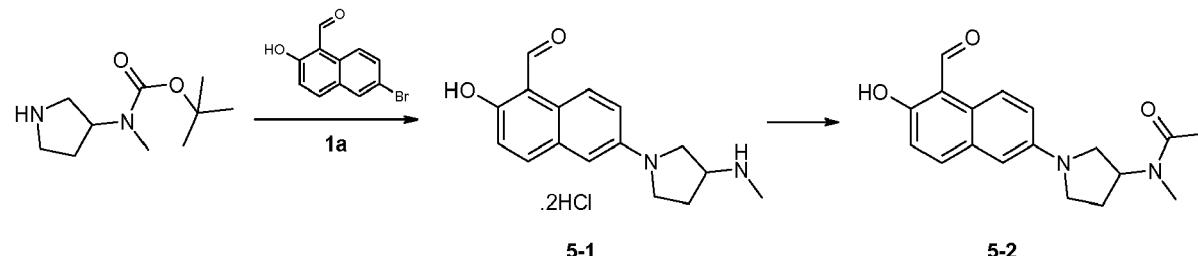
5

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

No.º		PM	M+H	Rt
4-1		334,4	335	3,42
4-2		362,4	363	2,76
4-3		348,4	349	3,05
4-4		348,4	349	3,35
4-5		362,4	363	3,62

EJEMPLO 5 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de N-[1-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida 5-2



Diclorhidrato de 2-hidroxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-naftalen-1-carbaldehido 5-1

Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (150 mg, 0,6 mmol), éster *terc*-butílico del ácido metilpirrolidin-3-il-carbámico (144 mg, 0,72 mmol), *terc*-butóxido de sodio (253 mg, 2,64 mmol), *tris*-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (38 mg, 42 µmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (25 mg, 90 µmol) en 16 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión de color marrón claro resultante hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 20 ml de cloroformo y 20 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 20 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó mediante cromatografía con cloroformo como eluyente. El producto intermedio en bruto obtenido se trituró con dietil éter. Se disolvió el sólido resultante en acetato de etilo que contenía HCl (10 ml) a 0 °C y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de 2 horas, se filtró la suspensión resultante y se lavó con dietil éter para obtener 5-1 (78 mg, 0,23 mmol, 99 %).

LC/MS ESI: M+H = 271, Rt: 2.67 min; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) sal δ ppm 11.67 (sa, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.37 (sa, 2H), 8.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 1H), 2.62 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.32-2.45 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H).

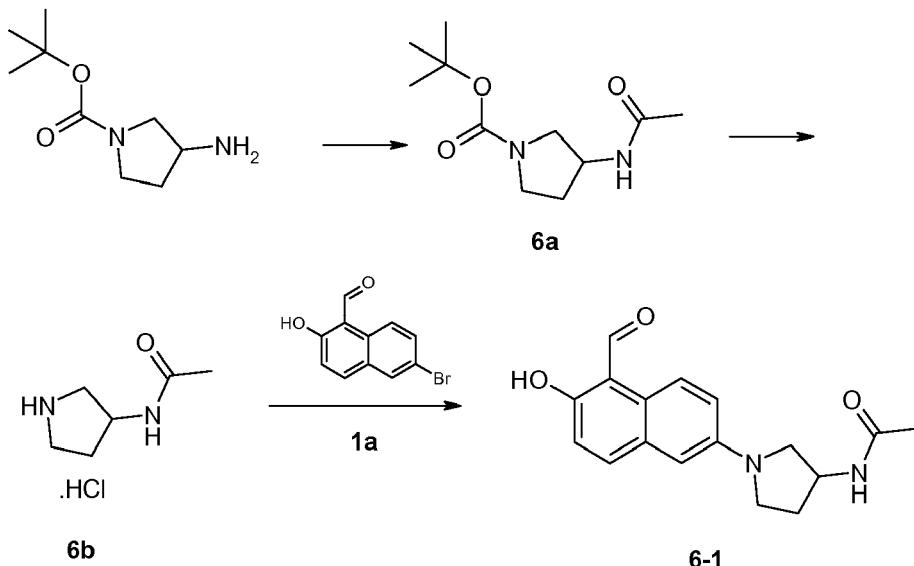
N-[1-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida 5-2

Se disolvió diclorhidrato de 2-hidroxi-6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-naftalen-1-carbaldehído **5-1** (60 mg, 018 mmol) en 3 ml de diclorometano abs. y se añadió anhídrido acético (54 mg, 53 mmol). Después de 30 min agitando a temperatura ambiente, se añadió 1 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación, y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se trituró con dietil éter. Se filtró la suspensión resultante y se secó para proporcionar **5-2** (40 mg, 13 mmol, 73 %).

LC/MS ESI: M+H = 313, Rt: 3,46 min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃) rotámeros A y B en una proporción de 70:30 δ ppm 12,81 (s, 1H, A+B), 10,75 (s, 1H, A+B), 8,17-8,27 (m, 1H, A+B), 7,76-7,87 (m, 1H, A+B), 6,97-7,13 (m, 2H, A+B), 6,78 (sa, 1H, A+B), 5,37-5,55 (m, 0,7H, A), 4,57-4,79 (m, 0,3H, B), 3,50-3,68 (m, 2H, A+B), 3,24-3,46 (m, 2H, A+B), 2,98 (s, 2,1H, A), 2,92 (s, 0,9H, B), 2,24-2,37 (m, 0,7H, A), 2,23 (s, 0,9H, B), 2,14 (s, 2,1H, A), 2,04-2,13 (m, 0,7H, A).

EJEMPLO 6 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de N-[1-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-3-il]-acetamida (IRE-1508) 6-1



5 *Éster terc-butílico del ácido 3-acetilamino-pirrolidin-1-carboxílico 6a*

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (2,0 g, 10,75 mmol) en 20 ml de dicloroetano y se añadieron anhídrido acético (1,15 g, 11,29 mmol) y trietilamina (1,14 g, 11,29). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla y se empujó el residuo a través de un tapón de sílice con cloroformo como eluyente para proporcionar 6a (2,2 g, 9,65 mmol, 90%).

10 *Clorhidrato de N-pirrolidin-3-il-acetamida 6b*

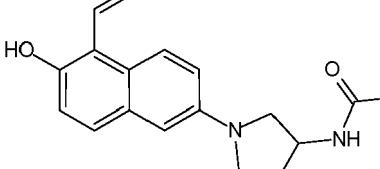
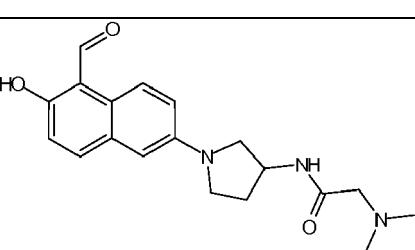
15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-acetilamino-pirrolidin-1-carboxílico 6a (2,2 g, 9,65 mmol) en acetato de etilo que contenía HCl (20 ml) a 0 °C y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Tras 2 horas de agitación, se evaporó la suspensión (higroscópica si se filtró). Se evaporaron el etanol y, a continuación, el dietil éter del material en bruto oleoso para retirar el HCl y proporcionar 6b (1,15 g, 7,02 mmol, 73 %) como un aceite marrón.

20 *N-[1-(5-Formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-3-il]-acetamida 6-1*

25 Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído 1a (151 mg, 0,6 mmol), clorhidrato de N-pirrolidin-3-il-acetamida 6b (115 mg, 0,90 mmol), terc-butóxido de sodio (280 mg, 3,0 mmol), *tris*-(dibencilmidenacetona)dipaladio(0) (38 mg, 42 µmol), (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (27 mg, 90 µmol) en 12 ml de dioxano seco. Se calentó la suspensión de color marrón claro resultante hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre 20 ml de cloroformo y 20 ml de agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a neutro con ácido acético, a continuación, se separó y se extrajo con otra porción de 20 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido resultante se purificó eluyendo con cloroformo/metanol 98:2. El producto en bruto obtenido se trituró con dietil éter para proporcionar 6-1 (34 mg, 0,11 mmol, 19 %).

30 LC/MS ESI: M+H = 299, Rt: 3,22 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,56 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,14 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,82 (s, 3H).

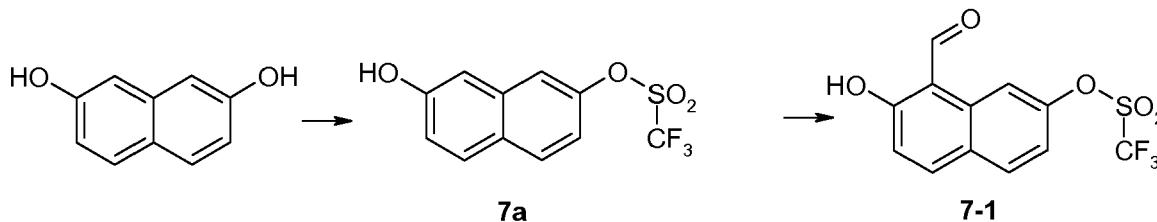
35 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

N. ^o		PM	M+H	Rt
6-1	 Ch	189,34	299	3,22
6-2	 C	396,5	397	2,73

EJEMPLO 7 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de éster 8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 7-1

5



Éster 7-hidroxi-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 7a

Se añadió piridina (2,85 ml, 2,8 g, 35 mmol, secada sobre KOH) a una suspensión de 2,7-dihidroxinaftaleno (0,8 g, 5 mmol) en diclorometano (10 ml, destilado de CaH₂). Se enfrió la mezcla de reacción en agua con hielo, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1 ml, 1,64 g, 6 mmol) por debajo de 5 °C y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N (12 ml); La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto oleoso se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 2:1. De esta manera, se obtuvo 7-trifluorometanosulfoniloxi-2-naftol **7a** (0,70 g, rendimiento: 48 %) como un aceite espeso que solidificó tras dejarlo reposar.

LC/MS ESI: M-H = 291, Rt: 3,83 min.

Este producto intermedio se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de éster 8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 7-1

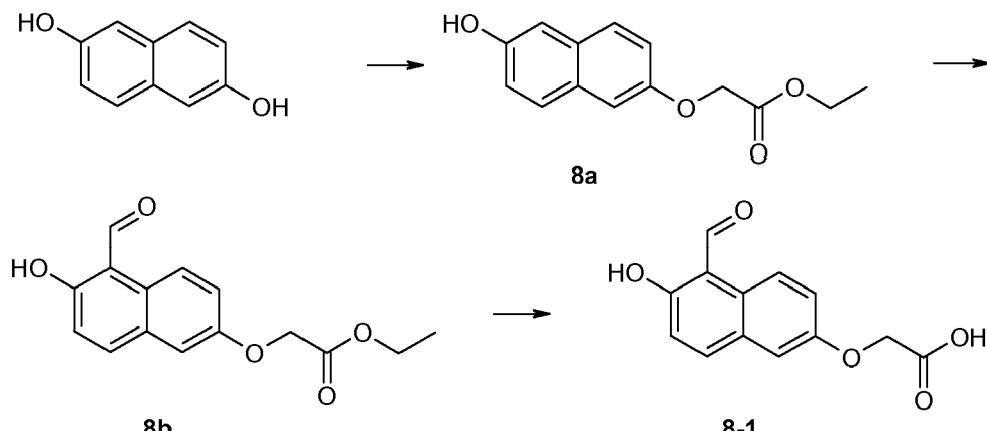
A una solución de 7-trifluorometanosulfoniloxi-2-naftol **7a** (0,40 g, 1,37 mmol) en diclorometano (10 ml, destilado de CaH₂) agitada en un baño de agua con hielo, se le añadieron tetracloruro de titanio (0,30 ml, 0,52 g, 2,74 mmol) y, a continuación, diclorometil metil éter (0,37 ml, 0,47 g, 4,1 mmol) por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó en el baño de enfriamiento durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml); se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sódico (5 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/dietil éter 4:1. De esta manera, se obtuvo **7-1** (0,26 g, rendimiento: 59 %) como un semisólido. La trituración de una muestra con diisopropil éter produjo un polvo blanco.

LC/MS ESI: M+H = 319, Rt: 4,09 min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,22 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 8 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de ácido (5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético 8-1

5



Éster etílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético 8a

A una solución de 2,6-dihydroxinaftaleno (3 g, 18,75 mmol) en dimetilformamida (90 ml), se le añadió NaH (822 mg, ~60 % de dispersión de aceite). Después de 1 hora de agitación, se añadió éster etílico del ácido bromoacético (2,29 ml, 20,62 mmol). Se agitó la suspensión durante otras 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, a continuación, se suspendió en agua (200 ml) y acidificó con ácido clorhídrico al 10 %, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo para proporcionar **8a** como un sólido (1,54 g, 6,26 mmol, 33 %).

LC/MS ESI: M+H = 247, Rt: 3,28 min.

Este producto intermedio se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 *Éster etílico del ácido (5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético 8b*

Se añadió éster etílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético **8a** (2,11 g, 8,58 mmol) en diclorometano (45 ml, destilado de CaH₂) a una solución con agitación de tetracloruro de titanio (1,55 ml, 14,3 mmol) y diclorometil metil éter (2,3 ml, 25,7 mmol) en diclorometano (35 ml, destilado de CaH₂) a 0 °C, y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento durante 1 h, a continuación, a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N (80 ml); se separó la fase orgánica y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 80 ml), a continuación, con 100 ml de sal de disodio de EDTA acuosa. Se lavó la fase orgánica con 50 ml de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo para proporcionar **8b** como un sólido de color rojizo (355 mg, 1,29 mmol, 15 %).

LC/MS (ESI): M+H = 275, Rt: 3,66 min.

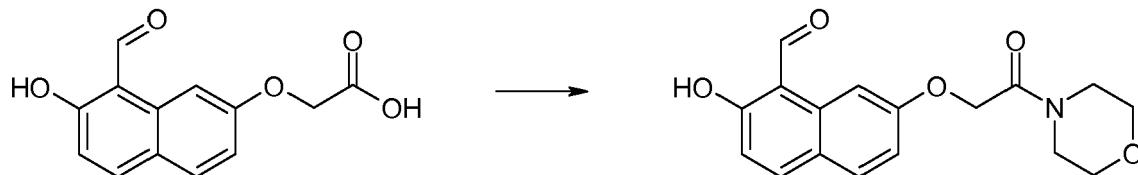
Ácido (5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético 8-1

35 Se disolvió éster etílico del ácido (5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético **8b** (340 mg, 1,24 mmol) en 40 ml de mezcla 1:1 de dioxano-hidróxido de sodio acuoso al 10 % y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de diclorometano a la mezcla de reacción, se separó la fase acuosa y se lavó con 50 ml de diclorometano, se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se filtró el precipitado y se lavó con agua para proporcionar **8-1** como un sólido rosa (270 mg, 1,09 mmol, 88 %).

40 LC/MS ESI: M-H = 245, Rt: 2,99 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,69 (sa, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

EJEMPLO 9 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-7-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxy)-naftalen-1-carbaldehído 9-1



5

9-1

Se disolvieron ácido 8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-iloxy-acético (123 mg, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (149 mg, 1,1 mmol), morfolina (95 µl, 1,1 mmol), trietilamina (350 µl, 2,5 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (210 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se vertieron al residuo 30 ml bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo, a continuación, se trituró finalmente con dietil éter produciendo **9-1** como un polvo amarillo (65 mg, 0,206 mmol, 41 %).

LC/MS ESI: M+H = 316, Rt: 3,11 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,90 (sa, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,69 (sa, 2H), 3,60 (sa, 2H), 3,54 (sa, 2H), 3,47 (sa, 2H).

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

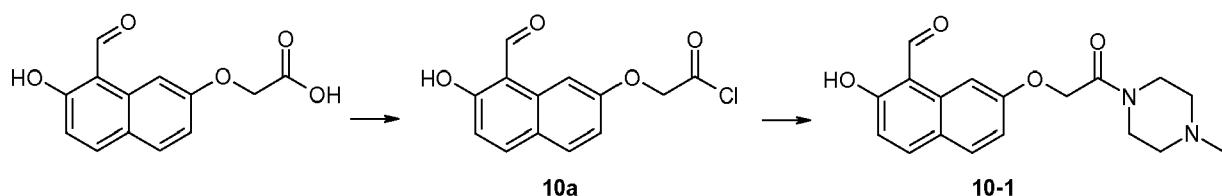
20

N.º	Chemical structure	PM	M+H	Rt
9-1		315,3	316	3,11
9-2		342,4	343	2,52
9-3		358,4	359	2,50
9-4		316,4	317	2,49
9-5		328,3	329	2,99
Che				

N. ^o		PM	M+H	Rt
9-6	 Chem	315,3	316	3,07

EJEMPLO 10 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-naftalen-1-carbaldehído 10-1



Cloruro de (8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acetilo **10a**

Se añadió cloruro de tionilo (20 ml) al ácido 8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acético (200 mg, 0,81 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

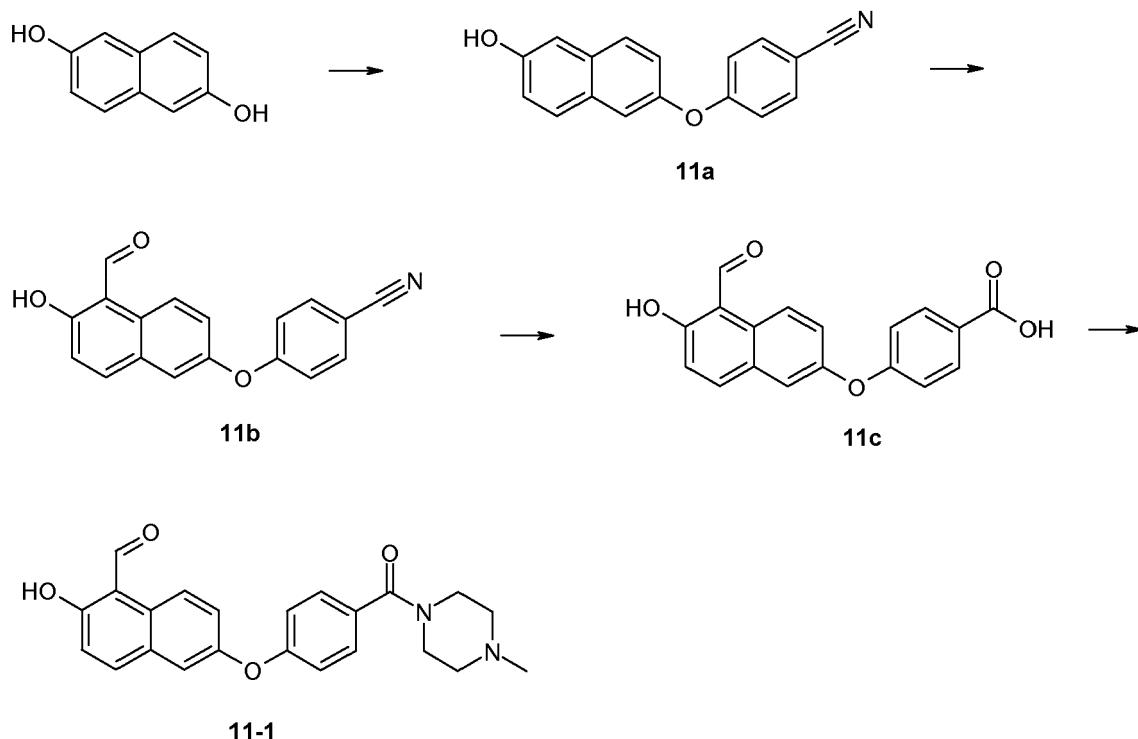
2-Hidroxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-naftalen-1-carbaldehido 10-1

A una solución de N-metilpiperazina (123 μ L, 0,89 mmol) y trietilamina (340 μ L, 2,44 mmol) en 15 mL de dicloroetano a 0 °C, se le añadió cloruro de 8-formil-7-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-acetilo **10a** y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. A continuación, se extrajo la mezcla con agua (25 mL) y se lavó la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 40:1. El producto obtenido se trituró con dietil éter y se filtró para dar **10-1** (20 mg, 60,9 μ mol, 8 %).

LC/MS ESi: M+H = 329, Rt: 2,49 min; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,92 (sa, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,44-3,56 (m, 4H), 2,43 (sa, 2H), 2,33 (sa, 2H), 2,23 (s, 3H).

EJEMPLO 11

Síntesis de 2-hidroxi-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxil]-naftalen-1-carbaldehído 11-1



4-(6-Hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzonitrilo **11a**

Se disolvieron naftalen-2,6-diol (2,28 g, 14,25 mmol), 4-fluoro-benzenonitrilo (1,72 g, 14,25 mmol) y K_2CO_3 (1,96 g, 14,25 mmol) en 60 ml de DMF y se calentó la mezcla hasta 150 °C durante 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y díclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 20:1 para proporcionar **11a** (610 mg, 2,34 mmol, 16 %).

4-(5-Formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzonitrilo 11b

15 Se añadió 4-(6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzonitrilo **11a** (550 mg, 2,03 mmol) en diclorometano (10 ml, destilado de CaH₂) a una solución con agitación de tetracloruro de titanio (0,67 ml, 3,39 mmol) y diclorometil metil éter (0,62 ml, 6,09 mmol) en diclorometano (10 ml, destilado de CaH₂) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación, a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml); se separó la fase orgánica y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con 10 ml de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar **11b** (190 mg, 0,66 mmol, 32 %).

20

LC/MS ESI: M-H = 288, Rt: 4,05 min; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,80 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H).

Ácido 4-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzoico 11c

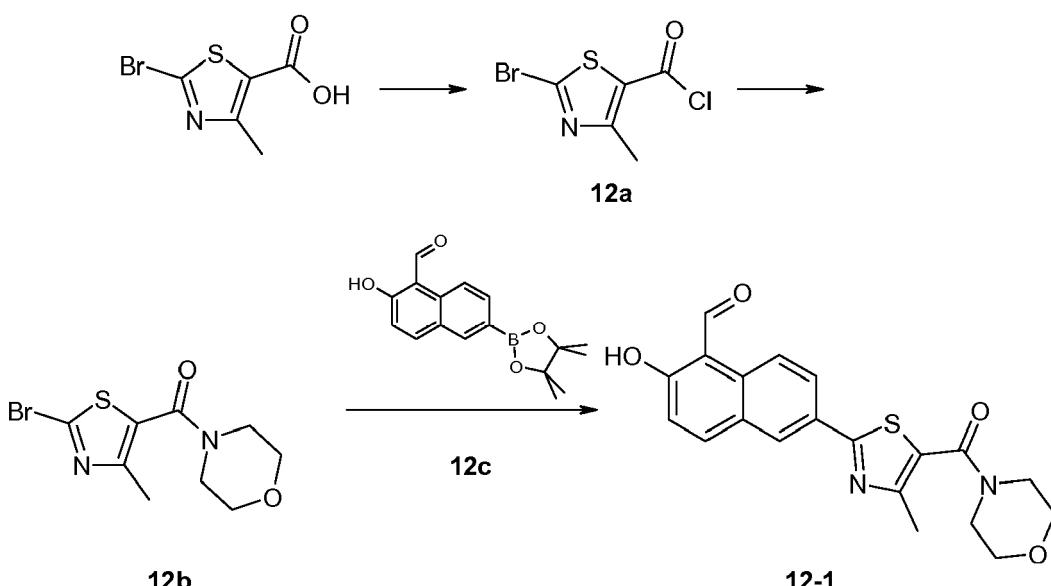
30 Se disolvió 4-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzonitrilo **11b** (170 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de 20 ml de metanol y 20 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10 %. Se calentó la reacción hasta 80°C durante 12 horas. Se acidificó la mezcla de reacción enfriada con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se filtró el precipitado resultante, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 20:1, para proporcionar **11-1** (60 mg, 0,19 mmol, 32 %).

35 LC/MS ESI: M-H = 307, Rt: 3,69 min; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 10,79 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H).

2-Hidroxi-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxij-naftalen-1-carbaldehido 11-1

Se disolvieron ácido 4-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-iloxi)-benzoico **11c** (40 mg, 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (38 mg, 0,29 mmol), N-metil-piperazina (32 µl, 0,39 mmol), trietilamina (90 µl, 0,65 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (55 mg, 0,29 mmol) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se vertieron al residuo 10 ml de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto **11-1** se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo, a continuación, se aisló finalmente como una sal de HCl tras el tratamiento con acetato de etilo que contenía HCl (29 mg, 0,07 mmol, 54 %).

LC/MS ESI: M+H= 391, Rt: 2,89 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 11,81 (s, 1H), 10,90 (a., s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,20 (a, 2H) 3,40 (a, 4H) 3,05 (a, 2H) 2,77 (s, 3H).

EJEMPLO 12 (no según el alcance de la invención)**Síntesis de 2-hidroxi-6-[4-metil-5-(morpholin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-naftalen-1-carbaldehido 12-1****Cloruro de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonilo 12a**

Se disolvió ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,13 mmol) en 5 ml de cloruro de tionilo. Después de someter a refljo durante 1 hora, se evaporó la mezcla, se disolvió en 10 ml de tolueno y se evaporó de nuevo para proporcionar cloruro de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonilo **12a**. (228 mg, 0,91 mmol, 84 %).

(2-Bromo-4-metil-tiazol-5-il)-morpholin-4-il-metanona 12b

A una mezcla con agitación de morfolina (87 mg, 1,0 mmol) y diisopropil-etil-amina (184 mg, 1,43 mmol) en 7 ml de dicloroetano absoluto a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonilo **12a** (228 mg, 0,95 mmol) en 7 ml de dicloroetano absoluto. La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con 15 ml de bicarbonato de sodio saturado; se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar (2-bromo-4-metil-tiazol-5-il)-morpholin-4-il-metanona **12b** como un aceite amarillo (226 mg, 78 mmol, 82 %).

2-Hidroxi-6-[4-metil-5-(morpholin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-naftalen-1-carbaldehido 12-1

Se disolvieron (2-bromo-4-metil-tiazol-5-il)-morpholin-4-il-metanona **12b** (226 mg, 0,78 mmol), 2-hidroxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carbaldehido (**12c**, Patente WO2008154484) (231 mg, 0,78 mmol), carbonato de sodio (660 mg, 6,24 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (27 mg, 0,023 mmol) en una mezcla de 18 ml de DMF y 18 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre cloroformo y agua. Se acidificó la fase acuosa con ácido acético hasta pH 6. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con cloroformo como eluyente. El producto en bruto se trituró

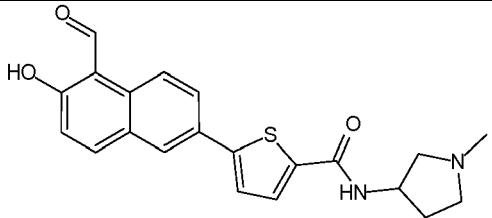
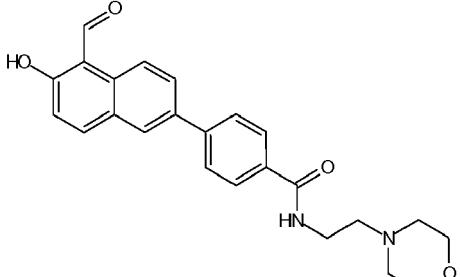
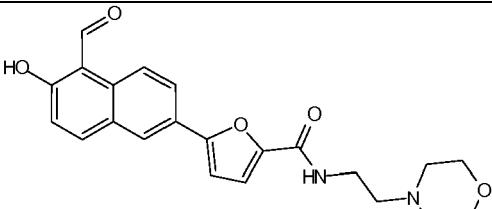
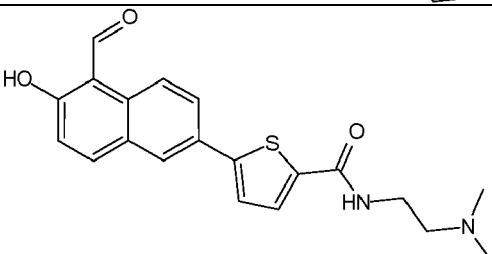
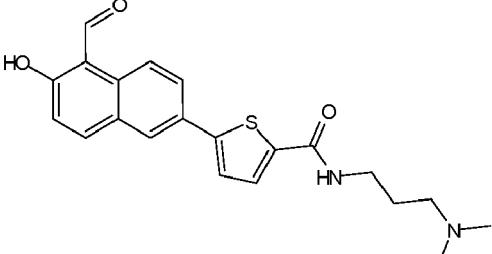
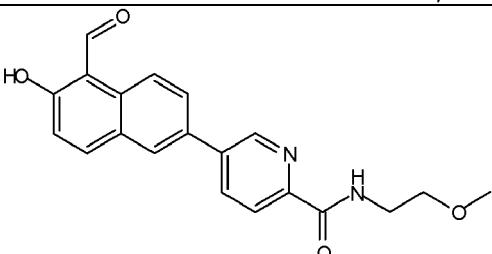
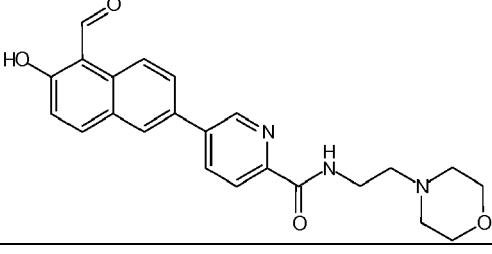
con dietil éter, se filtró y se secó al aire, proporcionando **12-1** (116 mg, 0,31 mmol, 39 %).

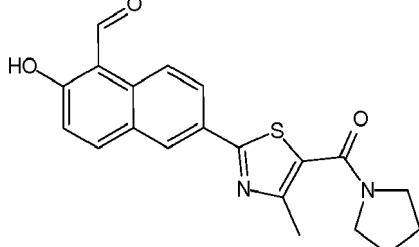
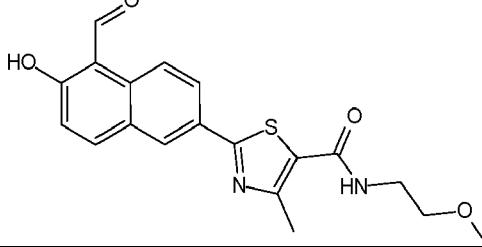
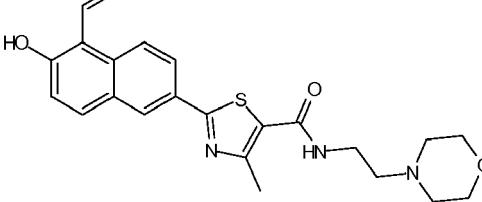
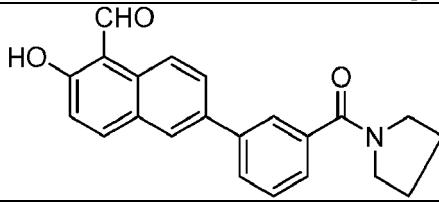
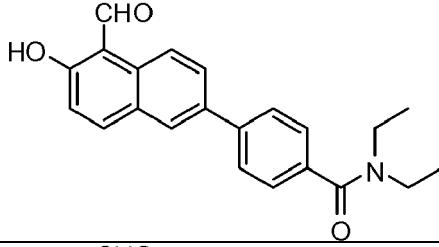
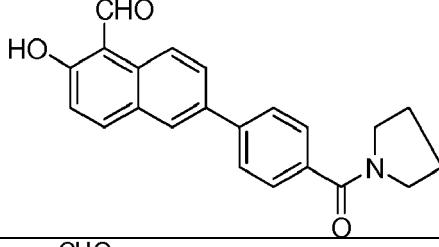
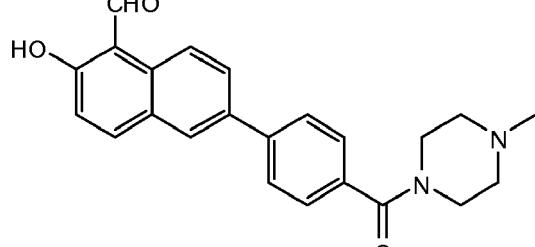
LC/MS ESI: M+H = 383, Rt: 3,47 min; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,21 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,73-3,78 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 2,55 (s, 3H).

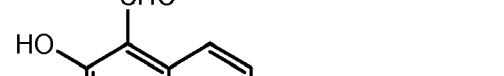
5

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

No.		PM	M+H
12-1		382,4	383
12-2		381,5	382
12-3		381,5	382
12-4		395,5	396
12-5		365,4	366

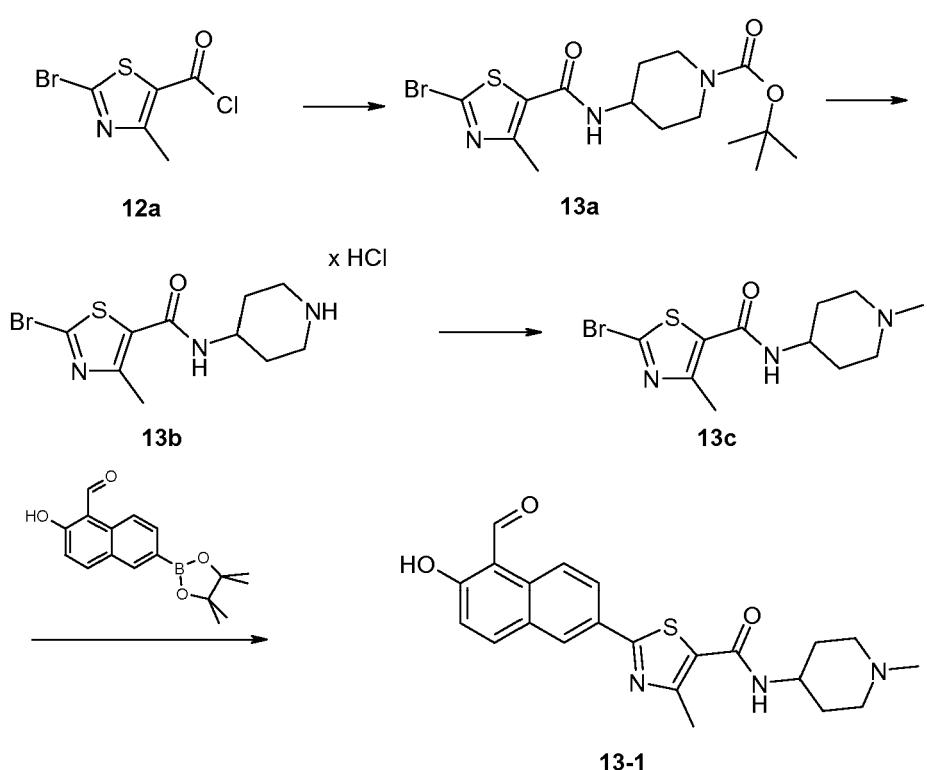
No.		PM	M+H
12-6		380,5	381
12-7		404,5	405
12-8		394,4	395
12-9		368,5	369
12-10		382,5	3,83
12-11		350,4	351
12-12		405,5	406

No.		PM	M+H
12-13		366,4	367
12-14		370,4	371
12-15		425,5	426
12-16		345,2	346
12-17		347,1	348
12-18		345,2	346
12-19		374,1	375

No.		PM	M+H
12-20		346,1	347

EJEMPLO 13 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico 13-11



Éster terc-butílico del ácido 4-[(2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-piperazin-1-carboxílico 13a

A una mezcla con agitación de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (801 mg, 4,0 mmol) y diisopropil-etyl-amina (517 mg, 4,0 mmol) en 40 ml de diclorometano absoluto a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonilo **12a** (960 mg, 4,0 mmol) en 10 ml de dicloroetano absoluto. La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con 50 ml de bicarbonato de sodio saturado; se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar **13a** (1,1 g, 2,72 mmol, 68 %).

15 Clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico 13b

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 4-[(2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico **13a** (660 mg, 1,63 mmol) en HCl aproximadamente 4M en acetato de etilo (20 ml) a °C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas de agitación, se evaporó la suspensión y se filtró con dietil éter para obtener **13b** (276 mg, 0,81 mmol, 50 %).

(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico **13c**

A una solución de clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico **13b** (457 mg,

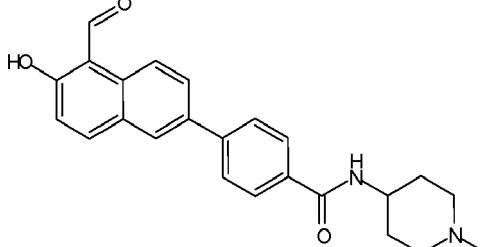
1,34 mmol) en metanol (5 ml), se le añadieron bicarbonato de sodio (124 mg, 1,48 mmol), formaldehído acuoso al 37 % (1,091 g, 13,5 mmol) y NaBH₃CN (101 mg, 1,6 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente, a continuación, se evaporó. Se suspendió el residuo en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con cloroformo:metanol como eluyente, para proporcionar **13c** como un sólido (250 mg, 0,78 mmol, 58 %).

(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico 13-1

- 10 Se disolvieron 2-hidroxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carbaldehído (**12c**, 149 mg, 0,5 mmol), (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico **13c** (159 mg, 0,5 mmol), carbonato de sodio (318 mg, 3 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,015 mmol) en una mezcla de 5 ml de DMF y 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con cloroformo:metanol como eluyente. El producto en bruto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al aire, proporcionando **13-1** (45 mg, 0,11 mmol, 22 %).
- 15 LC/MS ESI: M+H = 410, Rt: 2,79 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 9,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H).
- 20 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

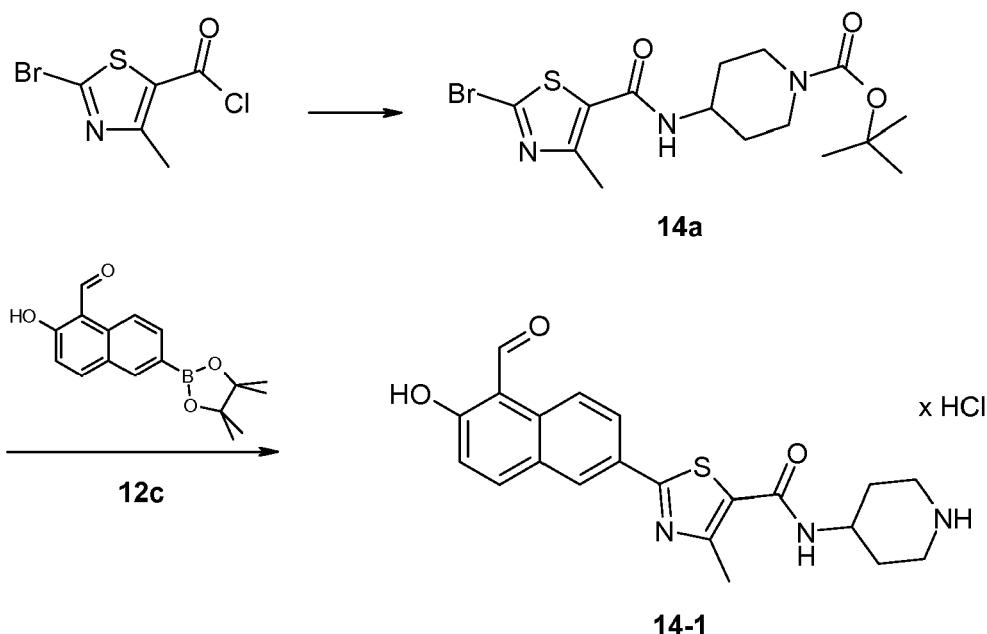
25

No.	Chemical Structure	PM	M+H	Rt
13-1		409,5	410	2,80
13-2		408,5	409	2,81
13-3		408,5	409	2,78
13-4		394,5	395	2,76

No.		PM	M+H	Rt
13-5		388,5	389	2,91

EJEMPLO 14 (no según el alcance de la presente invención)

5 *Síntesis de clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 2-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico 14-1*



Éster butílico del ácido 4-[(2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico 14a

10 A una mezcla con agitación de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (801 mg, 4,0 mmol) y diisopropil-etyl-amina (517 mg, 4,0 mmol) en 40 ml de diclorometano absoluto a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonilo (véase el ejemplo “Arev”/etapa A; 960 mg, 4,0 mmol) en 10 ml de dicloroetano absoluto. La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con 50 ml de bicarbonato de sodio saturado; se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 14a (1,1 g, 2,72 mmol, 68 %).

15 *Clorhidrato de piperidin-4-ilamida del ácido 2-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico 14-1*

Se disolvieron 2-hidroxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carbaldehído 12c (298 mg, 1 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-bromo-4-metil-tiazol-5-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico 14a (404 mg, 1 mmol), carbonato de sodio (636 mg, 6 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (34 mg, 0,03 mmol) en una mezcla de 9 ml de DMF y 9 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre cloroformo y solución saturada de cloruro sódico. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con cloroformo como eluyente. El producto en bruto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al aire. Se disolvió el sólido resultante en 5 ml de metanol, y se añadió acetato de etilo que contenía HCl (2 ml) a 0 °C y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Despues de 3 horas de agitación, se concentró la suspensión a presión reducida y se trituró con dietil éter para obtener 14-1 (163 mg, 0,38 mmol, 38 %).

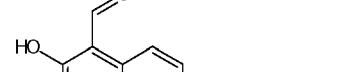
LC/MS ESI: M+H = 396, Rt: 2,80 min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,09 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,09 (d, *J* =

9,0 Hz, 1H), 8,86-9,06 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,96-4,10 (m, 1H), 3,29 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,91-3,07 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,72-1,87 (m, 2H).

- 5 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

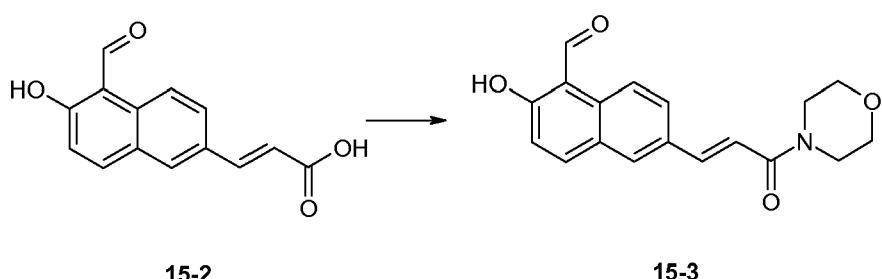
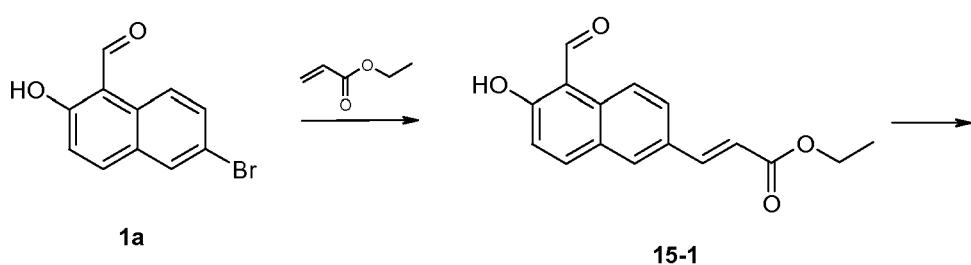
No.		PM	M+H	Rt
14-1		395,5	396	2,80
14-2		394,5	395	2,73
14-3		394,5	395	2,00
14-4		394,5	395	1,98
14-5		428,5	429	1,98
14-6		380,5	381	2,89

No.		PM	M+H	Rt
14-7		380,5	381	2,68
14-8		374,4	375,2	2,90
14-9		374,4	375	2,71
14-10		364,4	365	2,67
14-11		366,4	367	2,63
14-12		378,4	379	2,69

No.		PM	M+H	Rt
14-13	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1Cc3ccnc(C(=O)NCC4CCNCC4)c3)C(O)=C2</chem>	375,4	376	2,82

EJEMPLO 15

Síntesis de 2-hidroxi-6-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-naftalen-1-carbaldehído 15-3



Éster etílico del ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-acrílico 15-1

A una solución de 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (1 g, 4 mmol) en 4 ml de dimetilformamida, se le añadieron acrilato de etilo (521 µl, 4,8 mmol), trietilamina (780 µl, 5,6 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 100 °C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, a continuación, se suspendió el residuo en agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno para proporcionar **15-1** como un sólido amarillo (600 mg, 2,22 mmol, 55 %).

LC/MS ESI: M+H = 271, Rt: 3,18 min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,17 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-acrílico 15-2

Se disolvió éster etílico del ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-acrílico **15-1** (534 mg; 1,97 mmol) en una mezcla de 25 ml de dioxano y 20 ml de hidróxido de sodio 1 N y se calentó hasta 50°C durante 0,5 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con 30 ml de cloroformo y se enfrió la fase acuosa hasta 0 °C y se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua destilada para proporcionar **15-2** (418 mg, 1,55 mmol, 87 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,39 (sa, 1H), 12,04 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,10-8,22 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H).

2-Hidroxi-6-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propenil)-naftalen-1-carbaldehido 15-3

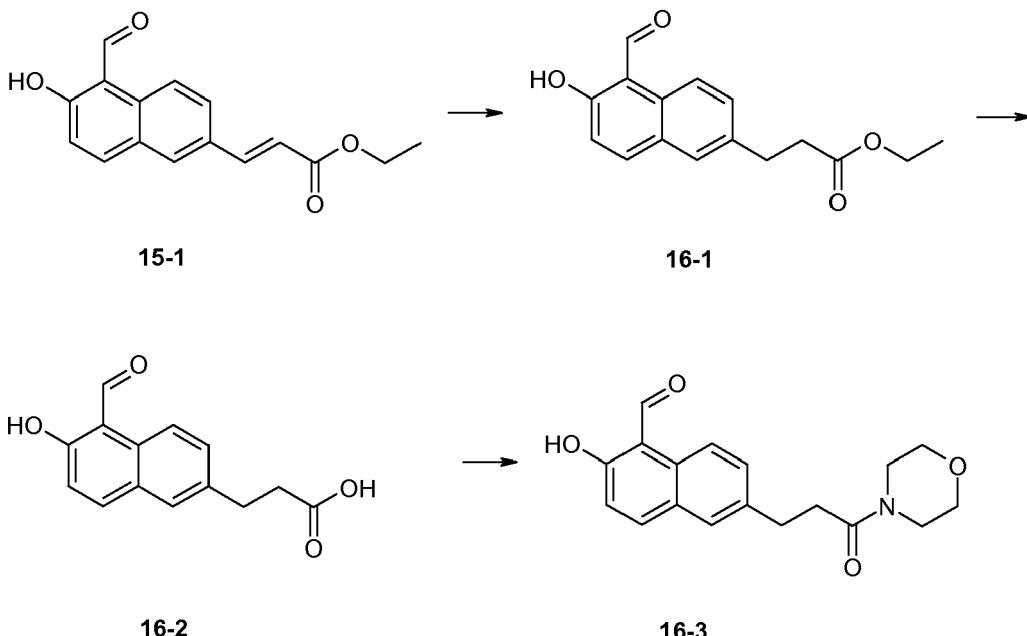
Se disolvieron ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-acrílico **15-2** (73 mg, 0,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0,66 mmol), morfolina (58 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (151 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de THF. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (127 mg, 0,66 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre 15 ml de cloroformo y 15 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la fase acuosa con una porción adicional de 15 ml de cloroformo; se trajeron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido se purificó mediante cromatografía sobre sílice, con cloroformo como eluyente para proporcionar **15-3** (50 mg, 0,16 mmol, 54 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,14 (sa, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,75 (sa, 8H).

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

No.		RMN
15-1		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,17 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
15-2		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,39 (sa, 1H), 12,04 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10-8,22 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H)
15-3		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,14 (sa, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,75 (sa, 8H).
15-4		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).
15-5		PM, 324,1, M+1 325

2-Hidroxi-6-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-naftalen-1-carbaldehido 16-3



- 5 Se disolvió éster etílico del ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-acrílico (**15-1**, 570 mg, 2,11 mmol) en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 50 mg de Pd/C (10 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas en atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado a presión reducida. El aceite de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98:2 de tolueno:metanol para proporcionar **16-1** como un sólido (212 mg, 0,78 mmol, 37 %).

10 LC/MS ESI: M+H = 273, Rt: 3,72 min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,06 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Se añadió éster etílico del ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-propiónico **16-1** (158 mg, 0,58 mmol) a 50 ml de una mezcla 1:1 de dioxano-hidróxido de sodio (10 %) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 50 ml de diclorometano, se separó la fase acuosa y se lavó con 50 ml de diclorometano. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 N, y se filtró el precipitado y se lavó tres veces con agua, a continuación, se secó bajo una lámpara de infrarrojos para proporcionar **16-2** como un sólido (94 mg, 0,39 mmol, 63 %).

20 LC/MS ESI: M+H = 245, Rt: 2,28 min; ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,14 (sa, 1H), 11,89 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

25 Se disolvieron ácido 3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-propiónico **16-2** (150 mg, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (109 mg, 0,8 mmol), morfolina (64 mg, 0,74 mmol), trietilamina (270 mg, 2,68 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (153 mg, 0,8 mmol) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la suspensión con cloroformo (2 x 30 ml), a continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con 30 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **16-3** (26 mg, 83 μmol , 14 %).

30 LC/MS ESI: M+H = 314, Rt: 2,92 min; ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,95 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,45-3,53 (m, 4H), 3,39-3,45 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

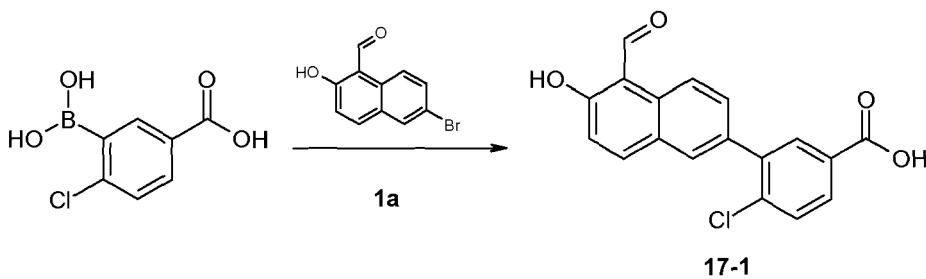
35 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

No.		PM	M+H	Rt
16-1		272,3	273	3,75
16-2		244,3	245	2,28
16-3		313,4	314	2,92
16-4		271,3	272	2,99

EJEMPLO 17 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de ácido 4-cloro-3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-benzoico 17-1

5



Ácido 4-cloro-3-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-benzoico 17-1

Se disolvieron 6-bromo-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído **1a** (1,5 g, 6,0 mmol), ácido 2-cloro-5-carboxifenilborónico (1,36 g, 6,6 mmol), carbonato de sodio (660 mg, 36 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de 100 ml de DMF y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en argón durante 6 horas.

La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 150 ml de hidróxido de sodio 1 N. Las fases acuosas combinadas se extrajeron tres veces con 50 ml de cloroformo. La fase acuosa se separó, se enfrió hasta 0 °C y se agitó vigorosamente, mientras se añadía gota a gota ácido clorhídrico 5 N. Se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con agua y dietil éter. Una porción de 100 mg del producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con cloroformo/metanol 95:5 para proporcionar **17-1** analíticamente puro (59 mg, 0,18 mmol, 44 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,38 (sa, 1H), 12,04 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

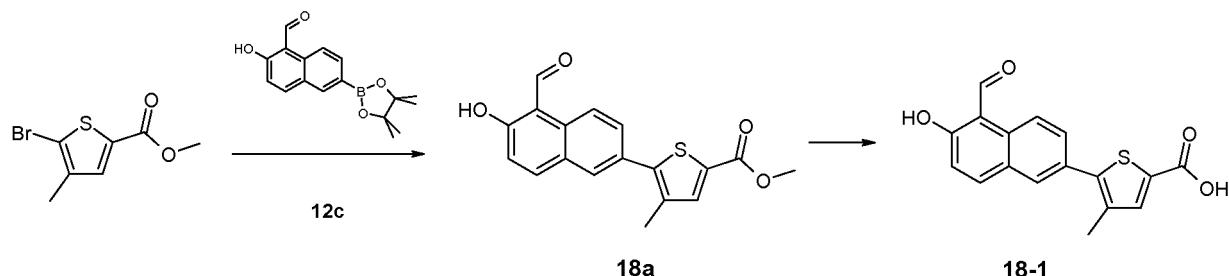
20 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

N.º		RMN
17-1		^1H -RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,38 (sa, 1H), 12,04 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H).
17-2		^1H -RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,34 (sa, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,20-9,31 (m, 4H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H).
17-3		^1H -RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,43 (sa, 1H), 12,01 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 18 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de ácido 5-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiofen-2-carboxílico 18-1

5



Éster metílico del ácido 5-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiofen-2-carboxílico 18a

Se disolvieron 2-hidroxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carbaldehído 12c (1,20 g, 4,0 mmol), éster metílico del ácido 5-bromo-4-metil-tiofen-2-carboxílico (1,03 g, 4,40 mmol), carbonato de sodio (2,54 g, 24,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (138 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de 100 ml de DMF y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C en argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre cloroformo y agua, mientras se acidificaba la fase acuosa con ácido acético hasta pH 6. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto obtenido 18a (900 mg, 2,76 mmol, 96 %) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

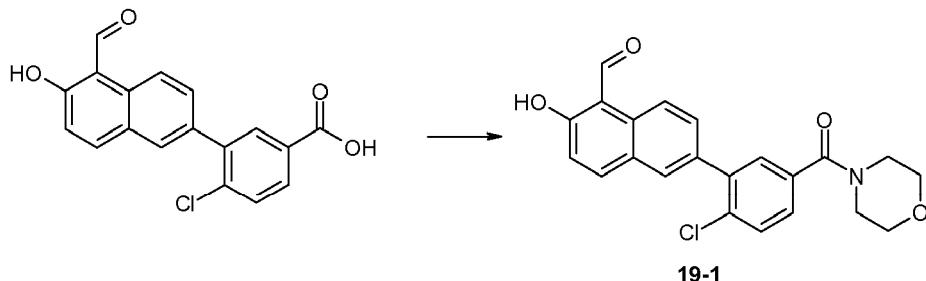
Ácido 5-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiofen-2-carboxílico 18-1

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-4-metil-tiofen-2-carboxílico 18a (835 mg; 2,56 mmol) en una mezcla de 30 ml de dioxano y 30 ml de hidróxido de sodio 1 N y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió carbón vegetal a la mezcla y se agitó durante 0,5 horas adicionales, a continuación, se filtró. La mezcla de reacción se lavó con 30 ml de cloroformo, se enfrió la fase acuosa hasta 0 °C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N. Se filtró el sólido precipitante, se lavó con agua destilada para proporcionar 18-1 (675 mg, 2,16 mmol, 84 %).^o

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,07 (sa, 1H), 11,99 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

EJEMPLO 19 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 6-[2-cloro-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído 19-1



6-[2-Cloro-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído

19-1

5 Se disolvieron ácido 5-cloro-6-(5-formil-6-hidroxi-naftalen-2-il)-piridin-2-carboxílico en bruto (véase el ejemplo "O1"; 98 mg, 0,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0,66 mmol), 2-metoxi-etilamina (57 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (151 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de THF. Se añadió clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (127 mg, 0,66 mmol) a la solución con agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se repartió entre 15 ml de cloroformo y 15 ml de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de 15 ml de cloroformo; las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El material sólido se cristalizó con 2-propanol para proporcionar **19-1** (66 mg, 0,15 mmol, 56 %).

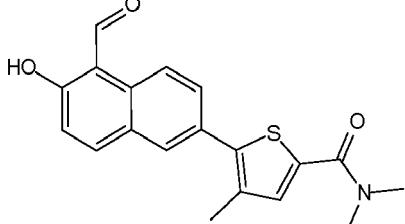
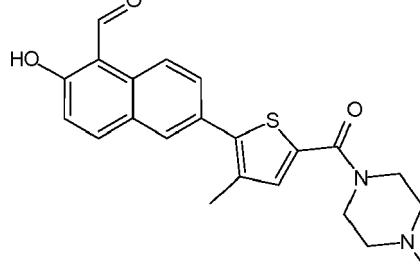
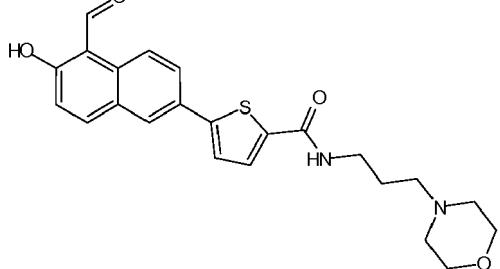
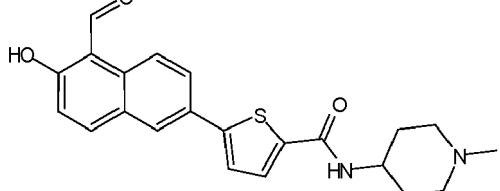
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,17 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,72 (sa, 8H).

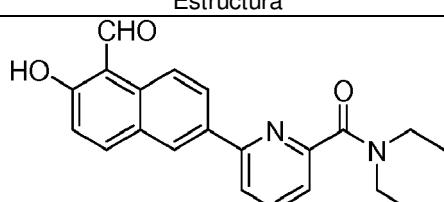
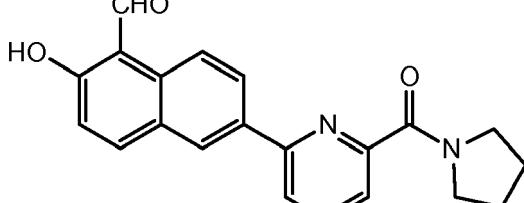
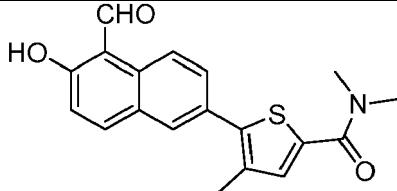
15 20 Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

No.		RMN
19-1		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,17 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,72 (sa, 8H).
19-2		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,11 (sa, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,01-8,08 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J = 7,8, 1,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H).
19-3		^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13,14 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,56 (sa, 1H), 3,06 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

No.		RMN
19-4		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,15 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87-7,94 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,60 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H).
19-5		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,32-3,39 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
19-6		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,97 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,98 (sa, 6H).
19-7		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,09 (sa, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,60 (sa, 4H), 2,33 (sa, 4H), 2,19 (s, 3H).
19-8		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,05 (sa, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,00 (sa, 6H).
19-9		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,00 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,64 (sa, 6H), 3,45 (sa, 2H).
19-10		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,86 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,65 (sa, 2H), 3,41 (sa, 2H), 2,38 (sa, 4H), 2,25 (s, 3H).

No.		RMN
19-11		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,20 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,41-8,54 (m, 3H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).
19-12		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,00 (sa, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (c, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,82 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H)
19-13		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,18 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,41-8,49 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,19-8,30 (m, 2H), 8,08 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,69 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H).
19-14		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,19 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 8,14-8,24 (m, 2H), 8,12 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,12 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H).
19-15		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,96 (sa, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,47 (c, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H).
19-16		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,98 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,58 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 4H), 3,28 (s, 3H).
19-17		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,00 (sa, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 4H), 3,61-3,67 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

No.		RMN
19-18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,15 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,23 (sa, 6H), 2,37 (s, 3H).
19-19		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,64-3,75 (m, 4H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
19-20		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,10 (sa, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,54-3,62 (m, 4H), 3,26-3,32 (m, 4H), 2,32-2,47 (m, 4H), 1,64-1,77 (m, 2H).
19-21		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 13,18 (sa, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96-8,05 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89-4,11 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 2H).

No. ^o	Estructura	PM	M+H
19-22		348,1	349
19-23		346,1	347
19-24		339,1	340

No. ^o	Estructura	PM	M+H
19-25		309,1	310
19-26		410,1	411
19-27		366,1	367
19-28		409,1	410
19-29		364,1	365
19-30		375,2	376
19-31		375,2	376
19-32		375,2	376

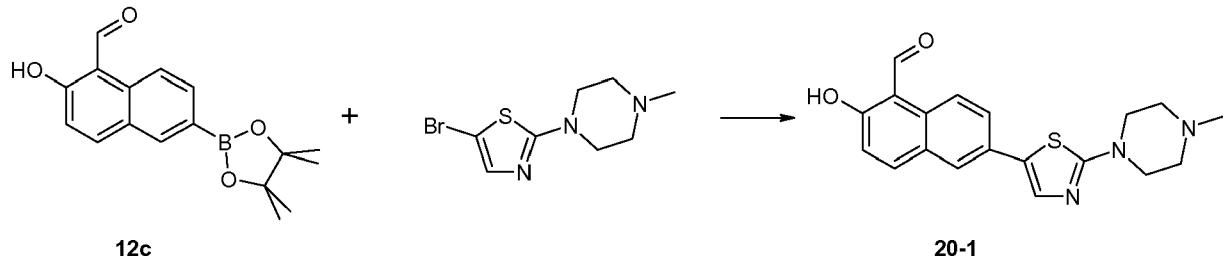
No. ^o	Estructura	PM	M+H
19-33		375,2	376
19-34		375,2	376
19-35		378,1	379
19-36		362,1	363
19-37		362,1	363
19-38		319,1	320
19-39		333,1	334

No.º	Estructura	PM	M+H
19-40		405,2	406
19-41		349,1	350
19-42		364,1	365
19-43		334,1	335
19-44		346,2	347

EJEMPLO 20 (no según el alcance de la presente invención)

Síntesis de 2-hidroxi-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-il]-naftalen-1-carbaldehído 20-1

5



Se disolvieron 2-hidroxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carbaldehído **12c** (119 mg, 0,40 mmol), 1-(5-bromo-2-thienyl)-4-metil-piperazina (126 mg, 0,48 mmol), carbonato de sodio (170 mg, 1,60 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14 mg, 0,023 mmol) en una mezcla de 10 ml de DMF y 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió el residuo sólido entre cloroformo y agua, mientras se acidificaba la fase acuosa con ácido acético hasta pH neutro. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con cloroformo/metanol 98:2. El producto en bruto se trituró con dietil éter, se

filtró y se secó al aire, proporcionando **20-1** (85 mg, 0,24 mmol, 60 %).

LC/MS ESI: M+H = 354, Rt: 2,88 min; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13,05 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,52-3,65 (m, 4H), 2,50-2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

5

Se produjeron los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

No.		PM	M+H
20-1		353,4	354
20-2		296,3	297
20-3		348,4	349
20-4		353,4	354

EJEMPLO 21

10

Ensayo de IRE-1α

Se puede utilizar una proteína de fusión que comprende glutatión S transferasa (GST) e IRE-1α humano (GST-IRE-1α) obtenida a partir de 500 ml de un cultivo de células de insecto infectadas con baculovirus para medir la actividad de IRE-1α *in vitro*.

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

Después de hacer girar las placas a 1.200 rpm durante 30 segundos, se añaden 3 μl de un sustrato de tallo-bucle de ARNm de mini-XBP-1 humano de IRE-1α 5'-CAGUCCGCAGCACUG-3' (SEQ ID NO: 1), marcado con el colorante fluorescente Cy5 en el extremo 5' y Black Hole Quencher 2 (BH2) en el extremo 3', a cada pocillo de una placa de control. Se hacen girar de nuevo las placas a 1.200 rpm durante 30 segundos. Las concentraciones finales para el ensayo son: sustrato de IRE-1α 63 nM, 5,82 ng de proteína IRE-1α y compuesto de prueba 2,5 μM.

Se recubren las placas con tapas y se incuban durante una hora a 30 °C. A continuación, se transfieren las placas a un lector de microplacas ACQUEST®. Los datos se analizan utilizando un software de análisis de datos, y se calcula el porcentaje de actividad de IRE-1 α .

5 EJEMPLO 22

Determinación de Cl₅₀ para la inhibición de IRE-1 α

10 Se midió la Cl₅₀ para la inhibición de IRE-1 α de los compuestos identificados en la tabla 1, tal como se describe en el ejemplo 21.

EJEMPLO 23

Ensayos de selectividad de cinasas

15 Se someten a ensayo los compuestos de la presente invención para determinar su capacidad para inhibir las 86 cinasas diferentes a una concentración de 10 μ M. Los resultados de los ensayos demuestran que estos compuestos son selectivos para IRE-1 α .

20 EJEMPLO 24

Ensayos basados en células

25 Se incuban células de mieloma humano MM.1s con un compuesto de la presente invención durante 1,25 horas antes de someter a estrés a las células con ditiotreitol (DTT) 2 mM. Despues de 45 minutos adicionales (2 horas en total) con compuesto y DTT, se recogen las células con TRIZOL® (una solución monofásica de fenol e isotiocianato de guanidina), y se prepara ARN total según las indicaciones del fabricante (Invitrogen). Se amplifica el XBP-1 humano mediante RT-PCR con los siguientes cebadores, que flanquean el intrón no convencional de 26 bases escindido por IRE-1 α :

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

35 En células no sometidas a estrés, IRE-1 α es inactivo y, por tanto, el intrón de 26 bases se deja en el ARNm de XBP-1. La RT-PCR de células no sometidas a estrés (U) genera a continuación, la banda superior. Cuando las células se someten a estrés (S) con el agente de estrés del retículo endoplasmático (RE) DTT, IRE-1 α se activa debido a la acumulación de proteína desplegada y el producto de RT-PCR resultante es 26 pares de bases más corto. Cantidades crecientes del compuesto bloquean el corte y empalme de XBP-1 mediado por IRE-1 α ,tal como se demuestra mediante un desplazamiento desde la banda inferior hasta la banda superior. La potencia del compuesto refleja un SAR en el ensayo enzimático *in vitro*.

Determinación de DE₅₀ celular para inhibidores de IRE-1 α

45 Los compuestos que superan los ensayos de especificidad se someten a ensayo para determinar la CE₅₀ celular utilizando corte y empalme de XBP-1 endógeno en células de mieloma. XBP-1 se regula a través de la escisión de un intrón de 26 nucleótidos del ARNm de XBP-1 por la actividad de endorribonucleasa altamente específica de IRE-1 α . Este suceso de corte y empalme induce un cambio de marco en la ORF del extremo C-terminal de XBP-1 que conduce a la traducción del factor de transcripción activo de 54 kD más largo en lugar de la forma inactiva de 33 kD. Este suceso de corte y empalme se utiliza para medir la actividad de IRE-1 α en ARNm de XBP-1 en células y tejidos.

50 En resumen, se incuban los compuestos en presencia o ausencia de un agente de estrés del RE (por ejemplo, DTT), y se cuantifica la proporción de XBP-1u (no sometido a corte y empalme) con respecto a XBP-1s (cortado y empalmado) mediante RT-PCR. La DE₅₀ se determina como el 50 % de XBP-1s con respecto a los niveles de XBP-1 total. Los compuestos que tienen CE₅₀ iguales o por debajo de 10 μ M se utilizan en ensayos de apoptosis convencionales, que incluyen tinción de anexina V y CASPASE-GLO®.

55 Se utilizan ensayos de proliferación que utilizan líneas celulares de mieloma (U266, RPMI8226 y MM.1s) para determinar la DE₅₀. Se utilizan los compuestos como agentes individuales y en combinación con otros fármacos quimioterápicos. Los compuestos inhibidores de IRE-1 α inhiben la proliferación de células de mieloma RPMI8226, que tienen una activación endógena de la ruta y se inducen adicionalmente mediante la adición de bortezomib. Cuando se utiliza un compuesto inhibidor de IRE-1 α en combinación con MG-132, se observa una apoptosis aumentada con células de mieloma U266.

EJEMPLO 25

Estudios de validación preclínicos/en modelos animales

- 5 La estrategia de validación preclínica emplea un conjunto de modelos animales que representan tejidos normales bajo estrés químico y xenografías de mieloma múltiple. El modelo animal normal se emplea como un modelo sustituto en el que la actividad en la diana relacionada con la dosis de los compuestos se puede confirmar en tejidos sensibles a agentes inductores de UPR convencionales, tales como tunicamicina (Wu et al., Dev Cell. septiembre de 2007;13(1d):351-64). Los tejidos normales de ratón no están bajo estrés del RE y, por tanto, el ARNm de XBP-1 permanece como la forma sin corte y empalme inactiva. Tras la inducción con tunicamicina, los tejidos inducen el corte y empalme de ARNm de XBP-1 activo, y esta actividad se suprime por los inhibidores de IRE-1 α . Este modelo animal de estrés del RE en la diana es una herramienta útil de detección y farmacocinética temprana.
- 10
- 15 La producción de anticuerpos se evalúa en un segundo modelo sustituto. Sin embargo, en modelos basados en células, se ha demostrado que los inhibidores de IRE-1 α inhiben potencialmente la producción de anticuerpos.
- 20 Los estudios de eficacia finales se realizan en modelos de xenoinjerto de mieloma, tal como se describe a continuación.

EJEMPLO 26

Modelo de eficacia de xenoinjerto de RPMI8226

- 25 Se evalúan ratones SCID para determinar su capacidad para soportar la implantación de células tumorales deseadas en apoyo del desarrollo y la caracterización del modelo. Los ratones se inyectan por vía intravenosa (5) o se implantan por vía subcutánea (s.c.) o intraperitoneal (i.p.). Para generar un modelo animal relevante que mimetice una enfermedad humana, es deseable que se evalúen los tres enfoques para determinar las velocidades de implantación mejoradas y la progresión de la enfermedad relevante, tal como se conoce bien en la técnica. Las inyecciones s.c. proporcionan un modo fácil para medir el crecimiento tumoral y la eficacia, y las inyecciones i.v. e i.p. representan un modelo fisiológicamente más relevante de diseminación tumoral en seres humanos. Las inyecciones s.c. se administran principalmente en el costado, mientras que las inyecciones i.v. se administran en la vena de la cola. Los ratones se sujetan manualmente para las inyecciones s.c. e i.p., y se utiliza un dispositivo de sujeción de ratones Broome para las inyecciones i.v.

EJEMPLO 27

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

- 40 Se implantaron ratones SCID con células tumorales (células de mieloma humano RPMI8226) por vías i.p., i.v. o s.c. basándose en los resultados de los estudios de desarrollo del modelo de xenoinjerto (anterior). Se trataron los ratones con compuesto o se trataron con simulación (vehículo) durante un periodo de hasta 4-5 semanas. La administración del compuesto puede ser mediante vías i.v., i.p., v.o. o s.c. En algunos casos, se administra tunicamicina mediante inyección i.p. con el fin de estimular el estrés en el animal. Este estrés imita el estrés que puede experimentar un animal durante los momentos de crecimiento tumoral. La inyección de tunicamicina imita el crecimiento tumoral durante los momentos de estrés y permite la evaluación de biomarcadores que indican la eficacia de un compuesto (tal como el corte y empalme de XBP-1) mediante RT-PCR, inmunohistoquímica o transferencias de tipo Western.
- 45
- 50 Los ratones se monitorizan para determinar el crecimiento tumoral, la regresión y la salud general. Los tumores se recogen y caracterizan mediante inmunohistoquímica y/o análisis de FACS. El crecimiento tumoral se mide mediante compases calibradores, ecografía o mediante lavado abdominal. Se pueden evaluar los biomarcadores en la sangre o el tumor (principalmente el corte y empalme de XBP-1).
- 55
- 55 En algunos experimentos, se recogen muestras de sangre a diversos puntos de tiempo durante la administración de dosis (es decir, día 1 o semana 4, etc.) para evaluar el perfil farmacocinético. Los puntos de tiempo de la recogida de sangre varían en función de las propiedades farmacocinéticas del fármaco que se va a someter a prueba. El volumen de la muestra de sangre es de 100 microlitros/por punto de tiempo, y se hace sangrar a los ratones dos veces tras la administración del fármaco dentro de un periodo de 24 horas por el tabique retroorbital. Si se utiliza el mismo ratón, se recogen muestras de sangre una vez de cada ojo durante 24 horas.
- 60
- 60 Se cultivan células tumorales y se inyectan i.p., i.v. (vena de la cola) o s.c. (costado) en el ratón utilizando una aguja de 21G en un volumen de aproximadamente 100 μ l. Se tratan los ratones con compuestos o vehículo solo como un control por vías i.v., i.p., s.c. o v.o. 5 días por semana durante hasta 4-5 semanas. Se recoge sangre a través de sangrado retroorbital (100 μ l) en 2 puntos de tiempo (ojos diferentes). El momento final del estudio depende de la salud general de los ratones: si bien los ratones se sacrifican al final de las 4-5 semanas en la mayoría de los
- 65

estudios, los ratones se mantienen hasta el día 40 en unos pocos estudios si su salud general lo permite. El motivo para mantener los estudios durante 40 días es determinar si los compuestos sometidos a prueba tienen un efecto a largo plazo sobre la inhibición del crecimiento tumoral. El sacrificio de los ratones en los que se observa regresión tumoral dependerá del diseño experimental. En el modo de detección, el experimento terminará con tumores en el grupo de control/sin tratar que alcancen 1,5 cm, estén ulcerados o cuando se observe una pérdida de motilidad en ese grupo. En los experimentos de seguimiento, se pueden mantener durante más tiempo los ratones en los que se observe regresión tumoral, hasta que muestren signos de crecimiento tumoral de mala salud.

La administración de dosis terapéuticas con 0,75 mg/kg bortezomib i.v. dos veces a la semana de ratones SCID que portaban xenoinjertos tumorales de mieloma humano RPMI8226 tuvo como resultado la supresión del crecimiento tumoral. Sin embargo, tras el cese de la terapia con bortezomib, los tumores recayeron a menudo y crecieron dando lugar a grandes masas. Por tanto, los ratones se tratarán en combinación tanto con bortezomib (tal como se indica) como dos veces al día con 10-60 mg/kg de inhibidores de IRE-1 α /XBP-1, tales como el compuesto **17-1** mediante administración oral, i.p. o i.v. Se identifican los compuestos que reducen la incidencia de recaída tumoral.

15 EJEMPLO 28

Terapias de combinación

La forma con corte y empalme de XBP-1, como un homodímero y heterodímero con ATF-6, regula transcripcionalmente genes implicados en la adaptación al estrés del RE (Wu et al, Dev Cell. septiembre de 2007;13(1d):351-64). Muchas de estas dianas aguas abajo son chaperonas principales, cochaperonas y componentes de la ERAD (por sus siglas en inglés, *endoplasmic reticulum-associated protein degradation*) del RE. Las chaperonas, tales como GRP78 y GRP94 son proteínas estables y de vida larga con semividas del orden de días (Wu et al, Dev Cell. septiembre de 2007;13(1d):351-64). Por tanto, el tratamiento de cáncer con un inhibidor de IRE-1 α /XBP-1 puede requerir hasta de 5 a 6 días de tratamiento en cada ciclo.

En algunas realizaciones, la terapia de combinación administrada en ciclos, tales como con inhibidores del proteasoma implica proporcionar al paciente 2 días de tratamiento previo con inhibidor de IRE-1 α /XBP-1 y, a continuación, simultáneamente con el agente quimioterápico hasta que se logra un efecto farmacocinético (normalmente 24 horas después de la infusión de bortezomib). El bortezomib se administra normalmente en ciclos de tres semanas, cada 1, 4, 8 y 11 días (de 21). La administración de dosis es de 1,3 mg/m² por administración i.v. Los inhibidores de IRE-1 α /XBP-1 se pueden administrar 2 días antes y 24 horas después de la infusión de bortezomib a de 10 a 100 mg/kg mediante i.v. o por vía oral una, dos o tres veces al día en función de la relación PK/PD.

Se puede emplear un protocolo similar con inhibidores de Hsp90 y/o HDAC. Alternativamente, ambos agentes se administran simultáneamente durante la duración de cada ciclo en función de la relación PK/PD del inhibidor. Los inhibidores de IRE-1 α /XBP-1 se pueden administrar a pacientes con cáncer de mama en combinación con tamoxifeno (Gomez et al, FASEB J. diciembre de 2007;21(2):4013-27) o en combinación con sorafenib a diversos otros cánceres, que incluyen carcinoma de riñón y carcinoma hepatocelular (Rahmani et al, Mol Cell Biol. agosto de 2007;27(15):5499-513).

En general, dado que muchos inhibidores de cinasas a menudo no son selectivos sobre su cinasa seleccionada como diana y a menudo afectan a muchas cinasas adicionales; pueden provocar estrés celular no específico que puede activar la UPR. Por tanto, los enfoques de combinación pueden ser útiles utilizando inhibidores de IRE-1 α /XBP-1 como agentes sensibilizantes.

EJEMPLO 29

El compuesto No. 12-4 inhibe el corte y empalme de XBP1 in vivo en un modelo de estrés del RE

Se trataron ratones SCID con 1 mg/kg de tunicamicina i.p. Se administró el compuesto No. 12-4 por vía oral dos horas después a una de las tres dosis: 100 mg/kg, 50 mg/kg o 25 mg/kg (exposición de 2 horas) en hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) al 10 %. La exposición total a tunicamicina fue de 4 horas, y la exposición total al compuesto 12-4 fue de 2 horas. Véase la **figura 1A**.

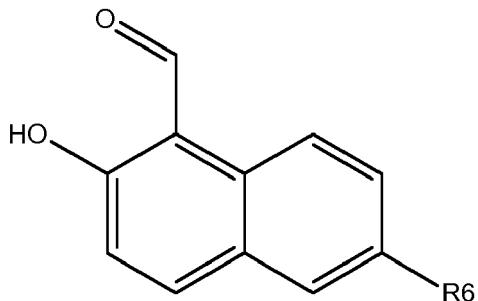
Se recogieron los hígados y los riñones y se preparó ARN total utilizando Trizol. Se realizó la RT-PCR utilizando cebadores de XBP1 específicos murinos que flanquean el intrón de 26 nt y se separaron los productos en gel de agarosa al 4 %. Los resultados se muestran en la **figura 1B** (hígado) y la **figura 1C**, en las que cada carril representa un ratón individual (n=4). Es visible una inhibición dependiente de la dosis del corte y empalme de XBP-1 tanto para el hígado como para el riñón.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> MannKind Corporation
5 <120> Inhibidores de IRE-1alfa
 <130> 005184.00059
10 <150> Patente US 61/257.696
 <151> 03-11-2009
 <160> 3
15 <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
15 <210> 1
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
20 <220>
 <223> sustrato de tallo-bucle de ARNm de mini-XBP-1
25 <400> 1
 caguccgcag gacug 15
 <210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
35 <400> 2
 cctggtgct gaagaggagg 20
 <210> 3
 <211> 21
40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
45 <400> 3
 ccatggggag atgttctgga g 21

REIVINDICACIONES

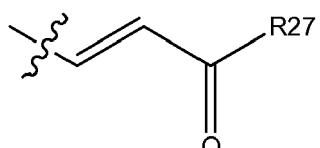
1. Compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada entre (3e), (3g) o (3h), cada una representada por:



5

(3)

o sal aceptable farmacéuticamente del mismo,
caracterizado por que R6 se selecciona del grupo que consiste en:

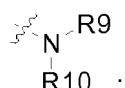


10

(3e)

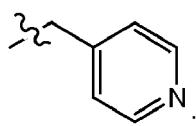
,

en la que R27 es -OH, alcoxilo, o



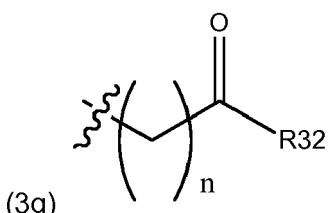
15

R9 y R10 son, independientemente, hidrógeno, metilo, bencilo, o



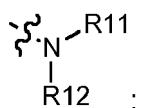
20

o R9 y R10, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo;



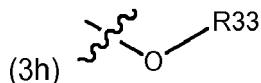
25

en la que R32 es -OH, o



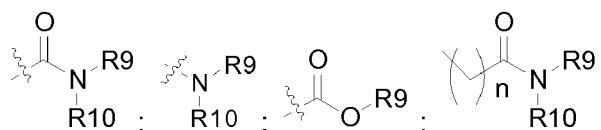
30

R12 es hidrógeno y R11 es bencilo, sustituido, opcionalmente, con alcoxilo C1-C3; ciclohexano; un heterociclo saturado de 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o fenilo, sustituido, opcionalmente, con 1-metilpiperazina o dimetilpiperazina; o R11 y R12, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de seis miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con alquilo C1-C3 o fenilo; y n es 1, 2 o 3; y



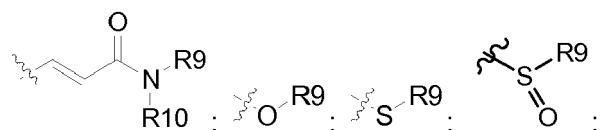
en la que R33 es alquilo C2-C6; alcoxialquilo C2-C6; perfluoroalcoxialquilo C2-C6; arilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros que se une a través de un carbono; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se une a través de un carbono, en la que cualquiera del alquilo C2-C6, el alcoxialquilo C2-C6, el perfluoroalcoxialquilo C2-C6, el arilo, el heterociclo de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloglio, -CN, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y

10



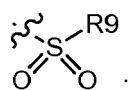
en la que n es 0, 1 o 2;

15



o

20

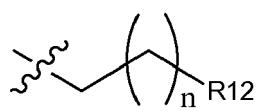


y

25

R9 es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloglio, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloglio, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquiloglio, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o

30



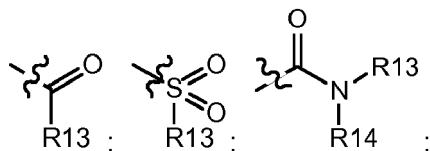
en la que n es 0, 1, 2 o 3; y R10 es hidrógeno o R9; o

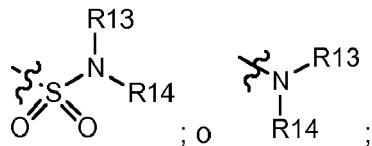
35

R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de R11;

40

R11 es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;





5 R12 es amino; alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de R11; un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre R11; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre R11;

10 R13 es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquinoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquinoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

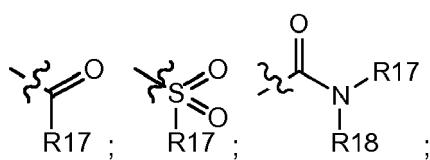
15 R14, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o



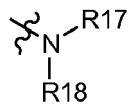
20 en la que n es 0, 1, 2 o 3; y R14 es hidrógeno o R13; o R13 y R14, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, de R16;

25 R15 es amino; alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquinoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

30 R16 es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

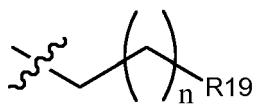


amino; o



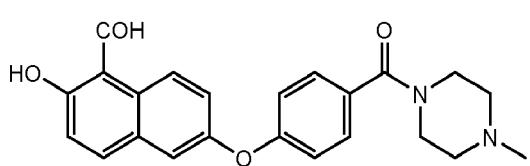
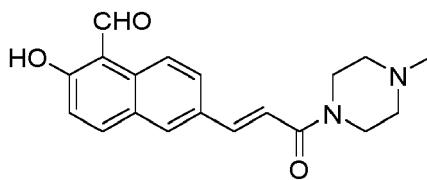
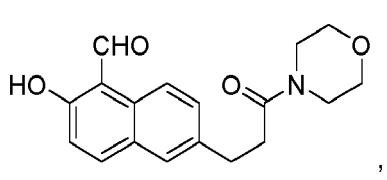
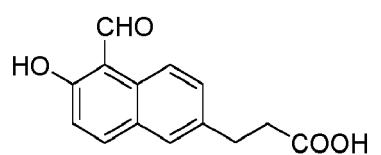
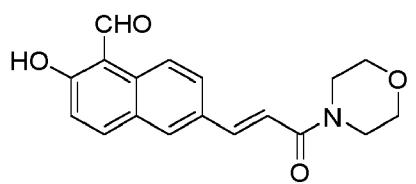
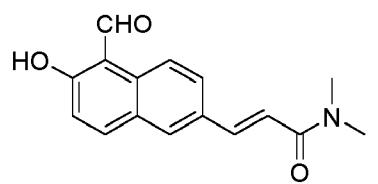
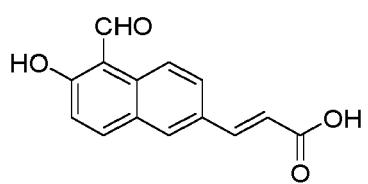
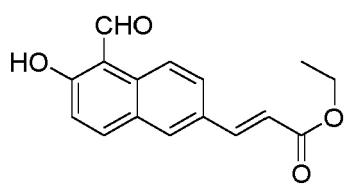
40 R17 es alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados,

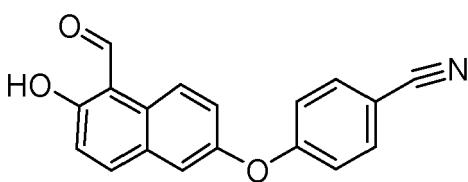
independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquilogoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o



- 5 en la que n es 0, 1, 2 o 3; y R18 es hidrógeno o R17; o
 R17 y R18, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, O y S, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre R20;
 10 R19 es alcoxilo; arilo, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; un heterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 15 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalquilogoxilo, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
 20 R20 es halógeno; perfluoroalquilo; perfluoroalcoxilo; -CN; -CONH₂; -CON(CH₃)₂; alquilo; alcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; y un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S y sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido, opcionalmente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxilo, alquilo, alcoxilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo.

- 25 2. Compuesto, según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre:





o sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

5 3. Composición farmacéutica que comprende:

el compuesto o la sal aceptable farmacéuticamente, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2; y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

- 10 4. Utilización del compuesto o la sal aceptable farmacéuticamente, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la respuesta de proteína desplegada, en la que la enfermedad asociada con la respuesta de proteína desplegada es una enfermedad autoinmunitaria de células B, un tumor sólido, un cáncer hematológico o una infección viral.
- 15 5. Compuesto o sal aceptable farmacéuticamente, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada con la respuesta de proteína desplegada, en el que la enfermedad asociada con la respuesta de proteína desplegada es una enfermedad autoinmunitaria de células B, un tumor sólido, un cáncer hematológico o una infección viral.
- 20 6. Compuesto, según la reivindicación 5 o sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria de células B, en el que la enfermedad autoinmunitaria de células B es enfermedad de Addison, síndrome antifosfolipídico, anemia aplásica, anemias hemolíticas autoinmunitarias, hepatitis autoinmunitaria, hipofisitis autoinmunitaria, trastornos linfoproliferativos autoinmunitarios, miocarditis autoinmunitaria, síndrome de Churg-Strauss, epidermolisis ampollosa adquirida, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, miastenia grave, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso diseminado, arteritis de Takayasu o granulomatosis de Wegener.
- 25 7. Compuesto, según la reivindicación 5 o sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su utilización en el tratamiento de un tumor sólido, en el que el tumor sólido es un tumor de mama, hueso, próstata, pulmón, glándula suprarrenal, vía biliar, vejiga, bronquio, tejido nervioso, vesícula biliar, estómago, glándula salival, esófago, intestino delgado, cuello uterino, colon, recto, hígado, ovario, páncreas, adenoma hipofisario o adenoma secretor.
- 30 8. Compuesto, según la reivindicación 5 o sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su utilización en el tratamiento de un cáncer hematológico, en el que el cáncer hematológico es un linfoma, una leucemia o una gammopathía monoclonal de significación indeterminada.
- 35 9. Compuesto, según la reivindicación 5 o sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su utilización en el tratamiento de una infección viral, en el que la infección viral es una infección de un virus con envoltura, un virus de Epstein-Barr, un citomegalovirus, un flavivirus o un virus de la hepatitis C.

FIG. 1A

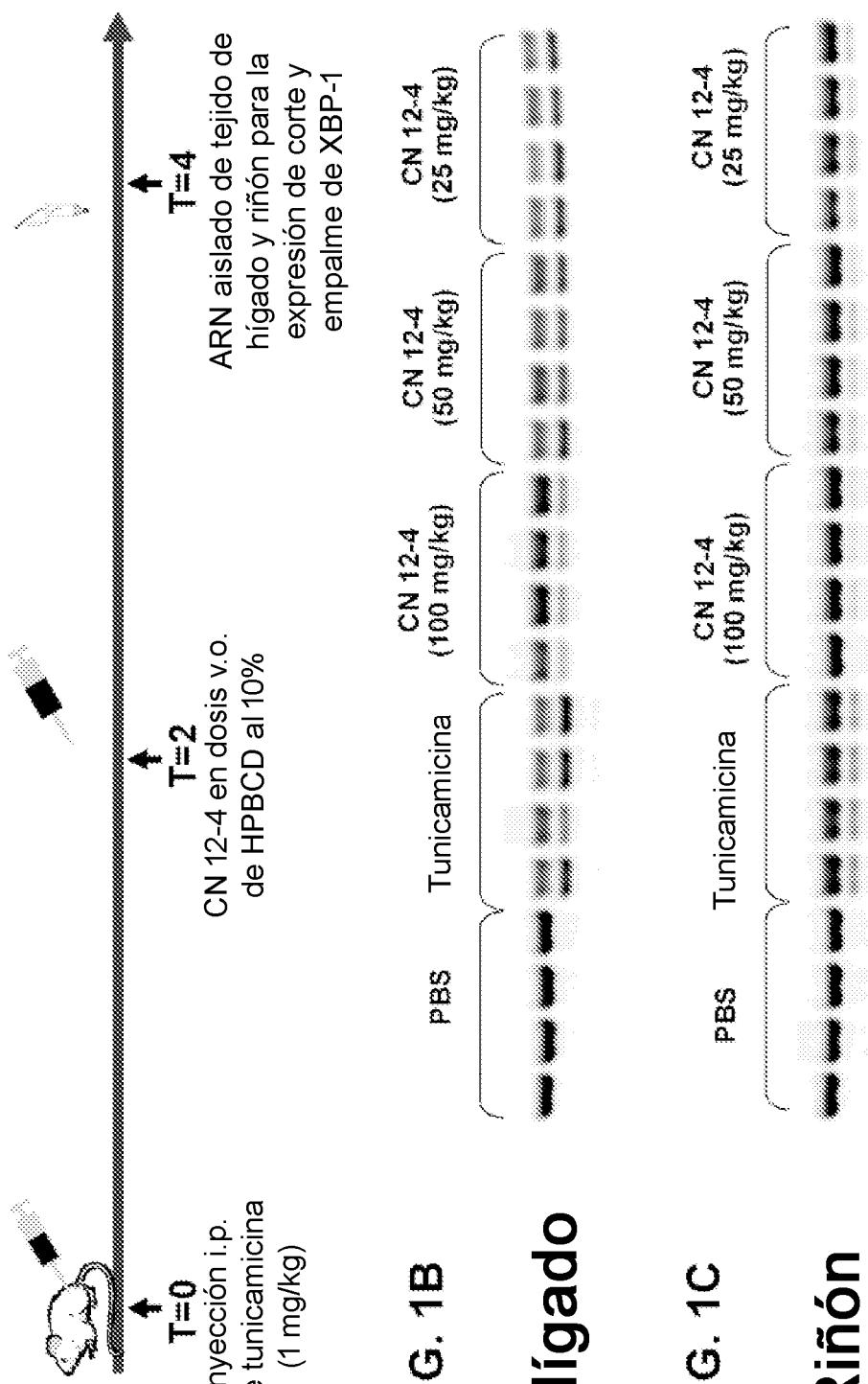


FIG. 1B

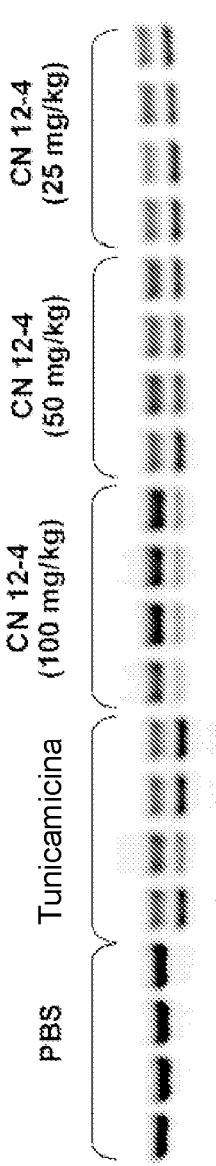
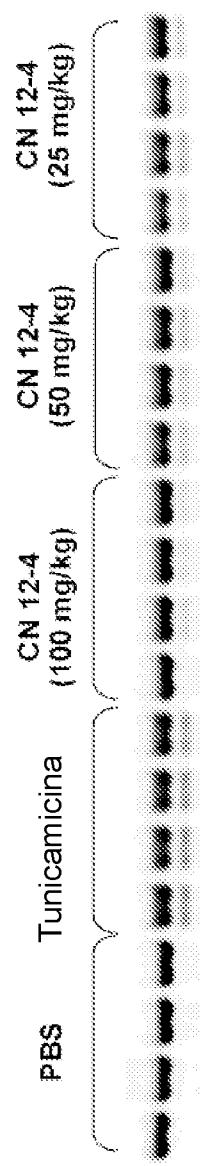


FIG. 1C

Riñón



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 6313160 B
- US 2009186893 A
- US 20070105123 A
- US 3845770 A
- US 3916899 A
- US 3536809 A
- US 3598123 A
- US 3944064 A
- US 4008719 A
- WO 2008154484 A
- US 61257696 B

10

Literatura no patente citada en la descripción

- Carbocations in Action, Design, Synthesis, and Evaluation of a Highly Acid-Sensitive Naphthalene-Based Backbone Amide Linker for Solid-Phase Synthesis. *Organic Letters*, 2006, vol. 8 (25), 5817-5820
- *Phytochemistry*, 1998, vol. 47 (5), 799-802
- Journal Of The Chemical Society. *Perkin Transactions 1*, 1987, 2091
- *Journal Of The American Chemical Society*, 1942, vol. 64 (8), 1795-1801
- *Phytochemistry*, 1981, vol. 20 (8), 1877-1881
- *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, vol. 1780 (12), 1412-1420
- *Chimie Therapeutique*, 1984, vol. 19 (2), 143-147
- BERG et al. Pharmaceutical Salts. *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19
- E. L. ELIEL ; S. H. WILEN. Stereochemistry of Carbon Compounds. John Wiley & Sons, 1994, 1119-1190
- WERMUTH et al. Designing Prodrugs and Bioprecursors I: Carrier Prodrugs. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, 1996, 672-696
- Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties. WERMUTH. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 1996, 756-776
- CHERONIS et al. Semimicro Qualitative Organic Analysis. Interscience, 1965, 465-518
- BALCH et al. *Science*, 2008, vol. 319, 916
- DONG et al. *Cancer Res.*, 15 July 2007, vol. 67 (2), 6700-7
- DAVENPORT et al. *Blood*, 01 October 2007, vol. 110 (7), 2641-9
- MOENNTER et al. *Cancer Res.*, 15 November 2007, vol. 67 (22), 10631-4
- LEE. *Cancer Res.*, 15 April 2007, vol. 67 (6e), 3496-9
- *Lupus*, October 1996, vol. 5 (5b), 451-5
- *Blood*, July 1974, vol. 44 (1), 49-56
- *Autoimmunity*, 2001, vol. 33 (5), 265-74
- *Methods*, January 2007, vol. 41 (1), 118-22
- *Clin Exp Rheumatol.*, November 2003, vol. 21 (32), S55-63
- *J Clin Invest.*, April 2005, vol. 115 (5), 870-8
- *Circulation*, 14 June 2005, vol. 111 (23), 3135-40
- *Int J Immunopathol Pharmacol.*, October 2005, vol. 18 (5), 701-8
- *Vet Rec.*, 12 May 1984, vol. 114 (19), 479
- *J. Neuroimmunol.*, 1999, vol. 98, 130-35
- *Am. J. Pathol.*, 1985, vol. 120, 323-25
- *Cell. Mol. Immunol.*, 2005, vol. 2, 461-65
- *Arthritis Rheum.*, 2004, vol. 50, 3250-59
- *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, vol. 99, 294-302
- *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, 961-973
- *Exp Mol Pathol.*, 2004, vol. 77, 161-67
- *Rheumatol.*, 2005, vol. 32, 1071-75
- *Brain Pathol.*, 2002, vol. 12, 420-29
- *Vet. Pathol.*, 1995, vol. 32, 337-45
- *Immunol. Invest.*, 2006, vol. 3, 47-61
- *Arch. Dermatol. Res.*, 2006, vol. 297, 333-44
- *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 191, 899-906
- *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, 1507-15
- *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, 4889-96
- *Surgery*, 2000, vol. 128, 999-1006
- *Eur. J. Immunol.*, 2002, vol. 32, 1147-56
- *Haematologica*, 2003, vol. 88, 679-87
- WU et al. *Dev Cell.*, September 2007, vol. 13 (1d), 351-64
- GOMEZ et al. *FASEB J.*, December 2007, vol. 21 (2), 4013-27
- RAHMANI et al. *Mol Cell Biol.*, August 2007, vol. 27 (15), 5499-513