

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 088**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/JP2015/062912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15163485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15726362 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3134386**

54 Título: **Derivados de isoindolin-1-ona como actividad del modulador alostérico positivo del receptor M1 muscarínico colinérgico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

23.04.2014 JP 2014089585

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YAMADA, MASAMI;
SUZUKI, SHINKICHI;
SUGIMOTO, TAKAHIRO;
NAKAMURA, MINORU;
SAKAMOTO, HIROKI y
KAMATA, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 811 088 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoindolin-1-ona como actividad del modulador alostérico positivo del receptor M1 muscarínico colinérgico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

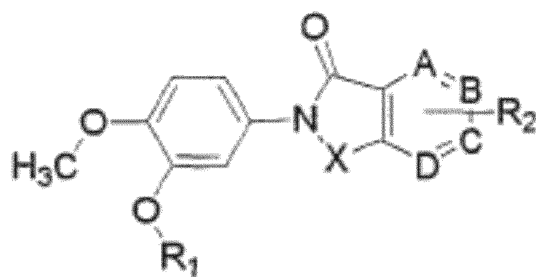
Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene una actividad del receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo y es útil como un medicamento tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy y similares. Como se usa en el presente documento, la actividad del modulador alostérico positivo se refiere a una acción para potenciar la función del receptor por medio de la unión en un sitio diferente de la de un activador endógeno (acetilcolina para este receptor).

Antecedentes de la invención

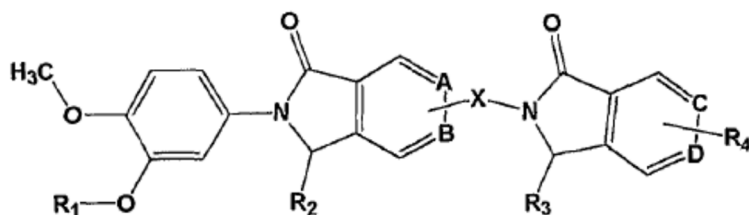
La acetilcolina es un neurotransmisor que induce la transducción de señales en el sistema nervioso central y las conexiones neuromusculares (el parasimpático y el nervio parasimpático). En el sistema nervioso central, los núcleos de origen de la neurona de acetilcolina están en el tronco cerebral y el cerebro anterior y esas neuronas de acetilcolina se proyectan a la corteza cerebral, el hipocampo y el área límbica. Además, algunas interneuronas en algunas áreas del cerebro tales como el cuerpo estriado usan la acetilcolina como neurotransmisor. El receptor de acetilcolina se clasifica en un canal iónico dependiente de ligandos (receptor nicotínico colinérgico) y un receptor acoplado a proteína G (receptor muscarínico colinérgico). El receptor muscarínico colinérgico es un tipo de receptor para el neurotransmisor excitatorio, acetilcolina, y se nombró basándose en la activación selectiva del receptor por la muscarina. El receptor muscarínico se clasifica además en subtipos de M1 a M5. Se sabe que el receptor M1 está principalmente distribuido en el cerebro, y profundamente implicado en particular en el aprendizaje, la memoria, el sueño, el dolor neuropático, y similares. La importancia del receptor colinérgico muscarínico M1 en la fisiología del cerebro es muy conocida y se espera que un compuesto que mejore la función del receptor M1 sea útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mentales, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de la memoria, el dolor, los trastornos del sueño, la demencia de la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y similares (documento no de patente 1).

El documento WO 02/081447 A1 (Documento de Patente 1) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene actividad inhibidora de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o de AMPc-fosfodiesterasa IV (PDE4) y útil para la profilaxis o el tratamiento de la inflamación y la enfermedad autoinmune.



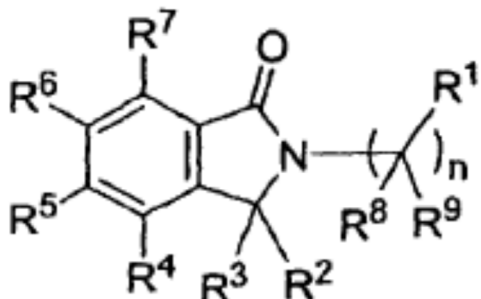
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento WO02/081446A1 (Documento de Patente 2) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene un factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o una actividad inhibidora de AMPc-fosfodiesterasa IV (PDE4) y útil para la profilaxis o el tratamiento de la inflamación y la enfermedad autoinmune.



en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento WO 2006/020879A1 (Documento de Patente 3) desvela el siguiente compuesto como un receptor potenciador de ácido glutámico útil para la profilaxis o el tratamiento del trastorno psiconeurótico asociado a disfunción de glutamato.

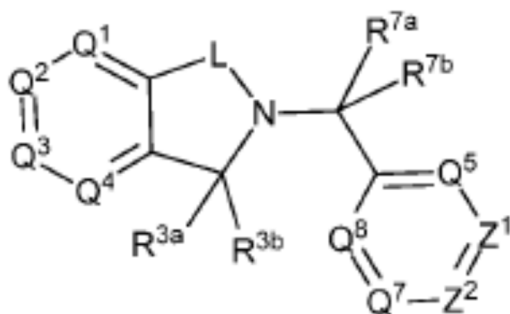


5

en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento WO 2013/063549 A1 (Documento de Patente 4) desvela el siguiente compuesto como un compuesto útil para la profilaxis o el tratamiento del trastorno psiconeurótico asociado a la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina.

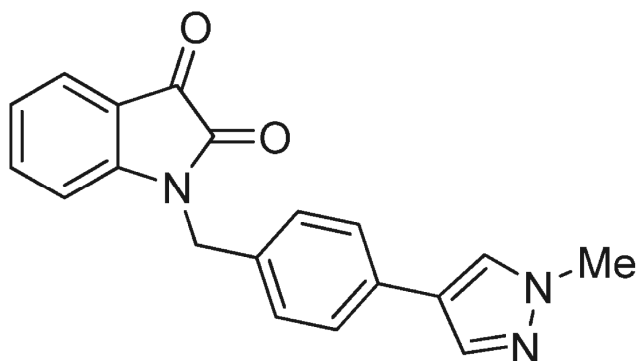
10



15

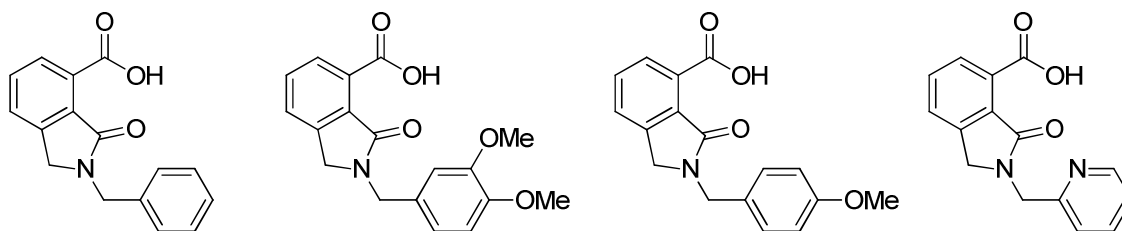
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792 a 1975 (Documento no de Patente 2) desvela el siguiente compuesto como un modulador alostérico positivo del receptor M1.

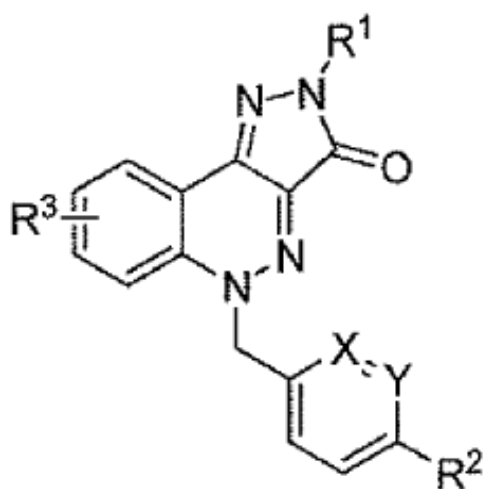


20

Gordon, C.P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000 a 1006. (Documento no de Patente 3) desvela el siguiente compuesto similar al compuesto de la presente invención.

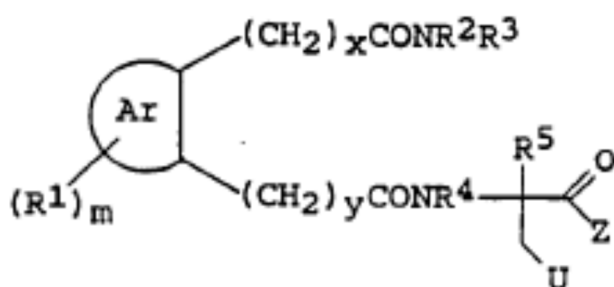


El documento WO 2010/096338A1 (Documento de Patente 5) desvela el siguiente compuesto como un modulador alostérico positivo del receptor M1 útil para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor o el trastorno del sueño.



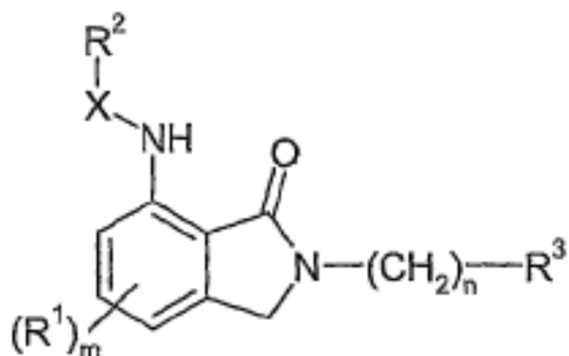
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento WO 95/030647 A1 (Documento de Patente 6) desvela el siguiente compuesto similar al compuesto de la presente invención.



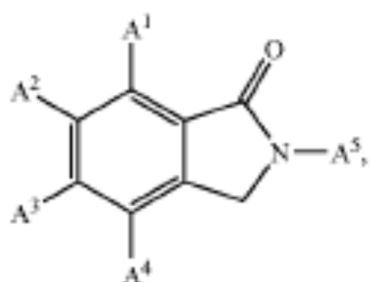
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento WO 2007/139464 A1 (Documento de Patente 7) desvela el siguiente compuesto como un ligando del receptor CB₁ útil para la profilaxis o el tratamiento del dolor, el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de ansiedad, el trastorno gastrointestinal y el trastorno cardiovascular.



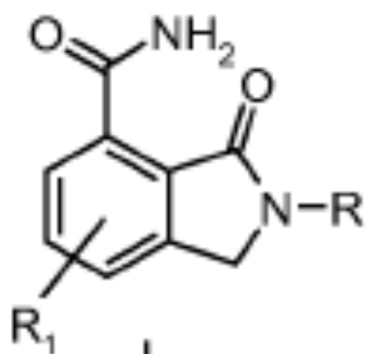
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

- 5 El documento US 2008/0108659 A1 (Documento de Patente 8) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene actividad de poli(ADP ribosa) polimerasa (PARP) y es útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, la enfermedad del sistema nervioso central, la enfermedad de inflamación y similares.



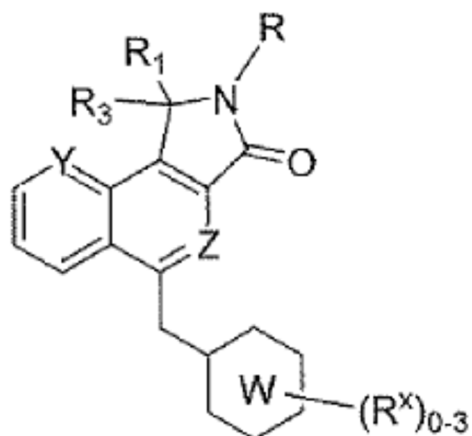
- 10 en donde cada símbolo es como se define en el documento.

- 15 El documento WO 2011/006794A1 (Documento de Patente 9) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que inhibe selectivamente una actividad de poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-2 y es útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, el trastorno cardiovascular, el trastorno del sistema nervioso central y similares.



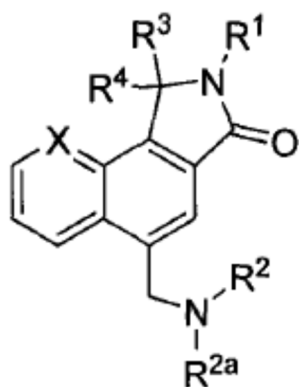
- 20 en donde cada símbolo es como se define en el documento.

- 25 El documento WO 2012/003147 A1 (Documento de Patente 10) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una actividad de M1PAM y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el trastorno del sueño y similares.



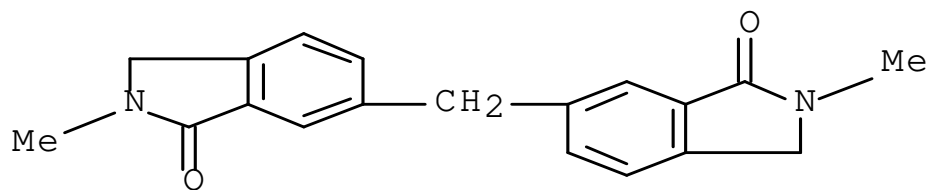
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

- 5 El documento WO 2012/158475 A1 (Documento de Patente 11) desvela el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una actividad de M1PAM y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.



10 en donde cada símbolo es como se define en el documento.

JP-B-S44-16647 (Documento de Patente 12) desvela el siguiente compuesto similar al compuesto de la presente invención.



Listado de Documentos

20 Documento de Patente

Documento de Patente 1: WO 02/081447 A1
 Documento de Patente 2: WO 02/081446 A1
 Documento de Patente 3: WO 2006/020879 A1
 Documento de Patente 4: WO 2013/063549 A1
 Documento de Patente 5: WO 2010/096338 A1
 Documento de Patente 6: WO 95/030647 A1
 Documento de Patente 7: WO 2007/139464 A1

Documento de Patente 8: US 2008/0108659 A1
 Documento de Patente 9: WO 2011/006794 A1
 Documento de Patente 10: WO 2012/003147 A1
 Documento de Patente 11: WO 2012/158475 A1
 Documento de Patente 12: JP-B-S44-16647

Documento no de patente

Documento no de patente 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721-733.
 Documento no de patente 2: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792-1975.
 Documento no de patente 3: Gordon, C.P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000-1006.

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

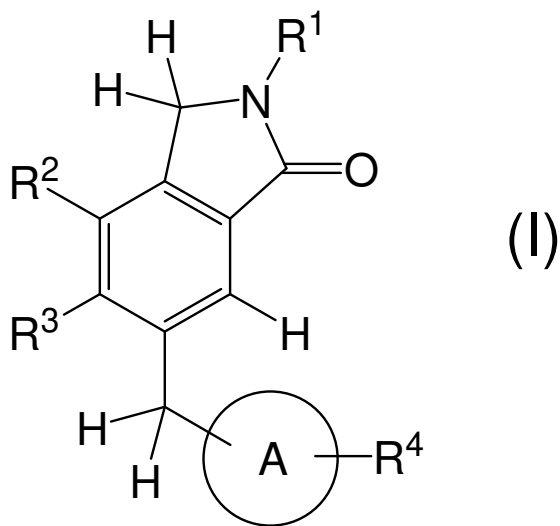
Se desea el desarrollo de un compuesto que tiene actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M1 (receptor M1) y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastornos del sueño, demencia por enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y similares. Como se usa en el presente documento, la actividad del modulador alostérico positivo se refiere a una acción para potenciar la función del receptor uniéndose en un sitio diferente de aquel de un activador endógeno (acetilcolina para este receptor).

Medios para resolver los Problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados con anterioridad y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M1 colinérgico, lo que dio como resultado que se completara la presente invención.

En consecuencia, la presente invención se refiere a lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

(iv) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y

(v) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahydrofurilo);

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor) o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo) o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente además sustituido con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

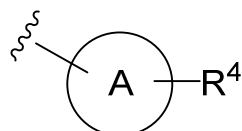
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y

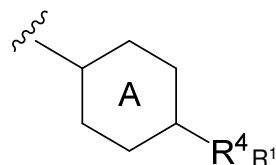
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en la presente memoria descriptiva, se denominará compuesto (1)).

[2] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] El compuesto del mencionado con anterioridad [1], en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos

hidroxi,

(4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno, o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆, o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

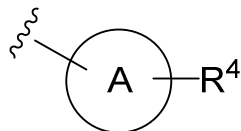
(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ y

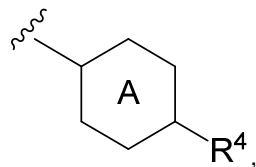
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[4] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [3], en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto del mencionado con anterioridad [1], en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi,

(4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxi, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆;

5 R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

10

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, o
- (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

15

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

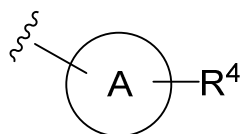
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

25

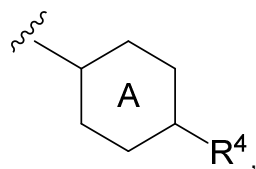
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [5], en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

30



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] El compuesto de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad [1], en donde

40 R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil; o
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxil, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

45

50 R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo ciano,

55

- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es

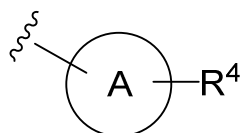
- (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, o
 (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

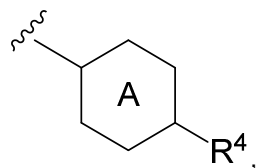
- (a) un átomo de halógeno y
 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[8] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [7], en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], en donde

R¹ es

- (1) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R² es

- (1) un átomo de halógeno, o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆;

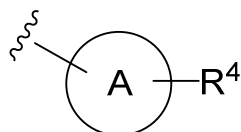
R³ es un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁴ es

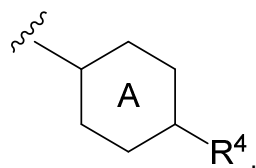
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros; y

el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales no está sustituido, además de R⁴, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [9], en el que la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [11] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], en donde R^1 es

- (1) un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo tetrahidropirano sustituido con un grupo hidroxilo;

R^2 es

- 10 (1) un átomo de halógeno, o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} ;

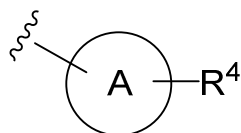
R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^4 es

- 15 (1) un grupo alquilo C_{1-6} ,
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} , o
(3) un grupo pirazolilo; y

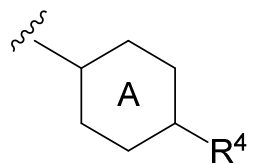
el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales no está sustituido, además de R^4 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [12] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [11], en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [13] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], que es 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[14] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], que es 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

[15] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1], que es 2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 [16] Un medicamento que comprende el compuesto del punto mencionado con anterioridad [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[17] El medicamento del punto mencionado con anterioridad [16], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

45

[18] El compuesto del punto mencionado con anterioridad [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

50

[19] Uso del compuesto del punto mencionado con anterioridad [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor,

trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

Efecto de la invención

- 5 El compuesto de la presente invención tiene una actividad del receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo, y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y similares.

10 (Descripción detallada de la invención)

La definición de cada sustituyente que se usa en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquino C₂₋₆" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

- 35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

- 50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

- 55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 60 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

- 65 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado " incluyen un grupo alquiltio de C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo C₁₋₆" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado " incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo de heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado " incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente 1 a 7, preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo" (que incluyen "grupo hidrocarburo" de "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") está compuesto por un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente o sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo de Sustituyentes A.

[Grupo de Sustituyentes A]

(1) un átomo de halógeno,

- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- 5 (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ halogenado opcionalmente,
- (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),
- (9) un grupo heterociclilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo),
- (10) un grupo heterociclilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo),
- 10 (11) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetoxi, propanoilo),
- (12) un grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),
- (13) un grupo alcoxi C₁₋₆ carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),
- (14) un grupo mono- o di-alquilo-C₁₋₆ carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo,
- 15 dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),
- (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),
- (16) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo),
- (17) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),
- 20 (18) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo),
- (19) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilo, toluenosulfonilo),
- (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ halogenado opcionalmente,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- 25 (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
- 30 (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
- (31) un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
- 35 (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
- (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- 40 (37) un grupo heterociclilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- (40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- 45 (41) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo),
- (43) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino,
- 50 dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- 55 (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonilo)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino),
- 60 (54) un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C₁₋₆ halogenado opcionalmente,
- 65 (58) un grupo alqueno C₂₋₆,
- (59) un grupo alquino C₂₋₆,

- (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (61) un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y
 (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

5 El número de los sustituyentes mencionados con anterioridad en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" (que incluyen el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, que contiene cada uno, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (que incluyen "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

20 Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo; y
 25 grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferentemente bi o tricíclico) condensados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, fuopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolpirimidinilo, tiazolpirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo,
 30 carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (que incluyen "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclico de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepanilo, oxepanilo, azocanilo y diazocanilo; y
 40 grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferentemente bi o tricíclicos) condensado de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidro-fenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidro-ftalazinilo, tetrahidro-naftiridinilo, tetrahidro-quinazolinilo, tetrahidro-cinnolinilo, tetrahidro-carbazolilo, tetrahidro-cannabinol-β-carbolinilo, tetrahidro-acridinilo, tetrahidro-fenazinilo, tetrahidro-tioxantenilo y octahidroisoquinolilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferidos del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluye un "grupo heterocíclico" que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente o sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A mencionado anteriormente.

El número de los sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

65 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono,

teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitrilo, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterociclilsulfinilo.

Aquí, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclilsulfinilo significa un grupo heterocíclico unido a un grupo sulfinilo.

Los ejemplos preferidos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alqueno C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, crotonilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alqueno C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alqueno C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfinilo, un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfona y un grupo mono- o di-alquilsulfona C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilsulfona, dietilsulfona, diisopropilsulfona, dibutilsulfona).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ halogenado opcionalmente)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenoilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquil C₁₋₆ halogenado opcionalmente)carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono- o

di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclictiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene de "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A".

Los ejemplos preferidos del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquilo-

carbamoiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

10 Los ejemplos preferidos del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquenoiltio C₂₋₆ (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, feniltio), un grupo alquil-C₁₋₆-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterocíciltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente de "1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A".

20 Los ejemplos preferidos del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo trialquilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

25 Cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.

R¹ es un grupo cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

30 Los ejemplos del "grupo cíclico de 5 o 6 miembros" del "grupo cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" para R¹ incluyen un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo cicloalqueno C₅₋₆ (ciclopentenilo, ciclohexenilo), un grupo de 5 o 6 miembros monocíclico heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros.

35 Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros" ejemplificado como el "grupo cíclico de 5 o 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros", de entre los ejemplos preferidos mencionados con anterioridad del "grupo heterocíclico aromático".

40 Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros" ejemplificado como el "grupo cíclico de 5 o 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen
45 grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 5 o 6 miembros tales como tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo y tiomorfolinilo.

50 El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" y el "grupo cíclico de 5 o 6 miembros" del "grupo cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido" para R¹ cada uno tiene opcionalmente 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen el Grupo de Sustituyentes A mencionado con anterioridad. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden
55 ser iguales o diferentes.

R¹ es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirano) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 60 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

65 (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(v) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

R¹ es preferentemente

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

R¹ es más preferentemente

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

(3) un grupo tetrahidropirranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahydrofurilo.

En otra realización, R¹ es preferentemente

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(ii) un grupo ciano, y

(iii) un grupo hidroxilo, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

En esta realización, R¹ es más preferentemente

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

En esta realización, R¹ es aún más preferentemente

- 5 (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo tetrahydropiranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- 10 (4) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - 15 (ii) un grupo tetrahydrofurilo.

En otra realización, R¹ es más preferentemente

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahydropiranilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (ii) un grupo ciano, y
 - (iii) un grupo hidroxilo, o
- 20 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - 25 (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

En esta realización, R¹ es además más preferentemente

- 30 (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- 35 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahydropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - 40 (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahydrofurilo).

En esta realización, R¹ es aún más preferentemente

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - 45 (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo tetrahydropiranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - 50 (ii) un grupo tetrahydrofurilo.

En otra realización, R¹ es aún más preferentemente

- (1) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- 55 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahydropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo.

En esta realización, R¹ es incluso más preferentemente

- (1) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (por ejemplo, ciclohexilo) sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- 60 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahydropiranilo) sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo.

En esta realización, R¹ es en particular preferentemente

- (1) un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo, o
- 65 (2) un grupo tetrahydropiranilo sustituido con un grupo hidroxilo.

R² y R³ son iguales o diferentes. R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

Algunos ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₆" para R³ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

R² es preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo).

R³ es preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo).

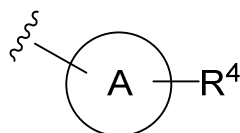
R³ es en particular preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

R⁴ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆.

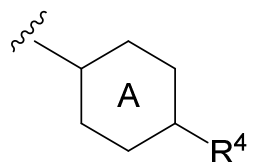
Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen aquellos ejemplificados como el "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros", de entre los ejemplos preferibles mencionados con anterioridad del "grupo heterocíclico aromático".

R⁴ está preferentemente unido al átomo de carbono en la posición p (posición 4) en el "anillo aromático de 6 miembros" por el Anillo A (es decir, en la posición p (posición 4) en relación con el sitio de unión del oxoisindolinilmetilo en la fórmula (I)).

Es decir, la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) preferentemente es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



R⁴ es específicamente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
- (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

R⁴ es preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),
- (7) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (8) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (9) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (10) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R⁴ es más preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
- (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R⁴ es más preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),
- (7) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (8) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (9) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
- (10) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R⁴ es preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
- (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En esta realización, R⁴ es más preferentemente

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),
- (6) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

- (7) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
(8) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R⁴ es preferentemente

- 5 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
(2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
(3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo).

R⁴ es en particular preferentemente

- 10 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
(2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
(3) un grupo pirazolilo.

15 El Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴.

Los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" para el Anillo A incluyen un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina y un anillo de triazina, son preferibles un anillo de benceno y un anillo de piridina.

20 El "anillo aromático de 6 miembros" para el Anillo A tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, en posición o posiciones sustituibles, que se seleccionan de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C₁₋₆ y (c) un grupo alcoxi C₁₋₆. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

25 El Anillo A es específicamente un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- 30 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

El Anillo A es preferentemente

- 35 (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
(2) un anillo de piridina.

40 En otra realización, el anillo A es preferentemente un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

45 En esta realización, el anillo A es más preferentemente

- (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
50 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
(2) un anillo de piridina.

El Anillo A es en particular preferentemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales no está sustituido, además de R⁴.

55 Se desvela además un compuesto (A-I).

[Compuesto A-1] (Referencia)

60 El Compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido,
(3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,
65 (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o
(5) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

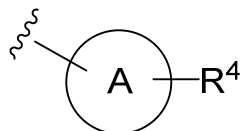
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (5) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, o
- (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

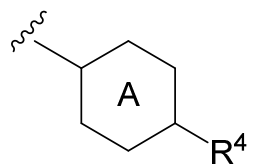
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

En el [Compuesto A-1], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) preferentemente es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto A-2] (inventivo)

En la invención el Compuesto (I) se define por lo siguiente:

R¹ es

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y
- (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahidrofurilo);

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

- (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

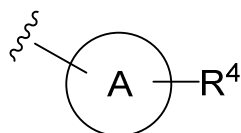
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo carbamoilo,
 (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
 (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

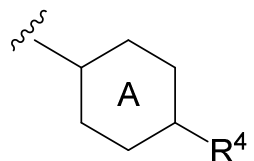
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

En el [Compuesto A-2], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es preferentemente una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto A-3] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 (ii) un grupo ciano,
 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo,
 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y
 (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),
 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
 (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
 (5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo, y
 (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo);

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
 (3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

5 R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

10 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

15 el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

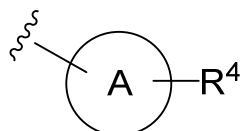
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y

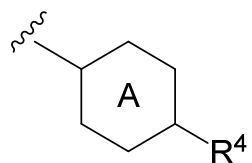
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

20

En el [Compuesto A-3], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



25 en la fórmula (I) es preferentemente una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto A-4] (inventivo)

30

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

35 (ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y

40 (iii) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

(3) un grupo tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

45

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahidrofurilo;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

50 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

55 (3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

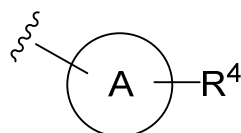
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo carbamoilo,
 (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),
 (7) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
 (8) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
 (9) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
 (10) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

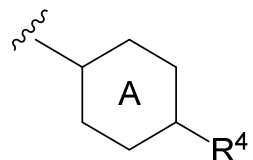
el Anillo A es

- (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de
 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (2) un anillo de piridina.

En el [Compuesto A-4], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es preferentemente una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto B-1] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirranilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (ii) un grupo ciano, y
 (iii) un grupo hidroxilo, o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo, y
 (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahidrofurilo);

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
 (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

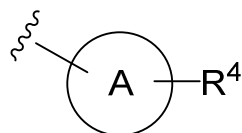
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

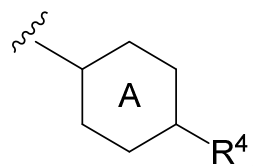
(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

En el [Compuesto B-1], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) preferentemente es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto B-2] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo);

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo),

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo); y

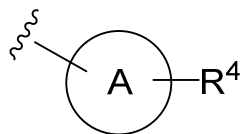
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

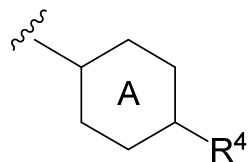
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

En el [Compuesto B-2], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) preferentemente es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto B-3] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R^1 es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo tetrahidropiridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(4) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

(5) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahidrofurilo;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^3 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo);

R^4 es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo),

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo carbamoilo,

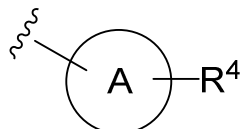
(6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(7) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

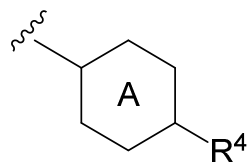
(8) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

- (9) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o
 (10) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y
 el Anillo A es
 (1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de
 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), y
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (2) un anillo de piridina.

En el [Compuesto B-3], la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) preferentemente es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto C-1] (referencia)

Se desvela además un compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido,
 (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
 (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo),
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 (5) un grupo carbamilo opcionalmente sustituido, o
 (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto Ca-1] (referencia)

Se desvela además un compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido,
 (3) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

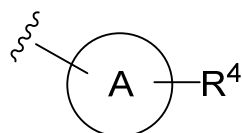
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (5) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, o
- (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

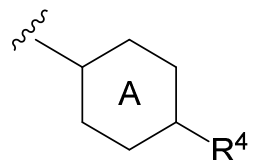
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi); y

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto C-2] (inventivo)

En una realización preferida de la invención, el compuesto (I) se define por lo siguiente:

R¹ es

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (ii) un grupo ciano, y
- (iii) un grupo alcoxi, o

- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo hidroxilo, y
- (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahidrofurilo);

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor),
 - (2) un grupo ciano,
 - (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
 - (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
 - (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y
- el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto Ca-2] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirano), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (ii) un grupo ciano, y
 - (iii) un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahydrofurilo);

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

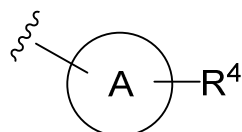
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor),
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
- (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

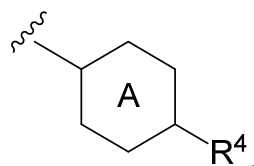
el Anillo A es un Anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi); y

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto C-3] (inventivo)

5 El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

10 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahydrofurilo);

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

20 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

25 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

30 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

35 (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

40 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto Ca-3] (inventivo)

45 El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

50 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

55 (i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahydrofurilo);

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

60 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
 (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

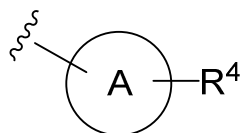
R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),
 (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), o
 (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, piridilo, triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

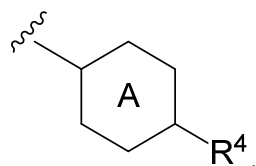
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, un anillo de benceno, un anillo de piridina) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi); y

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto C-4] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 (ii) un grupo ciano,
 (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
 (3) un grupo tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo, y
 (ii) un grupo tetrahidrofurilo;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
 (3) un grupo ciano,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o
 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo ciano,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(6) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o

(8) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo); y

el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un anillo de piridina.

[Compuesto Ca-4] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ (ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

(3) un grupo tetrahidropirano opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo tetrahydrofurilo;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(5) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(6) un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(7) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), o

(8) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

el Anillo A es

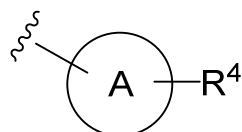
(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

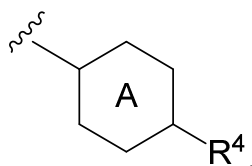
(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(2) un anillo de piridina; y

la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto D-1] (inventivo)

5 El Compuesto (I) en donde

R^1 es

- (1) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

10 R^2 es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^4 es

- 15 (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), o
- (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo); y

el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales es no sustituido, además de R^4 .

20 [Compuesto Da-1] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R^1 es

- 25 (1) un grupo cicloalquilo C_{5-6} (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R^2 es

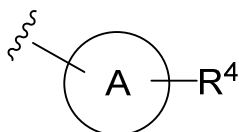
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

30 R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

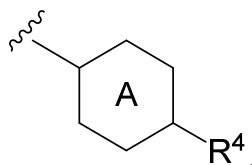
R^4 es

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), o
- (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo);

35 el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales es no sustituido, además de R^4 ; y la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



40 en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto D-2] (inventivo)

45

El Compuesto (I) en donde

R^1 es

- (1) un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo, o
- (2) un grupo tetrahidropiranilo sustituido con un grupo hidroxilo;

50 R^2 es

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

(2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(3) un grupo pirazolilo; y

el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales es no sustituido, además de R⁴.

[Compuesto Da-2] (inventivo)

El Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo, o

(2) un grupo tetrahidropirano sustituido con un grupo hidroxilo;

R² es

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

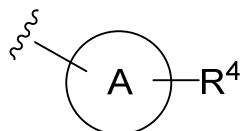
R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

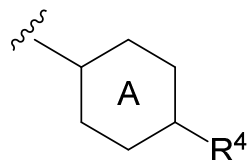
(2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o

(3) un grupo pirazolilo;

el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales es no sustituido, además de R⁴; y la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



[Compuesto E] Los compuestos específicamente preferidos de la invención incluyen:

2-[(3S,4S)-4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal del mismo,

4-Fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

2-((1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, los ejemplos de tales sales incluyen sales con ácido inorgánico tales como sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Además, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario) y similares, sal de amonio y similares.

El compuesto (I) puede ser un cristal, y tanto un cristal individual y las mezclas de cristales están comprendidas en el compuesto (I).

El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. En este punto, el cocrystal o la sal de cocrystal significan una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad). El cocrystal y la sal de cocrystal pueden producirse por medio del método de cocrystalización conocido en sí mismo.

El Compuesto (I) abarca solvatos (por ejemplo, hidrato) y no solvatos dentro del alcance del mismo. El compuesto (I)

puede ser un compuesto marcado o sustituido con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I). Puede usarse un compuesto marcado con o sustituido con un isótopo, por ejemplo, como un trazador usado para la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) (trazador de PET) y es útil en el campo del diagnóstico médico y similares.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención tiene un centro asimétrico, pueden estar presentes isómeros tales como enantiómeros y diastereómeros. Tales isómeros y una mezcla de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Cuando un isómero se forma debido a la conformación o tautomería, tales isómeros y una mezcla de los mismos están todos abarcados en el compuesto (I) de la presente invención.

Los métodos de producción del compuesto de la presente invención se explican a continuación.

El compuesto de materia prima y el reactivo usado y el compuesto obtenido en cada etapa en el siguiente método de producción pueden estar cada uno en una forma de una sal, y los ejemplos de dicha sal incluyen aquellos similares a las sales del compuesto de la presente invención.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una forma libre, puede convertirse en la sal objeto de acuerdo con un método conocido en sí mismo. Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, puede convertirse en la forma libre objeto o la otra sal de acuerdo con un método conocido en sí mismo.

El compuesto obtenido en cada etapa puede usarse directamente como la mezcla de reacción o como un producto bruto para la siguiente reacción. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y purificarse de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido en sí mismo, por ejemplo, un medio de separación tales como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, destilación fraccionada y cromatografía en columna.

Cuando el compuesto de materia prima y el reactivo usados en cada etapa están disponibles en el mercado, también puede usarse directamente el producto disponible en el mercado.

En la reacción en cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente a usar, por lo general es de 1 min - 48 h, preferentemente de 10 min - 8 h, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción en cada etapa, si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente a usar, por lo general es de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción en cada etapa, si bien la presión varía dependiendo de la clase del reactivo y el disolvente a usar, por lo general es de 1 atm - 20 atm, preferentemente de 1 atm - 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

Puede usarse un sintetizador de microondas tal como Initiator fabricado por Biotage para la reacción en cada etapa. Si bien la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente a usar, por lo general es de temperatura ambiente - $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, a menos que se especifique lo contrario. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente a usar, por lo general es de 1 min - 48 h, preferentemente de 1 min - 8 h, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción en cada etapa, el reactivo se usa en una cantidad de 0,5 equivalentes - 20 equivalentes, preferentemente de 0,8 equivalentes - 5 equivalentes, en relación con el sustrato, a menos que se especifique lo contrario. Cuando el reactivo se usa como un catalizador, el reactivo se usa en una cantidad de 0,001 equivalentes - 1 equivalentes, preferentemente de 0,01 equivalentes - 0,2 equivalentes, en relación con el sustrato. Cuando el reactivo se usa como un disolvente de reacción, el reactivo se usa en una cantidad de disolvente.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin disolvente, o por medio de la disolución o suspensión del compuesto de materia prima en un disolvente adecuado. Los ejemplos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes disolventes.

alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butilo, 2-metoxietanol;
éteres: éter dietílico, éter de difenilo, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano;
hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno;
hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano;
amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona;
hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono;
nitrilos: acetónitrilo;
sulfóxidos: sulfóxido de dimetilo;
bases orgánicas aromáticas: piridina;
anhídridos: anhídrido acético;
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético;
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico;

ésteres: acetato de etilo;
 cetonas: acetona, metil etil cetona;
 agua.

- 5 El disolvente mencionado con anterioridad puede usarse en una mezcla de dos o más clases de los mismos en una relación apropiada.

Quando se usa una base para la reacción en cada etapa, los ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos y las siguientes bases.

- 10 bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio;
 sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de hidrógeno de sodio y similares;
 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina;
 alcóxidos de metales: etóxido de sodio, terc-butoxido potásico;
 15 hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio;
 amidas de metales: amida de sodio, litiodiisopropilamida, litiohexametildisilazida;
 litios orgánicos: n-butil-litio.

- 20 Cuando un ácido o un catalizador ácido se usan para la reacción en cada etapa, los ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos.

- ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico;
 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-alcanforsulfónico;
 25 Ácido de Lewis: complejo de dietil éter de trifluoruro de boro, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro y cloruro de hierro anhidro.

- A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada etapa se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido en sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5ª Edición, Vol. 13 - 19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14 - 15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, 2da Edición revisada (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Edición Revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS Collective Vol. I - VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

- En cada paso, la protección o desprotección de grupos funcionales se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido en sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Wiley-Interscience, 2007, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed." (Theodora W. Greene, Peter GM Wuts); Thieme, 2004, "Protecting Groups 3ª Ed." (PJ Kocienski) y similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

- Los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo de alcohol y similares y el grupo de hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de tipo éter tales como metoximetil éter, éter bencílico, éter t-butildimetilsililo, éter de tetrahidropiraniolo; grupos protectores de tipo carboxilato tal como acetato y similares; grupos protectores de tipo sulfonato tal como metanosulfonato; grupos protectores de tipo carbonato tal como carbonato de t-butilo.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo carbonilo de aldehído incluyen grupos protectores de tipo acetal tales como dimetil acetal; grupos protectores cíclicos de tipo acetal tales como 1,3-dioxano cíclico.

- 50 Los ejemplos del grupo protector para el grupo carbonilo de cetona incluyen grupos protectores de tipo cetal tales como dimetil acetal; grupos protectores cíclicos de tipo cetal tales como 1,3-dioxano cíclico; grupos protectores de tipo oxima tales como O-metiloxima; grupos protectores de tipo hidrazona tal como N,N-dimetilhidrazona.

- Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxi incluyen grupos protectores de tipo éster tales como éster de metilo; grupos protectores de tipo amida tales como N,N-dimetilamida.

Los ejemplos del grupo protector para el tiol incluyen grupos protectores de tipo éter tales como tioéter de bencilo; grupos protectores de tipo éster tales como tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato.

- 60 Los ejemplos del grupo protector para el grupo amino, y heterociclo aromático tales como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores de tipo carbamato tales como carbamato de bencilo, carbamato de terc-butilo; grupos protectores de tipo amida tales como acetamida; grupos protectores de tipo alquilamina tales como N-trifenilmetilamina; grupos protectores de tipo sulfonamida tales como metanosulfonamida.

- 65 Los grupos protectores pueden eliminarse por medio de un método conocido en sí mismo, por ejemplo, métodos que usan ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de

tetrabutylamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), métodos de reducción.

5 Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor para su uso incluyen hidruros de metales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos como complejo de borano tetrahidrofurano; Níquel Raney; Cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano. Cuando se reduce el enlace carbono-carbono doble o el enlace triple, puede emplearse un método usando un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar.

10 Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del agente oxidante para su uso incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, t-butilhidroperóxido; percloratos tales como perclorato de tetrabutylamonio; cloratos tales como clorato de sodio; cloritos tales como clorito de sodio; ácidos periódicos tales como peryodato de sodio; reactivos de yodo hipervalentes tales como yodosilbenceno; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio; plomos tales como tetraacetato de plomo; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC, por sus siglas en inglés), dicromato de piridinio (PDC, por sus siglas en inglés), reactivo de Jones; compuestos halogenados tales como N-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

20 Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación radical en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales para su uso incluyen compuestos azo tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciador de radicales soluble en aguas tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA); trietilboro en la presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo. Los ejemplos del radical reactivo para su uso incluyen tributilestannano, tris(trimetilsilil)ilano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario.

25 Cuando se lleva a cabo una reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se usarán incluyen alquiliden fosforanos. Los alquiliden fosforanos pueden prepararse de acuerdo con un método conocido en sí mismo, por ejemplo, por medio de la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.

30 Cuando se lleva a cabo una reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo para su uso incluyen fosfonoacetatos tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos.

35 Cuando se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina) se usa como un reactivo. Alternativamente, un ácido orgánico o un ácido inorgánico también pueden usarse en lugar de un ácido de Lewis, y un anhídrido como anhídrido acético también puede usarse en lugar de un cloruro de ácido.

40 Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol) y una base (por ejemplo, una sal básica, una base orgánica) se usan como un reactivo.

45 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de adición nucleofílica por un carboanión, una reacción de adición de 1,4-nucleófilo (reacción de adición de Michael) por un carboanión o una reacción de desplazamiento de nucleófilos por un carboanión, los ejemplos de la base para su uso para la generación del carboanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas.

50 Cuando se lleva a cabo en cada etapa un reactivo de Grignard, los ejemplos del reactivo de Grignard para su uso incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio. El reactivo de Grignard puede prepararse de acuerdo con un método conocido en sí mismo, por ejemplo, por medio de la reacción de un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un magnesio metálico en un éter o tetrahidrofurano como disolvente.

55 Cuando se lleva a cabo una reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos aceptores de electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido de metal, una base inorgánica) se usan como un reactivo.

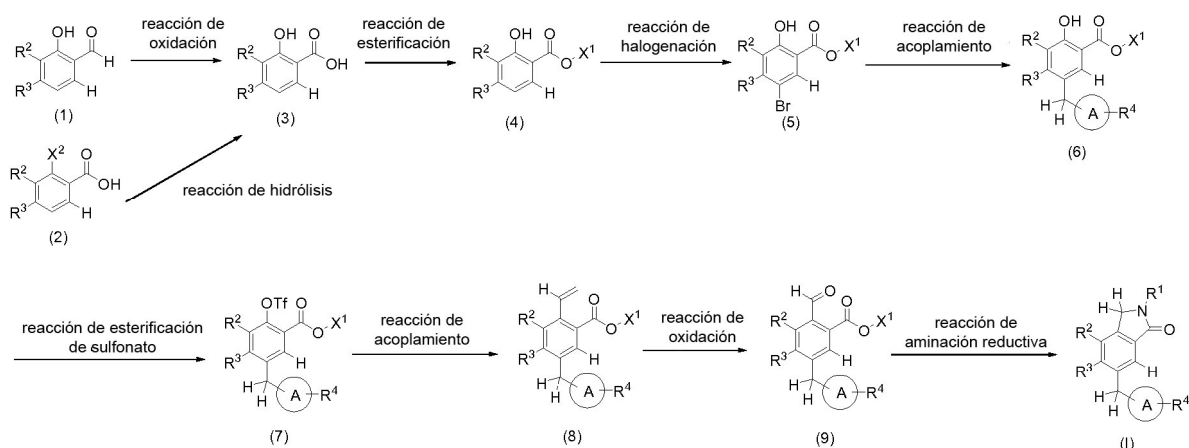
60 Cuando se lleva a cabo una reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se usan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) como un reactivo.

65 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato, los ejemplos del agente de azidación que se usará incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de sodio. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, un método que usa difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), se emplea un método que usa trimetilsililazida y un ácido de Lewis.

- 5 Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor para su uso incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo que se usará incluyen paraformaldehído, aldehídos tales como acetaldehído y cetonas tales como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de la amina a usarse incluyen amoníaco, aminas primarias tales como metilamina; aminas secundarias tales como dimetilamina.
- 10 Cuando se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD)) y trifenilfosfina como un reactivo.
- 15 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de esterificación, la reacción de amidación o la reacción de ureación, los ejemplos del reactivo que se usarán incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido y bromuros de ácido; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos, ésteres activados y sulfatos. Los ejemplos del agente de activación del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD); agentes de condensación de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio de n-hidrato (DMT-MM); agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como etilclorocloroformiato; hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; y combinaciones de los mismos. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, un aditivo tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) pueden añadirse al sistema de reacción.
- 20 Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador de metal que se usará incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II); compuestos de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0); compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I); compuestos de platino. Además, puede añadirse una base al sistema de reacción y los ejemplos de la misma incluyen bases inorgánicas y sales básicas.
- 25 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de tiocarbonilación, se usa típicamente pentasulfuro de fósforo como el agente tiocarbonilante. Alternativamente, un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ejemplo, 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson)) también puede usarse en lugar de pentasulfuro de fósforo.
- 30 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de Wohl-Ziegler, los ejemplos del agente de halogenación a usarse incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo. Además, la reacción puede acelerarse sometiendo a un iniciador de radicales tales como el calor, la luz, el peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares al sistema de reacción.
- 35 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo, los ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen ácidos hidrohálidos y haluros de ácido de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo para cloración, ácido bromhídrico al 48 % para bromación. Además, puede emplearse un método para producir un haluro de alquilo por medio de la reacción de un alcohol junto con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, también puede emplearse un método para producir un haluro de alquilo a través de dos etapas que comprende la conversión de un alcohol en el sulfonato correspondiente, y después por medio de la reacción del sulfonato junto con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.
- 40 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de Arbuzov, los ejemplos del reactivo para su uso incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo; y fosfitos tales como trietilfosfito, tri(isopropil)fosfito.
- 45 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de esterificación de sulfonato, los ejemplos del agente sulfonante a usarse incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida).
- 50 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de hidrólisis, un ácido o una base se usa como un reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster t-butilo, ácido fórmico, trietilsilano y similares pueden añadirse a un catión de t-butilo atrapar en forma reductora que se produce como un subproducto.
- 55 Cuando se lleva a cabo en cada etapa una reacción de deshidratación, los ejemplos del agente deshidratante para su uso incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxiclururo de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico.
- 60
- 65

El Compuesto (I) puede producirse a partir del compuesto (1) o el compuesto (2) de acuerdo con el siguiente método.

Esquema (a)



5 en donde X¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), X² es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y los otros símbolos están de acuerdo con lo definido con anterioridad.

10 En el Esquema (a), el compuesto (3) puede producirse sometiendo al compuesto (1) a una reacción de oxidación usando un oxidante que contiene manganeso tal como permanganato de potasio o sometiendo al compuesto (2) a una reacción de hidrólisis.

15 El Compuesto (4) puede producirse por una reacción de esterificación entre el compuesto (3) y alcoholes en las condiciones ácidas con ácido sulfúrico.

El Compuesto (5) puede producirse sometiendo al compuesto (4) a una reacción de halogenación usando un agente de halogenación tal como bromo.

20 El Compuesto (6) puede producirse sometiendo al compuesto (5) a una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de metal. La reacción puede ser una reacción de dos etapas a través de un borato. El haluro que se hace reaccionar con un borato puede producirse de acuerdo con un método conocido en sí mismo.

25 El Compuesto (7) puede producirse sometiendo al compuesto (6) a una reacción de esterificación de sulfonato usando un agente sulfonante.

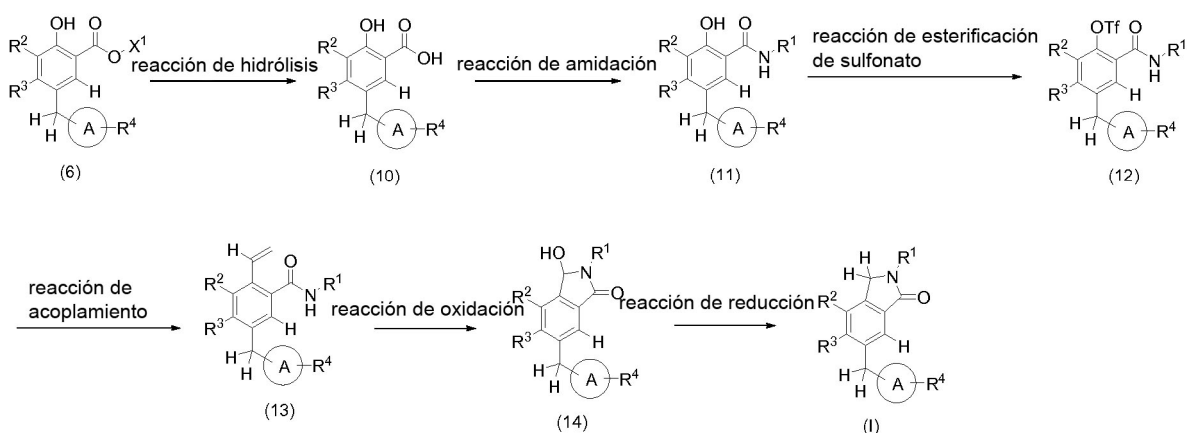
El Compuesto (8) puede producirse sometiendo al compuesto (7) a una reacción de acoplamiento en la presencia de un compuesto de paladio.

30 El Compuesto (9) puede producirse sometiendo al compuesto (8) a una reacción de oxidación.

El Compuesto (I) puede producirse sometiendo al compuesto (9) a una reacción de aminación reductora con una amina usando un agente reductor.

35 El Compuesto (I) también puede producirse a partir del compuesto (6) de acuerdo con el siguiente método.

Esquema (b)



en donde cada símbolo es como se define anteriormente.

- 5 En el Esquema (b), el compuesto (10) puede producirse sometiendo al compuesto (6) a una reacción de hidrólisis usando un ácido o una base.

El Compuesto (11) puede producirse activando el compuesto (10) usando un agente de activación de un ácido carboxílico y luego sometiendo al compuesto resultante a una reacción de amidación con una amina.

- 10 El Compuesto (12) puede producirse sometiendo al compuesto (11) a una reacción de esterificación de sulfonato usando un agente de sulfonación.

- 15 El Compuesto (13) puede producirse sometiendo al compuesto (12) a una reacción de acoplamiento en presencia de un compuesto de paladio.

- 20 El Compuesto (14) puede producirse sometiendo al compuesto (13) a una reacción de oxidación. En la reacción, el aldehído resultante se cicla. Los ejemplos del oxidante para su uso incluyen aquellos similares al oxidante usado en la etapa de producción del compuesto (9) a partir del compuesto (8) en el Esquema (a).

- El Compuesto (I) puede producirse sometiendo al compuesto (14) a una reacción de reducción.

- 25 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos también están comprendidos en el compuesto (I), y pueden obtenerse como un único producto de acuerdo con métodos de síntesis y de separación conocidos en sí mismos. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también está comprendido en el compuesto (I).

- 30 El isómero óptico puede producirse de acuerdo con un método conocido en sí mismo. Para ser específicos, el isómero óptico se obtiene usando un intermedio sintético ópticamente activo, o sometiendo al producto de racemato final a una resolución óptica de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el método de resolución óptica puede ser un método conocido en sí mismo, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros.

- 35 1) Método de recristalización fraccional

- Un método en donde una sal con un racemato se forma con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido mandélico, (+)-ácido tartárico, (-)-ácido tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina) que está separada por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, una etapa de neutralización para dar un isómero óptico libre.

- 2) Método de columna quiral

- 45 Un método en donde un racemato o una sal del mismo se aplican a una columna para la separación de un isómero óptico (columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía de líquidos, por ejemplo, una mezcla de los isómeros ópticos se aplica a una columna quiral tales como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricado por Daicel Corporation) y similares y se desarrolla con agua, diversos tampones (por ejemplo, tampón fosfato) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido

trifluoroacético, dietilamina), sola o como una solución mixta de los mismos para separar el isómero óptico.

3) Método de diastereómeros

Un método en donde una mezcla racémica se prepara en una mezcla diastereomérica por medio de la reacción química con un reactivo ópticamente activo, que está hecho en una sola sustancia por un medio de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía) y similares, y se somete a un tratamiento químico tales como hidrólisis y similares para retirar un resto de reactivo ópticamente activo, a partir del cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un grupo hidroxilo, o un grupo amino primario o secundario dentro de una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético], (-)-ácido mentoxiacético) se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto de éster o el compuesto de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo de ácido carboxílico, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol ópticamente activo se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto de amida o el compuesto de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original, por medio de hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, el compuesto puede convertirse en una sal de objetivo, de acuerdo con un método conocido en sí mismo o un método análogo al mismo. A la inversa, cuando se obtiene en forma de una sal, la sal puede convertirse en una forma libre u otra sal objetivo de acuerdo con un método conocido en sí mismo o un método análogo al mismo.

El compuesto (I) puede ser un profármaco, y el profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc. bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, por lo tanto, es un compuesto que sufre una oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc. para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que se somete a hidrólisis por el ácido gástrico, etc. para convertirse en el compuesto (I).

Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o t-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación). Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido en sí mismo.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUJIN no KAIHATSU (Desarrollo de Productos Farmacéuticos)", vol. 7, Design of Molecules, p. 163 a 198 (HIROKAWA SHOTEN).

El compuesto (I) puede ser un cristal, y una sola forma cristalina y una mezcla de formas cristalinas están ambos englobados en el compuesto (I) de la presente invención. El cristal puede producirse por medio de la cristalización de acuerdo con un método de cristalización conocido en sí mismo.

El compuesto (I) es útil para los mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano) como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, por ejemplo, (1) enfermedades psiquiátricas [por ejemplo, depresión, depresión grave, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, síntomas de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del espectro autista, síndrome X frágil, síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (por ejemplo, síntomas positivos, síntomas negativos y deterioro cognitivo), deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, epilepsia, síntoma de ansiedad, estado mental ansioso, anormalidad emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, desmayos, adicción, bajo deseo sexual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), depresión grave psicótica, depresión grave refractaria, depresión resistente al tratamiento], (2) enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia multi-infarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, síndrome de Down, demencia vascular,

parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neurogénesis motora (MND por sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de priones, parálisis cerebral, esclerosis múltiple],

(3) trastornos de la cognición y la memoria relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de la memoria relacionados con la edad, demencia senil]

(4) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos intrínsecos del sueño (por ejemplo, insomnio psicofisiológico y similares), trastorno del sueño extrínseco, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (*jet lag*), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón irregular de sueño y vigilia, síndrome de fase retardada del sueño, síndrome de fase de sueño avanzada, sueño-vigilia distinto de 24 h y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados al trastorno médico o psiquiátrico interno (por ejemplo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis de ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis insomne, síndrome de la apnea del sueño],

(5) depresión respiratoria provocada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa y similares,

(6) lesión cerebral traumática, apoplejía cerebral, anorexia neurótica, trastorno de la alimentación, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno de la alimentación, dependencia del alcohol, abuso del alcohol, amnesia alcohólica, paranoia por alcohol, preferencia por el alcohol, abstinencia del alcohol, demencia alcohólica, intoxicación por alcohol, celos por el alcohol, manía alcohólica, trastorno psiquiátrico dependiente del alcohol, demencia alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, abstinencia del fármaco, migraña, dolor de cabeza por estrés, dolor de cabeza catatónico, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, hipertensión, enfermedad cardíaca, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperventilación, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia provocada por la infección por VIH, síndrome de inmunodeficiencia provocado por el estrés, meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por estrés, vómitos neurológicos, úlcera péptica, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastorno gastrointestinal por estrés, y

(7) dolor.

Un modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M1 colinérgico es en particular preferentemente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy y similares.

Dado que el compuesto (I) tiene una alta actividad del modulador alostérico positivo del receptor muscarínico M1 colinérgico, se espera que proporcione un excelente efecto profiláctico o terapéutico para las enfermedades mencionadas con anterioridad.

El Compuesto (I) muestra una excelente solubilidad en agua, la segunda solución del Japanese Pharmacopeia Elution Test o la segunda solución de la Japanese Pharmacopoeia Disintegration Test, muestra una excelente cinética *in vivo* (por ejemplo, vida media en plasma del fármaco, migración intracerebral, estabilidad metabólica, inhibición de CYP), muestra una baja toxicidad (por ejemplo, más excelente como un medicamento en términos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción de fármacos, carcinogenicidad, fototoxicidad y similares) y también tiene excelentes propiedades como un producto farmacéutico tales como algunos efectos secundarios. Por lo tanto, el compuesto (I) puede administrarse de forma segura por vía oral o parenteral a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano y similares). Los ejemplos de la vía "parenteral" incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, intra-órganos, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal y las administraciones intratumorales, la administración en la vecindad de tumor y la administración directa en la lesión.

Una preparación que contiene el compuesto (I) puede ser cualquiera de una preparación sólida tales como polvo, gránulo, comprimido, cápsula, película oralmente disgregable o un agente líquido, tales como jarabe, emulsión e inyección.

El medicamento de la presente invención puede producirse por un método convencional tales como combinación, amasado, granulación, formación de comprimidos, revestimiento, tratamiento de esterilización, emulsificación de acuerdo con la forma de la preparación. En cuanto a la producción de la preparación, por ejemplo, puede mencionarse cada artículo de las Japanese Pharmacopoeia Preparation General Rules. Además, el medicamento de la presente invención puede formarse en una preparación de liberación sostenida que contiene un principio activo y un compuesto de polímero biodegradable. La preparación de liberación sostenida puede producirse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-H9-263545.

En la preparación de la presente invención, el contenido del compuesto (I) varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es generalmente del 0,01 al 100 % en peso, preferentemente del 0,1 al 50 % en peso, más preferentemente del 0,5 al 20 % en peso, como la cantidad del compuesto (I) con relación al conjunto de la preparación.

Cuando el compuesto (I) se usa como los productos farmacéuticos mencionados con anterioridad, puede usarse solo

o en mezcla con un vehículo adecuado, farmacológicamente aceptable, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, celulosa cristalina, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, talco), diluyentes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina fisiológica) y si se desea, con los aditivos (por ejemplo, un estabilizador, un conservante, un colorante, una fragancia, un agente solubilizante, un emulsionante, un tampón, un agente isotónico), por un método convencional, que se procesa en una forma de dosificación de un agente sólido tales como un polvo, gránulo fino, gránulo, comprimido, cápsula o una forma líquida tal como una inyección y se administra de forma segura por vía oral o parenteral. Cuando el compuesto (I) se forma como una preparación para la administración tópica, también puede administrarse directamente a la parte afectada de una enfermedad articular. En este caso, se prefiere una inyección. El compuesto también puede administrarse como un agente parenteral para la administración tópica (por ejemplo, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección al órgano, inyección en la vecindad de una articulación y similares, una preparación sólida, tales como implante, gránulos, polvos y similares, líquidos tales como una suspensión y similares, pomada).

Para la formulación en una inyección, por ejemplo, el compuesto (I) se formula en una suspensión acuosa con un agente dispersante (por ejemplo, un tensioactivo tales como Tween 80, HCO-60, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, ácido hialurónico, polisorbato), conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno), agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa), tampón (por ejemplo, carbonato de calcio), ajustador de pH (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio) para dar una preparación práctica para inyección. Además, una suspensión oleaginosa puede obtenerse dispersando el compuesto junto con el aceite vegetal tales como aceite de sésamo, aceite de maíz o una mezcla de los mismos con un fosfolípido tales como lecitina o triglicérido de cadena media (por ejemplo, Miglyol 812) para dar una inyección que realmente se usa.

La dosis del compuesto (I) varía en función del sujeto de administración, la vía de administración y de los síntomas y no está limitada en particular. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes adultos (peso corporal adulto de 40 a 80 kg, por ejemplo, 60 kg) con enfermedad de Alzheimer, la dosis es, por ejemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal/día, como compuesto (I). Esta cantidad puede administrarse en una a tres porciones por día.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura, solo o mezclando con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido en sí mismo (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa) como el método de producción de una preparación farmacéutica, y en forma de, por ejemplo, comprimido (que incluye un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con película, un comprimido sublingual, un comprimido de disgregación oral, bucal), píldora, polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, un líquido, una emulsión, una suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo, película de disgregación oral, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulos, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalaación), gotas para los ojos y similares, por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, administraciones intraperitoneales y administración en la lesión).

Como el "vehículo farmacéuticamente aceptable" mencionado con anterioridad, pueden usarse diversos vehículos orgánicos o inorgánicos convencionalmente usados como materiales de preparación (materias primas). Por ejemplo, un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un agente disgregante y similares se usan para preparaciones sólidas, y un disolvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un tampón, un agente calmante y similares se usan para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, también pueden usarse aditivos de preparación tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, un agente edulcorante.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligo.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal.

Los ejemplos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.

Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio.

5 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa.

10 Los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol.

Los ejemplos del tampón incluyen soluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos.

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

15 Los ejemplos del conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico.

Los ejemplos de antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol.

20 Si bien la composición farmacéutica varía de acuerdo con la forma de dosificación, el método de administración, el vehículo y similares, puede producirse de acuerdo con un método convencional por medio de la adición del compuesto de la presente invención en una proporción de generalmente el 0,01 - 100 % (p/p), preferentemente del 0,1 - 95 % (p/p), de la cantidad total de la preparación.

25 El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros principios activos (en lo sucesivo en el presente documento se abreviará como fármaco concomitante).

30 Los ejemplos de fármaco concomitante incluyen los siguientes. benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetine, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropión, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de bupropión, citrato de tandospirona, clorhidrato de osetozotan, etc.), antagonista de 5-HT₃ (ciamemazina, etc.), inhibidor β no selectivo cardiaco (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de la histamina H₁ (clorhidrato de hidroxicina, etc.), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco contra la ansiedad (meprobamato, etc.), antagonista de la taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre los receptores de glutamato metabotrópicos, antagonista de CCK, β 3 antagonista de adrenalina (clorhidrato de amibegron etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina periférico, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato etc.), antagonista cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármacos anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para el dolor de cabeza, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon, etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia gravis, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autonómica, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para ludópatas patológicos, fármaco terapéutico para el síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a sustancias, fármaco terapéutico para el síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson (Levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, rasagilina, zonisamida, entacapona, amantadina, talipexol, pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina, cabergolina, pergolida, bromocriptina, istradefilina, trihexifenidilo, biperideno, piroheptina, profenamina, prometazina, droxidopa, combinación de esos fármacos, etc.),

fármaco terapéutico para la demencia de la enfermedad de Parkinson (rivastigmina), fármaco terapéutico para la demencia con cuerpos de Lewy (donepezilo), fármaco terapéutico para ELA (riluzol, factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para la anomalía lipídica tales como fármacos para reducir el colesterol (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato etc.), inhibidor de escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de dromomanía debido a la demencia (sedantes, fármaco contra la ansiedad, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco contra la obesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (DMARD), agente anti-cáncer, fármaco terapéutico para el hipotiroidismo (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o un derivado de la misma (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), promotor de la diferenciación neuronal, promotor de regeneración nerviosa, fármaco no esteroide anti-inflamatorio (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, etc.), esteroides (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármaco anti-citocina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), medicamento anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

Por medio de la combinación del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, un efecto superior tales como

(1) la dosis puede reducirse en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco que se combina con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la afección de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),

(3) el período de tratamiento puede ajustarse además por medio de la selección de un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención,

(4) puede diseñarse un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención,

(5) puede proporcionarse y lograrse un efecto sinérgico por medio de un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En lo sucesivo en el presente documento el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usados en combinación se denominan el "agente de combinación de la presente invención".

Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo pueden administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o pueden administrarse en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis usada clínicamente y puede seleccionarse en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está restringido en particular, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Los ejemplos de tal modo de administración incluyen los siguientes métodos:

(1) administración de una sola preparación obtenida por medio del procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de una manera escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración en forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

El agente de combinación de la presente invención muestra una baja toxicidad. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante mencionado con anterioridad puede combinarse con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con el método conocido para preparar una composición farmacéutica tales como comprimidos (que incluyen un comprimido recubierto de azúcar y un comprimido recubierto con película), polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida, etc. Estas composiciones pueden administrarse en forma segura por vía oral o no oral (por ejemplo, tópica, rectal, administración intravenosa). La inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, o por administración intraorgánica o directamente en la lesión.

Los ejemplos de los vehículos farmacológicamente aceptables que pueden usarse para la producción de un agente de combinación en la presente invención, pueden mencionarse diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Para preparaciones sólidas, por ejemplo, pueden usarse

excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes. Para preparaciones líquidas, por ejemplo, pueden usarse disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tampón, agentes calmantes. Cuando sea necesario, pueden usarse conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes y agentes humectantes convencionales de acuerdo con lo apropiado.

La relación de mezcla del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención puede seleccionarse de forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y por lo general de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente además de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20 % en peso, basándose en la preparación.

El contenido de fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y por lo general de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente además de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20 % en peso, basándose en la preparación.

El contenido de aditivos tales como un vehículo en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y por lo general de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99,99 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 % en peso, basándose en la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones, el contenido del mismo es similar a los anteriores.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente con referencia a Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, que no deben interpretarse como limitantes, y la invención puede cambiarse dentro del alcance de la presente invención.

En los siguientes Ejemplos, la "temperatura ambiente" significa por lo general de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para disolventes mixtos son relaciones de volumen de mezcla, a menos que se especifique lo contrario. % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. Las proporciones de disolventes de elución son relaciones de mezcla de volumen, a menos que se especifique lo contrario.

El "óxido de osmio (catalizador fijo I)" en el Ejemplo quiere decir óxido de osmio (VIII) (aproximadamente un 7 % de contenido) fijado a un polímero de alta resistencia a los disolventes, el cual está disponible comercialmente de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., a menos que se especifique lo contrario. Además, "hidruro de sodio" significa una dispersión en aceite al 60 % (mezcla mineral).

En los siguientes Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

NBS: N-bromosuccinimida

AIBN: 2,2'-azobis(isobutironitrilo)

DME: 1,2-dimetoxietano

[M+H]⁺: pico del ion molecular

M: concentración en moles

N: concentración normal

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

t_{Rn} (n = 1-4): tiempo de retención en cromatografía líquida de alta resolución (el número significa el orden de elución)

El RMN ¹H (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) se midió por medio de RMN con transformadas de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Algunas veces no se describen los picos con protones muy leves, tales como un grupo hidroxí, un grupo amino y similares.

El EM (espectro de masas) se midió por medio de CL/EM (cromatografía líquida/espectrómetro de masas). Como

ionización, se utilizó el método ESI (Ionización por Electro Pulverización) o el método APCI (Ionización Química a Presión Atmosférica). Los datos indican aquellos valores reales medidos (encontrados). Por lo general, se observan picos de iones moleculares. En el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), puede observarse un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo terc-butilo como un ion de fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), puede observarse un pico después de la eliminación de H₂O como un ion de fragmento. En el caso de una sal, por lo general se observa un pico de ion o iones de fragmento de pico molecular de la forma libre.

Ejemplo 1

rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A) 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-benzoato de metilo (5,27 g) en trifluorometilbenceno (50,0 ml) se añadieron AIBN (0,04 g) y N-bromosuccinimida (4,50 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,89 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (3H, s), 4,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz).

B) rac-6-bromo-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)isoindolin-1-ona

A una solución de metil 5-bromo-2-(bromometil)benzoato (0,50 g) en DMF (5,00 ml) se añadieron clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,37 g) y N-etildiisopropilamina (1,42 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 5 %, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,22 g).

EM: [M+H]⁺ 312,0.

C) rac-6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)isoindolin-1-ona

A una solución de rac-6-bromo-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)isoindolin-1-ona (0,23 g) en THF (3,0 ml) se añadieron cloruro de ((6-cloropiridin-3-il)metil)zinc (II) (3,66 ml) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,07 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron bicarbonato de sodio acuoso al 5 % y acetato de etilo, la mezcla se agitó, y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,15 g).

EM: [M+H]⁺ 357,2.

D) rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A una solución de rac-6-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)isoindolin-1-ona (0,09 g) en un disolvente mixto de THF (9,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,11 g), carbonato de cesio (0,33 g) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,03 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 85 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,03 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, s a), 1,53 (1H, s a), 1,66 (3H, s a), 1,94 (1H, s a), 3,54 (1H, s a), 3,78 (1H, d, J = 7,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,71 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,43 a 7,68 (5H, m), 7,92 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, s).

Ejemplo 2

rac-5-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)encil)isoindolin-1-ona

A) 4-cloro-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de metil 5-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzoato (2,40 g) en tolueno (75,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,44 g), acetato de potasio (2,66 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,32 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 14 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó

con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,34 g).

EM: $[M-H]^+ 311,1$.

B) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de metil 4-cloro-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,15 g) en un disolvente mixto de tolueno (4,00 ml)-etanol (0,80 ml)-agua (0,80 ml) se añadieron 1-(4-(bromometil fenil)-1H-pirazol (0,11 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 g) y fosfato de tripotasio (0,26 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,06 g).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90-3,93 (3H, m), 4,06 (2H, s), 6,41-6,48 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,57-7,66 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 10,69 (1H, s).

C) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-hidroxibenzoato (0,18 g) en DMF (3,00 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,03 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,21 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,18 g).

EM: $[M+H]^+ 475,0$.

D) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de metil 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (0,18 g) en DMF (3,50 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,17 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,01 g) y cloruro de litio (0,12 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,13 g).

EM: $[M+H]^+ 353,1$.

E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-formilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-vinilbenzoato de metilo (0,12 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,04 g) y peryodato de sodio (0,36 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

F) rac-5-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-cloro-2-formilbenzoato de metilo (0,12 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,05 g), trietilamina (0,05 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,08 g) en THF (2,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,50 ml) y THF (2,50 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,15 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 mg).

RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,23-1,36 (3H, m), 1,48-1,72 (4H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,76 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,48-6,54 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,69-7,78 (4H, m), 8,43 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo 3

rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (2,00 g) en metanol (10,0 ml) se añadió una solución 0,6 M (diazometil)trimetilsilano/hexano (14,8 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,12 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,08 g).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (H, s), 6,49 (1H, s), 7,99 (1H, s), 10,93 (1H, s).

B) 2-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (2,08 g) en tolueno (70,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,03 g), acetato de potasio (2,35 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,28 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 14 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,93 g).
EM: [M-H] + 309,2.

C) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,80 g) en un disolvente mixto de DME (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,62 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g) y carbonato de sodio (0,55 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).
EM: [M-H] + 339,1.

D) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (0,18 g) en DMF (4,00 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,03 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,21 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,24 g).
EM: [M+H]⁺ 471,1.

E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,23 g) en DMF (4,50 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,22 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,16 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,16 g).
EM: [M+H]⁺ 349,1.

F) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metoxi-2-vinilbenzoato de metilo (0,16 g) en un disolvente mixto de acetona (2,20 ml) acetonitrilo (2,20 ml)-agua (2,20 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,06 g) y peryodato de sodio (0,48 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 351,1.

G) rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metoxibenzoato de metilo (0,16 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,07 g), trietilamina (0,06 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,10 g) en THF (3,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (3,50 ml) y THF (3,50 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,36 (3H, m), 1,42-1,74 (4H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 3,49-3,63 (1H, m), 3,70-3,83 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,70 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,48-6,53 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,67-7,77 (3H, m), 8,42 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 4

2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoico

A una solución de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (5,00 g) en ácido acético (70,0 ml) se añadió bromo (1,68 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó por medio de filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,78 g). EM: [M-H]⁺ 229,0.

B) 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoico (6,78 g) en metanol (200 ml) se añadió ácido sulfúrico gota a gota (6,77 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado en enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,56 g). EM: [M-H]⁺ 243,0.

C) 2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (3,20 g) en tolueno (95,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,97 g), acetato de potasio (3,84 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,46 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,84 g). EM: [M+H]⁺ 293,1.

D) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,40 g) en un disolvente mixto de DME (21,0 ml)-agua (7,00 ml) se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (1,14 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,28 g) y carbonato de sodio (1,02 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g). EM: [M+H]⁺ 323,1.

E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,85 g) en DMF (17,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,13 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,03 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,13 g). EM: [M+H]⁺ 455,1.

F) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (1,12 g) en DMF (25,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (1,08 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,09 g) y cloruro de litio (0,77 g), y la mezcla se agitó a 90 °C 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,73 g).

EM: [M+H]⁺ 333,1.

G) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo (0,31 g) en un disolvente mixto de acetona (6,20 ml) acetonitrilo (6,20 ml)-óxido de osmio se añadieron agua (6,20 ml) (catalizador fijo I) (0,12 g) y peryodato de sodio (1,00 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 335,1.

H) 2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,16 g), (1S,2S)-2-aminociclopentanol clorhidrato (0,06 g), trietilamina (0,07 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,11 g) en THF (3,10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (3,10 ml) y THF (3,10 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,20 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (71 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45-1,97 (6H, m), 2,32 (3H, s), 4,00-4,28 (4H, m), 4,40 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,49-6,56 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 12,8 Hz), 7,67-7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 5

rac-6-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona

A) 5-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,61 g) en THF (20,0 ml) se añadieron 0,5 M (2-cloro-5-piridil)cloruro de metilzinc/solución de THF (12,5 ml) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,13 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,52 g).

EM: [M+H]⁺ 292,0.

B) 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 5-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,09 g) en un disolvente mixto de THF (2,40 ml)-agua (0,80 ml) se añadieron 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,14 g), carbonato de potasio (0,17 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 85 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,09 g).

EM: [M+H]⁺ 352,1.

C) 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,27 g) en DMF (6,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,04 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,30 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto del título (0,26 g).
EM: [M+H]⁺ 484,1.

D) 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-4-metil-2-vinilbenzoato) de metilo

A una solución de 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-4-metil-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,26 g) en DMF (5,5 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,24 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,17 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,18 g).
EM: [M+H]⁺ 362,1.

E) 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo (0,18 g) en un disolvente mixto de acetona (2,80 ml) acetonitrilo (2,80 ml)-agua (2,80 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,06 g) y peryodato de sodio (0,53 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,18 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 364,2.

F) rac-6-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidroxyciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona

Una solución de 5-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,09 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,04 g), trietilamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g) en THF (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,00 ml) y THF (2,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 g).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27-1,59 (5H, m), 1,81 (2H, d, J = 11,7 Hz), 1,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,13-2,24 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,61-3,73 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,06-4,15 (1H, m), 4,29-4,47 (2H, m), 7,27-7,39 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo 6

rac-2-(trans-2-hidroxyciclohexil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona

A) 2-hidroxi-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de 5-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,35 g) en un disolvente mixto de THF (8,40 ml)-agua (2,80 ml) se añadieron 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,53 g), carbonato de potasio (0,66 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 85 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,35 g).
EM: [M+H]⁺ 349,1.

B) 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)benzoato de metilo (0,34 g) en DMF (7,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,05 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,39 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,22 g).
EM: [M+H]⁺ 481,1.

C) 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,21 g) en DMF (4,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,19 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,14 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).
EM: [M+H]⁺ 359,1.

D) 2-formil-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de 4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,11 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,04 g) y peryodato de sodio (0,33 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 361,2.

E) rac-2-(trans-2-hidroxyciclohexil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona

Una solución de 2-formil-4-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)benzoato de metilo (0,06 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,02 g), trietilamina (0,02 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,04 g) en THF (1,20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (1,20 ml) y THF (1,20 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,06 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23-1,36 (3H, m), 1,45-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,58 (1H, dt, J = 11,8, 5,6 Hz), 3,74-3,85 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,73 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo 7

3-fluoro-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo

A) 6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2,4-dimetoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,30 g), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,02 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,21 g) en THF (6,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (6,00 ml) y THF (6,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,38 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,25 g).
EM: [M+H]⁺ 454,2.

B) 6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metilisoindolin-1-ona

A una solución de 6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2,4-dimetoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona (0,24 g) en ácido trifluoroacético (4,34 ml) se añadió anisól (0,23 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,15 g).
EM: [M+H]⁺ 304,1.

C) 3-fluoro-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo

A una solución de 6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metilisoindolin-1-ona (0,05 g) en DMF (1,00 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,07 g) y 2,3-difluorobenzonitrilo (0,05 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 150 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en

partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego por medio de HPLC (agua/metanol) para dar el compuesto del título (7,80 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,39 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,90 (2H, s), 6,50-6,55 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,65-7,73 (2H, m), 7,75-7,91 (4H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 8

5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,10 g), tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,03 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g) en THF (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,00 ml) y THF (2,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59-1,70 (2H, m), 1,80 (2H, qd, J = 12,1, 4,3 Hz), 2,32 (3H, s), 3,3-3,49 (2H, m), 3,94 (2H, dd, J = 11,1, 4,0 Hz), 4,09 (2H, s), 4,18-4,29 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,49-6,55 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 13,9 Hz), 7,70-7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 9

rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-hidroxyciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (15,0 g) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (10,1 ml) gota a gota en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 70 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,2 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,65 (1H, s).

B) 4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g) en tolueno (30,0 ml) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,60 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,53 g), ácido ciclopropilborónico (2,79 g) y carbonato de sodio (3,44 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,80 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,70-0,80 (2H, m), 0,97-1,07 (2H, m), 1,85-1,99 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,61-6,73 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,50 (1H, s).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (1,80 g) en ácido acético (15,0 ml) se añadió bromo (1,57 g) gota a gota en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se recolectó por medio de filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,28 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,69-0,82 (2H, m), 1,2-1,12 (2H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,88 (1H, s), 10,38 (1H, s).

D) 4-ciclopropil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (1,05 g) en tolueno (30 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,48 g), acetato de potasio (1,14 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,14 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,72 g).

EM: [M+H]⁺ 319,2.

E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-ciclopropil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,36 g) en un disolvente mixto de DME (5,70 ml)-agua (1,90 ml) se añadió 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,27 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g) y carbonato de sodio (0,24 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).
EM: [M+H]⁺ 349,1.

F) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (0,25 g) en DMF (5,00 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,04 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,29 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,33 g).
EM: [M+H]⁺ 481,1.

G) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,33 g) en DMF (6,60 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,30 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,22 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,22 g).
EM: [M+H]⁺ 359,2.

H) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-formilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-vinilbenzoato de metilo (0,22 g) en un disolvente mixto de acetona (4,40 ml) acetonitrilo (4,40 ml)- agua (4,40 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,65 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 361,2.

I) rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4-ciclopropil-2-formilbenzoato de metilo (0,11 g), clorhidrato de trans-2-aminociclopentanol (0,04 g), trietilamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g) en THF (2,20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (2,20 ml) y THF (2,20 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,06 g).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,89-0,98 (2H, m), 1,47-1,75 (4H, m), 1,79-2,07 (3H, m), 4,06-4,25 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,90 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,49-6,54 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, s), 7,70-7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 10

rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona

A) 2-cloro-1-(metoximetoxi)-3-(trifluorometil)benceno

A una suspensión de hidruro de sodio (3,78 g) en THF (150 ml) se añadieron gota a gota 2-cloro-3-

hidroxibenzotrifluoruro añadido (12,4 g) y clorometil metil éter (6,10 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 12 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (16,8 g) como un producto bruto.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,53 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,34-7,39 (2H, m).

B) 3-cloro-2-[(metoxicarbonil)oxi]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

10 A una solución de 2-cloro-1-(metoximetoxi)-3-(trifluorometil)benceno (11,8 g) en THF (100 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (solución de hexano 2,5 M) (21,0 ml) a -10 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (23,0 g) en THF (50,0 ml), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,00 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz).

C) 3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

20 A una solución de 3-cloro-2-[(metoxicarbonil)oxi]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,00 g) en metanol (60,0 ml) se añadió carbonato de potasio (8,00 g), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,50 g).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (3H, s), 7,29 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,55 (1H, s a).

D) 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

30 A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,30 g) en DMF (65,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,41 g) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (3H, s), 8,13 (1H, s), 11,43 (1H, s a).

35 E) 3-cloro-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

40 A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (4,80 g) en tolueno (70,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (5,48 g), acetato de potasio (4,20 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,51 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,10 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (12H, s), 4,02 (3H, s), 7,88 (1H, s), 11,57 (1H, s a).

45 F) 4-(1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

50 A una solución de 4-fluorobenzoato de etilo (105 g) en DMSO (250 ml) se añadieron pirazol (34,0 g) y carbonato de potasio (138 g), y la mezcla se calentó con agitación a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (73,7 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,49 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,8 Hz).

G) [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]metanol

55 A una solución de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (73,7 g) en THF (500 ml) se añadieron borohidruro de sodio (19,5 g) y cloruro de calcio (56,8 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y después se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 4). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con metil terc-butil éter para dar el compuesto del título (49,6 g).

60 ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,79 (1H, s), 4,68 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 1,6 Hz).

65 H) 1-[4-(clorometil)fenil]-1H-pirazol

A una solución de [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]metanol (24,0 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (26,3 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con metil terc-butil éter para dar el compuesto del título (23,5 g).

¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62 (2H, s), 6,48 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz).

I) 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo y ácido 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,50 g) en 1,4-dioxano (30,0 ml) se añadió 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (0,76 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,23 g) y trihidrato de fosfato tripotásico (2,10 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,12 g) y ácido 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico (0,70 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 2,0 Hz), 6,40 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,40 (1H, s a).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,49 (2H, s), 4,18 (1H, s), 6,40-6,52 (1H, m), 7,5-7,24 (2H, m), 7,44-7,58 (2H, m), 7,78-7,95 (3H, m). No se observó un protón activo.

J) 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,15 g) en diclorometano (5,00 ml) se añadieron trietilamina (0,05 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,14 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 542,9.

K) 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de metilo (0,24 g) en THF (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,07 g), carbonato de cesio (0,24 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía prep-en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (3H, s), 4,28 (2H, d, J = 2,0 Hz), 5,32 (1H, d, J = 18,0 Hz), 5,54 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,43-6,48 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 17,6, 11,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz).

L) 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

A una solución de ácido 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico (0,60 g) en diclorometano (20,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,29 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de trietilamina (2,00 ml) en etanol (40,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 2,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,42-6,49 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,66-7,73 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,49 (1H, s a).

M) 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de etilo

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (0,20 g) en diclorometano (15,0 ml) se añadieron trietilamina (0,10 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,27 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 557,0.

N) 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

A una solución de 3-cloro-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de etilo (0,25 g) en THF (8,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,13 g), carbonato de cesio (0,46 g) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,25-4,34 (4H, m), 5,34 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,54 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,46 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 17,2, 11,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz).

O) ácido 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico

A una solución de 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,80 g) y 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (0,80 g) en THF (5,08 ml)-agua (5,08 ml) se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,20 g) y metanol (0,50 ml), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,28 (2H, s), 5,44 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,59 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,49 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 18,0, 11,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz).

P) rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzamida

A una solución de ácido 3-cloro-2-etenil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzoico (0,05 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,03 g trietilamina), se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,04 g) en diclorometano (5,00 ml) (0,04 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,07 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25-1,40 (4H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,5-2,10 (1H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 4,26 (2H, s), 5,50-5,75 (3H, m), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,85-6,98 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Q) rac-4-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona

A una solución de rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-4-(trifluorometil)benzamida se añadieron (0,07 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) dihidrato de osmiato de potasio (VI) (4,00 mg) y peryodato de sodio (0,08 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar rac-4-cloro-3-hidroxi-2-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,05 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 505,9.

A una solución del compuesto mencionado con anterioridad (0,05 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) en enfriamiento con hielo. Al cabo de 15 min, se añadió trietilsilano (0,40 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,01 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,45 (2H, m), 1,54-1,62 (1H, m, solapada con la señal de agua), 1,83 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,92 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,13-2,26 (2H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 4,3-4,13 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,37-4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 11

rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]isoindolin-5-carbonitrilo

A) 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

A una solución de 3-bromo-2-metil-fenol (20,0 g) en DMF (250 ml) se añadieron cianuro de cobre (I) (19,0 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,70 g), y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con metil terc-butil éter para dar el compuesto del título (7,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (3H, s), 7,00-7,15 (1H, m), 7,14-7,24 (2H, m), 10,11 (1H, s a).

B) 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

A una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (7,00 g) en THF (100 ml) se añadieron trietilamina (13,1 g), cloruro de magnesio (12,4 g) y paraformaldehído (6,60 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,30 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (3H, s), 7,24-7,28 (2H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,98 (1H, s), 11,42 (1H, s a).

C) ácido 4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico

A una solución de 4-formil-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (3,90 g) en DMSO (21,0 ml) se añadieron dihidrogenofosfato de sodio (7,26 g) y una solución acuosa (16,0 ml) de clorito de sodio (5,46 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con metil terc-butil éter. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,00 g: que contenía DMSO).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (3H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz). No se observó un protón activo.

D) ácido 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico

A una solución de ácido 4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (5,50 g) en DMF (50,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5,50 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,40 g: que contenía DMF).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (3H, s), 8,10 (1H, s), 11,48 (1H, s a).

E) 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoico (7,40 g) en diclorometano (70,0 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (3,91 g) y DMF (0,20 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con THF. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de trietilamina (5,66 g) en metanol (50,0 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,20 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,97 (1H, s), 10,14 (1H, s a).

F) 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-4-ciano-2-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (2,00 g) en tolueno (30,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,82 g), acetato de potasio (2,18 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,26 g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,50 g: que contenía bis(pinacolato)diboro).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (12H, s), 2,49 (3H, s), 3,99 (3H, s), 8,20 (1H, s), 11,43 (1H, s a).

G) 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)encil]benzoato de metilo

A una solución de 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (3,50 g) en 1,4-dioxano (30,0 ml) se añadió 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (2,12 g), trihidrato de fosfato tripotásico (5,90 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) diclorometano (0,34 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,86 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,60 (1H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,07 (1H, s a).

H) 4-ciano-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de metilo

A una solución de 4-ciano-2-hidroxi-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,86 g) en THF (20,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,12 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,77 g), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,00 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 479,8.

I) 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo

A una solución de 4-ciano-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de metilo (2,80 g) en THF (25,0 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,85 g), carbonato de cesio (6,23 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,38 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,80 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,23 (2H, s), 5,21 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,46-5,60 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J = 17,6, 11,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz).

J) ácido 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico

A una solución de 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,70 g) en THF (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,25 g) y metanol (1,00 ml), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con metil terc-butil éter. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,60 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,55 (3H, s), 4,22 (2H, s), 5,25 (1H, dd, J = 17,8, 1,4 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 11,6, 1,2 Hz), 6,47 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 17,8, 11,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz). No se observó un protón activo.

K) rac-4-ciano-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida

A una solución de ácido 4-ciano-2-etenil-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico (0,10 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,06 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,08 g) en diclorometano (5,00 ml) se añadió trietilamina (0,11 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Ácido clorhídrico 1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,41 (6H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,21-3,30 (1H, m), 3,36 (1H, td, J = 10,0, 4,4 Hz), 3,68-3,80 (1H, m), 4,20 (2H, s), 5,47 (1H, dd, J = 17,8, 1,2 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 11,6, 1,2 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 17,8, 11,6 Hz), 7,25-7,26 (1H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz).

L) rac-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo

A una solución de rac-4-ciano-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-3-metil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida (0,09 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (7,00 mg) y peryodato de sodio (0,18 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 443,0.

M) rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-5-carbonitrilo

A una solución de rac-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-

isoindol-5-carbonitrilo (0,10 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,31 ml) en enfriamiento con hielo. Al cabo de 15 min, se añadió trietilsilano (0,50 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,02 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35-1,52 (3H, m), 1,85 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,94 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,57 (3H, s), 3,55-3,65 (1H, m), 4,7-4,16 (1H, m), 4,30-4,48 (4H, m), 6,4-6,51 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz). Se observó un protón activo.

Ejemplo 12

rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) 2-cloro-3-metoxifenol

A una solución acuosa (100 ml) de hidróxido de potasio (11,0 g) se añadió 2-clorobenceno-1,3-diol (22,8 g). Luego, se añadió sulfato de dimetilo (19,9 g) lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantenía la mezcla de reacción de 10 °C a 20 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (18,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (3H, s), 6,54-6,58 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,4 Hz), 10,04 (1H, s a).

B) 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

A una solución de 2-cloro-3-metoxifenol (19,3 g) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se añadieron trietilamina adicional (73,7 g), cloruro de magnesio (57,8 g) y paraformaldehído (36,5 g), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y el precipitado se eliminó por medio de filtración, y se lavó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (21,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,97 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 9,95 (1H, s), 11,47 (1H, s a).

C) ácido 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (16,6 g) y dihidrogenofosfato de sodio (34,7 g) en una mezcla de disolventes de DMSO (180 ml)-agua (45,0 ml) se añadió una solución acuosa (35,0 ml) de clorito de sodio (27,2 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se diluyó con agua y se filtró, y el filtrado se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. para ajustar el pH = 1, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,11 (1H, s a). No se observó un protón activo.

D) ácido 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de ácido 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (11,1 g) en ácido acético (275 ml) se añadió bromo (8,79 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó por medio de filtración. El precipitado se lavó con agua, y se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (10,4 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87 (3H, s), 7,94 (1H, s). No se observaron dos protones activos.

E) 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (10,4 g) en diclorometano (150 ml) se añadió una solución de cloruro de oxalilo (7,05 g) en diclorometano (10 ml) y DMF (3 gotas) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 13 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (50 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de trietilamina (1,20 g) en metanol (150 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 13 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida de la mezcla de reacción, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (10,9 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,94 (1H, s), 11,11 (1H, s a).

F) 5-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (5,00 g) en THF (120 ml) se añadió hidruro de sodio (1,01 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota clorometil metil éter (1,63 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,08 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,15 (2H, s), 8,00 (1H, s).

G) 1-[4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]fenil]-1H-pirazol

A una solución de 1-[4-(clorometil)fenil]-1H-pirazol (2,20 g) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,47 g), acetato de potasio (3,35 g) y aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,47 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,10 g).

¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (12H, s), 2,32 (2H, s), 6,43 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23-7,29 (2H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,8 Hz).

H) 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo (3,00 g) en 1,4-dioxano (50,0 ml)-agua (5,00 ml) se añadieron 1-[4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]fenil]-1H-pirazol (7,50 g), carbonato de potasio (2,44 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (1,02 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-cloro-4-metoxi-2-(metoximetoxi)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,40 g).

A una solución del compuesto mencionado con anterioridad (0,40 g) en acetato de etilo (5,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (25,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,23 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s, solapada con la señal de CDCl₃), 7,58-7,63 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,36 (1H, s a).

I) 3-cloro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,23 g) en diclorometano (10,0 ml) se añadieron trietilamina (0,13 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,35 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,36 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 505,0.

J) 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de metilo (0,36 g) en THF (8,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (0,17 g), carbonato de cesio (0,60 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (0,04 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,05 (2H, s), 5,33 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 11,2, 1,2 Hz), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 17,8, 11,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz).

K) ácido 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico

A una solución de 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,10 g) en THF (3,00 ml)-

agua (3,00 ml) se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,50 ml) y metanol (0,10 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,08 g).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,06 (2H, s), 5,42 (1H, d, J = 17,6 Hz), 5,58 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,46 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 18,0, 11,6 Hz), 7,25-7,40 (2H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,50-7,65 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz). No se observó un protón activo.

L) rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida

10 A una solución de ácido 3-cloro-2-etenil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoico (0,06 g), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (0,04 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,05 g) en diclorometano (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,03 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,08 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31-1,39 (3H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,97-2,12 (3H, m), 3,23 (1H, s a), 3,30-3,40 (1H, m), 3,65-3,75 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,56-5,65 (2H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 18,0, 11,2 Hz), 7,27-7,30 (2H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,0 Hz).

20 M) rac-4-cloro-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

25 A una solución de rac-3-cloro-2-etenil-N-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzamida (0,08 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (5,00 mg) y peryodato de sodio (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,07 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

30 EM: [M + Na]⁺ 450,1.

N) rac-4-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

35 A una solución de rac-4-cloro-3-hidroxi-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,07 g) en diclorometano (2,00 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Luego, se añadió trietilsilano (0,40 ml) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC prep., luego se liofilizó para dar el compuesto del título (0,02 g).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35-1,45 (3H, m), 1,50-1,60 (1H, m, solapada con la señal de agua), 1,81 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,91 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,13-2,33 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,3-4,12 (3H, m), 4,37 (2H, q, J = 17,2 Hz), 6,44 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,20-7,30 (2H, m, solapada con la señal de CDCl₃), 7,57-7,62 (3H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 13

2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona

50 A) trifluorometanosulfonato de 1-metil-1H-pirazol-3-ilo

A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-ol (2,92 g) en piridina (50,0 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (6,03 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,44 g).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (3H, s), 6,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,3 Hz).

60 B) [4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanol

Una mezcla de ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (4,46 g), trifluorometanosulfonato de 1-metil-1H-pirazol-3-ilo (4,50 g), carbonato de cesio (19,1 g) y un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,80 g) en tolueno (15,0 ml)-etanol (1,00 ml)-agua (1,00 ml) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración.

65

El filtrado se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,00 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (3H, s), 4,71 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33-7,45 (1H, m), 7,73 a 7,87 (1H, m).

C) 3-[4-(clorometil)fenil]-1-metil-1H-pirazol

A una solución de [4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]metanol (1,00 g) en THF (15,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,58 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 17 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,65 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,49-6,57 (1H, m), 7,33-7,44 (3H, m), 7,74-7,82 (2H, m).

D) Ácido 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoico

A una solución de ácido 2-amino-3,4-dimetilbenzoico (50,0 g) en DMSO (500 ml) se añadió ácido bromhídrico (174 ml) mientras se mantenía la temperatura interna de 25 a 30 °C, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (102 g: que contenía DMSO).

EM: [M-H] + 241,9.

E) 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de ácido 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoico (73,9 g) en DMF (750 ml) se añadió carbonato de cesio (148 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota yoduro de metilo (22,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (56,8 g).

EM: [M+H]⁺ 258,1.

F) 5-bromo-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución acuosa (160 ml) de 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilbenzoato de metilo (28,0 g) en ácido sulfúrico al 25 % se añadió gota a gota una solución acuosa (80,0 ml) de nitrito de sodio (11,2 g) durante 50 min en la temperatura interna de 2 a 3 °C en enfriamiento con hielo. Luego, se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico al 5 % (1,600 ml) gota a gota a la misma durante 50 min de 0 a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (25,7 g).

EM: [M-H] + 256,9.

G) 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (25,7 g) en tolueno (500 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (37,8 g), acetato de potasio (29,2 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,70 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,70 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recolectó por medio de filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (18,3 g).

EM: [M-H] + 305,1.

H) 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)(bencil)benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,97 g), 3-[4-(clorometil)fenil]-1-metil-1H-pirazol (0,65 g) y carbonato de sodio (0,67 g) en un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,18 g) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,65 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53 (1H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 10,99 (1H, s).

I) 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo (1,00 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,14 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,12 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,30 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65-7,74 (1H, m).

J) 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo

Una solución de 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (1,30 g), tributilvinilestano (1,28 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g) y cloruro de litio (0,80 g) en DMF (12,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,96 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,11 (1H, dd, J = 17,8, 1,9 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 11,2, 1,8 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 17,8, 11,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,65-7,72 (1H, m).

K) 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo

A una solución de 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,96 g) en un disolvente mixto de acetona (10,0 ml)-acetonitrilo (10,0 ml)-agua (10,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,34 g) y peryodato de sodio (2,86 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,17 g). EM: [M+H]⁺ 363,2.

L) 2-((1S,2S)-2-hidroxyciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona

Una solución de 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo (0,09 g), (1S,2S)-2-clorhidrato de aminociclopentanol (0,03 g), trietilamina (0,03 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g) en THF (1,80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 46 h en una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (1,80 ml) y THF (1,80 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,77 (4H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,7-4,30 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,89 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,65-7,71 (3H, m).

Ejemplo 14

4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A) [4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metanol

Una mezcla de ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (7,10 g), 4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (5,00 g), carbonato de sodio (6,59 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,59 g) en un disolvente mixto de agua (30,0 ml)-1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con diclorometano (X 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,40 g).

EM: $[M+H]^+$ 189,9.

B) 4-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol

- 5 A una solución de [4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metanol (3,40 g) en diclorometano (130 ml) se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (23,0 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (3,50 g) como una mezcla junto con óxido de fosfina. Esta mezcla se diluyó con metil terc-butil éter, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,40 g).

EM: $[M+H]^+$ 251,8.

C) 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato de metilo

- 20 A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,76 g), 4-[4-(bromometil)fenil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol (0,63 g) y carbonato de sodio (0,53 g) en 1,2-dimetoxietano (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,29 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

EM: $[M+H]^+$ 352,2.

D) 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

- 30 A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato de metilo (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,67 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

EM: $[M+H]^+$ 484,1.

E) 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo

- 40 A una solución de 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (1,28 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g) y cloruro de litio (0,80 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,42 g).

EM: $[M+H]^+$ 362,2.

F) 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato de metilo

- 50 A una solución de 3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,42 g) en un disolvente mixto de acetona (10,0 ml) acetonitrilo (10,0 ml)-agua (10,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,24 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g) como un producto bruto.

EM: $[M+H]^+$ 364,2.

G) 3-hidroxi-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((2S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona

- 60 A una solución de 2-formil-3,4-dimetil-5-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)benzoato de metilo (0,13 g) en THF (3,00 ml) se añadió 1-((2S)-tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,04 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,04 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato

de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).
EM: [M+H]⁺ 433,3.

H) 4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A una solución de 3-hidroxi-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(((2S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona (0,11 g) en ácido trifluoroacético (1,50 ml) se añadió trietilsilano (0,08 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,08 g).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49-1,62 (1H, m), 1,74-1,98 (3H, m), 2,21 (6H, s), 3,45-3,56 (1H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,1-4,14 (6H, m), 4,39-4,54 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 15

2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,60 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,51 g), aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,08 g) y 2 moles/l de una solución de carbonato de sodio acuoso (1,96 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,54 g).
EM: [M+H]⁺ 337,2.

B) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,54 g) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,63 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El 3,4-dimetil-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato de metilo bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 469,1.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (10 ml), tributilvinilestano (0,71 ml), se añadieron trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,50 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,11 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).
EM: [M+H]⁺ 347,2.

C) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,40 g) en un disolvente mixto de acetona (8,00 ml) acetonitrilo (8,00 ml)-agua (8,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,24 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).
EM: [M+H]⁺ 349,1.

D) 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,11 g) en THF (4,00 ml) se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,03 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se concentró, se y el residuo se diluyó con metanol (4,0 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g) a la misma en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,27 (1H, s), 3,63 (2H, s), 4,13 (2H, s), 4,51 (2H, s), 6,43-6,47 (1H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56-7,62 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 16

6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxyciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona

A) 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo

A una solución de ácido (3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil)borónico (2,40 g) y 1H-pirazol (0,99 g) en metanol (54,0 ml) se añadió óxido de cobre (I) (0,10 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,89 g).

EM: [M+H]⁺ 221,1.

B) (2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanol

A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,16 g) en THF (5,50 ml) se añadió una solución de 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo (0,89 g) en THF (5,50 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,71 g) como un producto bruto.

EM: [M+H]⁺ 193,1.

C) 1-(4-(clorometil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol

A una solución de (2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanol (0,71 g) en THF (15,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,40 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

EM: [M+H]⁺ 211,1.

D) 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,51 g), 1-(4-(clorometil)-3-fluorofenil)-1H-pirazol (0,35 g) y carbonato de sodio (0,35 g) en 1,2-dimetoxietano (7,80 ml)-agua (2,60 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,54 g).

EM: [M+H]⁺ 355,2.

E) 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,54 g) en DMF (11,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,07 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,60 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

EM: [M+H]⁺ 487,1.

F) 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,50 g) en DMF (10,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,50 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,04 g) y cloruro de litio (0,32 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción

se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,40 g).

EM: $[M+H]^+$ 365,2.

G) 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,40 g) en un disolvente mixto de acetona (5,00 ml)-acetonitrilo (5,00 ml)-agua (5,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,14 g) y peryodato de sodio (1,17 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,40 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

H) 6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona

Una solución de 5-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,17 g), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (0,06 g), trietilamina (0,06 ml) y sulfato de magnesio anhidro (0,10 g) en THF (3,40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (3,40 ml) y THF (3,40 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,07 g).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,60 (1H, m), 1,62-1,79 (3H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,08-4,29 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,88 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,52-6,58 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 17

1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A) 5-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,70 g) en DME (14,0 ml) se añadieron 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,49 g), aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,09 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/l (2,29 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

EM: $[M+H]^+$ 305,1.

B) 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-clorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato (0,50 g) en DMF (10,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,65 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (10,0 ml), a la solución se añadieron tributilvinilestano (0,72 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paldio (II) (0,23 g) y cloruro de litio (0,52 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,17 g).

EM: $[M+H]^+$ 315,2.

C) 5-(4-clorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-clorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,17 g) en un disolvente mixto de acetona (4,00 ml) acetonitrilo (4,00 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,07 g) y peryodato de sodio (0,58 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).

EM: $[M+H]^+$ 317,1.

D) 1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-clorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,02 g) en THF (1,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (8,14 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (1,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,02 g) a la misma en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron, Se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,60 mg).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72-1,88 (1H, m), 2,9-2,17 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,45-3,62 (2H, m), 4,01-4,20 (6H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,51 (1H, s). No se detectó 1H.

Ejemplo 18-1

2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (18,3 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (9,38 g) y carbonato de sodio (12,7 g) en 1,2-dimetoxietano (255 ml)-agua (85,0 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,46 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo-éter diisopropílico, y el sólido se recolectó por medio de filtración para dar el compuesto del título (11,12 g). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,99 g).

EM: $[M+H]^+$ 301,1.

B) 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo (16,1 g) en DMF (300 ml) se añadieron hidruro de sodio (2,57 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (21,1 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (26,1 g).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (1H, s).

C) 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato (23,2 g) en DMF (360 ml) se añadieron tributilvinilestano (25,5 g), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,88 g) y cloruro de litio (16,8 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,6 g).

EM: $[M+H]^+$ 311,2.

D) 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (13,6 g) en un disolvente mixto de acetona (135 ml) acetonitrilo (135 ml)-agua (135 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (5,57 g) y peryodato de sodio (46,9 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (13,5 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 313,2.

- 10 E) 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona
Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

15 A una solución de 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo (13,5 g) en THF (270 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (5,06 g) y sulfato de magnesio anhidro (9,99 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con metanol (220 ml) THF (250 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (18,3 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto bruto del título (6,4 g). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g). El compuesto bruto del título y el compuesto del título purificado por columna se combinaron, y se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título (6,48 g).
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44-1,65 (1H, m), 1,95 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,33-3,49 (2H, m), 3,71 (4H, s), 3,82-3,96 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,33-4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s).
25 Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 18,3, 9,8, 9,2, 6,8, 6,1, 5,2, 4,6, 4,2 y 3,8 Å.

30 Ejemplo 18-2

2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona
Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol

35 Este compuesto también se sintetizó por medio del siguiente método.

A) 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo

40 A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,40 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,21 g) y carbonato de sodio (0,28 g) en 1,2-dimetoxietano (6,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,30 g).
45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,90 (2H, s), 3,91 (3H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, s), 10,97 (1H, s).

50 B) 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,30 g), hidruro de sodio (0,05 g) y DMF (6,00 ml) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,39 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,34 g).
55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,78-6,87 (2H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, s).

60 C) 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,34 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron tributylvinilestano (0,37 g), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g) y cloruro de litio (0,25 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través

de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,10 (1H, dd, J = 17,7, 1,9 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 11,3, 1,9 Hz), 6,76-6,86 (2H, m), 6,96-7,09 (3H, m), 7,41 (1H, s).

D) 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,19 g) en un disolvente mixto de acetona (2,30 ml) acetonitrilo (2,30 ml)-agua (2,30 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,67 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,19 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 313,2.

E) 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 2-formil-5-(4-metoxibencil)-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,10 g) en THF (1,90 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (0,04 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con metanol (1,90 ml)-THF (1,90 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,48-1,64 (1H, m), 1,94 (1H, d, J = 14,7 Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,35-3,44 (2H, m), 3,65-3,74 (4H, m), 3,82-3,95 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,34-4,49 (2H, m), 5,04 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, s).

Ejemplo 19

1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) 2-fluoro-N-metil-4-vinilbenzamida

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida (0,80 g), éster cíclico de pinacol de ácido vinilborónico (0,80 g) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,45 ml) en DME (17,3 ml) se purgó con argón. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice corta, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,74 g).

EM: [M+H]⁺ 180,1.

B) 2-fluoro-4-formil-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-N-metil-4-vinilbenzamida (0,62 g) en un disolvente mixto de acetona (23 ml)-acetonitrilo (23 ml)-agua (23 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,44 g) y peryodato de sodio (3,69 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y agua. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice corta, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,62 g).

EM: [M+H]⁺ 182,1.

C) 2-fluoro-4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-4-formil-N-metilbenzamida (0,62 g) en metanol (17 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,16 g) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del

título (0,44 g).
EM: [M+H]⁺ 184,1.

D) 4-(clorometil)-2-fluoro-N-metilbenzamida

A una solución de 2-fluoro-4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (2,11 g) en THF (46,1 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,01 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Las fracciones objetivo se recogieron, y se lavaron con éter diisopropílico, y el precipitado se recolectó por medio de filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se lavó con éter diisopropílico. Este procedimiento se repitió tres veces para dar el compuesto del título (0,96 g).
EM: [M+H]⁺ 202,1.

E) 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,35 g), 4-(clorometil)-2-fluoro-N-metilbenzamida (0,23 g) y carbonato de sodio (0,24 g) en 1,2-dimetoxietano (5,40 ml)-agua (1,80 ml) se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,07 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g).
EM: [M+H]⁺ 346,2.

F) 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,36 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,05 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,41 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,29 g).
EM: [M+H]⁺ 478,0.

G) 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,28 g) en DMF (6,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,29 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g) y cloruro de litio (0,19 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).
EM: [M+H]⁺ 356,1.

H) 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,19 g) en un disolvente mixto de acetona (2,20 ml) acetonitrilo (2,20 ml)-agua (2,20 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,07 g) y peryodato de sodio (0,56 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,19 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
EM: [M+H]⁺ 358,2.

I) 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato (0,09 g) en THF (2,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro 2H-piran-4-ol (0,03 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,06 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml)-THF (2,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,11 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la

noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,04 g).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,63 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,75 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,40 (2H, d, J = 10,5 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 10,9, 3,4 Hz), 3,81-3,97 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,35-4,51 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,14 (1H, s a).

Ejemplo 20-1

- 10 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona
Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

- 15 A) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico

A una solución acuosa (50,0 ml) de clorito de sodio (22,2 g) se añadió una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (9,47 g), dihidrogenofosfato de sodio (33,2 g) y 2-metil-2-buten-1-ol (32,5 ml) en terc-butanol (200 ml)-agua (100 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó de 2 a 3 con ácido clorhídrico 2 N. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (10,5 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

- 25 B) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico (10,5 g) en metanol (50,0 ml) se añadió ácido sulfúrico (5,00 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,40 g).
EM: [M+H]⁺ 185,0.

- 35 C) 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (6,40 g) en ácido acético (120 ml) se añadió bromo (1,87 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de tiosulfato de sodio acuoso al 10 %, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla (7,99 g) del compuesto del título y la materia prima (aproximadamente 2:1). El producto obtenido se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (3H, d, J = 2,8 Hz), 3,98 (3H, s), 7,82 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,67 (1H, s).

- 45 D) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Se añadió trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g) a una mezcla de la mezcla 2:1 (7,99 g) de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo y 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo, bis(pinacolato)diboro (11,6 g), acetato de potasio (8,94 g) y tolueno (160 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió nuevamente trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y el precipitado se eliminó por medio de filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,20 g). En forma adicional, el compuesto del título (4,03 g) se obtuvo a partir de una segunda fracción de la cromatografía de columna.
EM: [M+H]⁺ 311,1.

- 60 E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,40 g) a una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,13 g), 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (1,32 g), carbonato de sodio (1,46 g), DME (30,0 ml) y agua (10,0 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,33 g).

EM: $[M+H]^+$ 341,1.

5 F) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (0,33 g) en DMF (7,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,047 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,38 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,36 g).

EM: $[M+H]^+$ 473,1.

15 G) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,36 g), tributilvinilestano (0,33 ml), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g), cloruro de litio (0,24 g) y DMF (7,2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso, y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,21 g).

EM: $[M+H]^+$ 351,2.

25 H) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-benzoato de metilo

A una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo (0,21 g), acetona (2,3 ml), acetonitrilo (2,3 ml) y agua (2,3 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,63 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche a la misma temperatura. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: $[M+H]^+$ 353,1.

35 I) 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,21 g), (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,07 g), sulfato de magnesio anhidro (0,14 g) y THF (4,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de metanol (4,00 ml)-THF (4,00 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,25 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,64 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,23 (3H, d, J = 2,1 Hz), 3,33-3,47 (2H, m), 3,64-3,95 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,55 (2H, s), 5,08 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,49-6,56 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,68-7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz).

55 **Ejemplo 20-2**

4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona
Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

60 Este compuesto también se sintetizó por medio del siguiente método.

A) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico

Una mezcla de ácido 2,3-difluoro-4-metilbenzoico (25,0 g), hidróxido de sodio (23,2 g) y DMSO (250 ml) se agitó a 140 °C durante 12 h, y luego durante toda la noche a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 6 M (100 ml) en enfriamiento con hielo. Se añadieron acetato de etilo y agua a la

misma a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (24,3 g). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (3H, d, J = 2,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 7,9, 6,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 10,37 (1H, s), no se detectó 1H.

B) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

- 10 A una solución de ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoico (24,3 g) en metanol (500 ml) se añadió ácido sulfúrico (7,60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada al mismo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió éter diisopropílico
- 15 (50 ml), y la sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (25,4 g).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (3H, d, J = 2,5 Hz), 3,95 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J = 7,9, 6,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 10,74 (1H, s).

20 C) 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

- A una solución de 3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (25,4 g) en ácido acético (250 ml) se añadió bromo (7,78 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (250 ml) a temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (21,1 g).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (3H, d, J = 2,6 Hz), 3,97 (3H, s), 7,81 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,65 (1H, s).

D) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

- 30 Se añadió trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,0 g) a una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (15,0 g), bis(pinacolato)diboro (21,7 g), acetato de potasio (16,8 g) y tolueno (290 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (12,3 g). El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,99 g).
- 35 EM: [M+H]⁺ 311,2.

E) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

- 40 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,52 g) a una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (13,5 g), 1-(4-(clorometil)fenil)-1H-pirazol (8,39 g), carbonato de sodio (9,23 g), DME (195 ml) y agua (65,0 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico-acetato de etilo para dar un producto bruto. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Los productos brutos obtenidos se combinaron, y se lavaron con éter diisopropílico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (12,4 g).
- 45 EM: [M+H]⁺ 341,1.
- 50

F) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

- 55 A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (12,4 g) en DMF (250 ml) se añadieron hidruro de sodio (1,74 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (14,3 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12,5 g).
- 60 EM: [M+H]⁺ 473,1.

G) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo

- 65 Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (11,8 g), tributilvinilestaño (11,9 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,88 g), cloruro de litio (7,84 g) y DMF (240 ml)

se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,98 g).

EM: $[M+H]^+$ 351,2.

H) 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo (7,97 g), acetona (93,0 ml), acetonitrilo (93,0 ml) y agua (93,0 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (2,89 g) y peryodato de sodio (24,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche a la misma temperatura. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,97 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: $[M+H]^+$ 353,2.

I) 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

Una mezcla de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-3-fluoro-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (7,97 g), (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (2,65 g), sulfato de magnesio anhidro (5,23 g) y THF (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de metanol (120 ml)-THF (150 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,59 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió nuevamente triacetoxiborohidruro de sodio (9,59 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO-tolueno, y la solución se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano). El producto bruto obtenido se disolvió en THF, la solución se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico-acetato de etilo para dar un producto bruto. El producto bruto (5,28 g) se disolvió en etanol caliente (60 ml), y se recristalizó durante 4 h en enfriamiento con hielo para dar el compuesto del título (4,88 g).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71-1,87 (1H, m), 2,8-2,17 (1H, m), 2,22 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,47-2,57 (1H, m), 3,42-3,62 (2H, m), 3,97-4,15 (6H, m), 4,31-4,63 (2H, m), 6,39-6,50 (1H, m), 7,17 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 12,8, 8,0, 7,5, 6,2, 6,0, 5,6, 5,0, 4,6, 4,5 y 4,2 Å.

Ejemplo 21

1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-formil-4-metilbenzoato de metilo (0,20 g) en THF (4,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (4,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71-1,90 (1H, m), 2,7-2,18 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,69 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,43-3,59 (2H, m), 3,98-4,15 (6H, m), 4,29-4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,55-7,61 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ejemplo 22

1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,60 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 1-(bromometil)-4-(difluorometoxi)benceno (0,47 g), aducto de diclorometano de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,16 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/l (1,96 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. Se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se separó por medio de filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

EM: [M+H]⁺ 337,0.

B) 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,60 g) en DMF (12,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,77 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N en enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El 5-[4-(difluorometoxi)bencil]-3,4-dimetil-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de metilo bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

El compuesto mencionado con anterioridad se disolvió en DMF (12,0 ml), tributilvinilestano (0,78 ml), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,13 g) y cloruro de litio (0,53 g) se añadieron al mismo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,16 g).

EM: [M+H]⁺ 347,2.

C) 5-(4-(difluorometoxi) bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,16 g) en un disolvente mixto de acetona (3,00 ml) acetonitrilo (3,00 ml)-agua (3,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,06 g) y peryodato de sodio (0,49 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,04 g).

EM: [M+H]⁺ 349,1.

D) 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-(difluorometoxi)bencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,04 g) en THF (2,00 ml) se añadió (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,01 g) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (2,00 ml). Triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g) se añadió a la misma en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,02 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73-1,88 (1H, m), 2,9-2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 3,45-3,63 (2H, m), 4,00-4,18 (6H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 6,19-6,75 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,06-7,11 (2H, m), 7,51 (1H, s).

Ejemplo 23

1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A) 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,50 g) en DME (12,0 ml) se añadieron 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (0,39 g), aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,07 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/l (1,63 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,45 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (6H, s), 3,78 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,53 (1H, ddd, J = 8,3, 4,4, 2,1 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 7,49 (1H, s), 10,90 (1H, s).

B) 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,45 g) en DMF (5,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,07 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,55 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,63 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19-2,32 (6H, m), 3,76-3,85 (6H, m), 4,08 (2H, s), 6,59 (1H, ddd, J = 8,3, 4,3, 2,1 Hz), 6,99-7,16 (2H, m), 7,61 (1H, s).

C) 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,63 g) en DMF (7,00 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,61 ml), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 g) y cloruro de litio (0,44 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,39 g). EM: [M+H]⁺ 329,1.

D) 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,39 g) en un disolvente mixto de acetona (9,00 ml) acetonitrilo (9,00 ml)-agua (9,00 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,15 g) y peryodato de sodio (1,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (0,39 g). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional. EM: [M+H]⁺ 331,1.

E) 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,35 g) en THF (4,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,12 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,26 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml) THF (4,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,45 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,13 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,66 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,18-2,26 (6H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,69 (1H, dd, J = 10,9, 3,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,82-3,96 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,34-4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,49-6,61 (1H, m), 6,97-7,13 (2H, m), 7,30 (1H, s).

Ejemplo 24

1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A) 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (4,54 g) en DMF (34,0 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,47 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,20 g). EM: [M-H]⁺ 276,7.

B) 3-cloro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxi-4-benzoato de metilo (5,20 g) en tolueno (140 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (7,09 g), acetato de potasio (5,48 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,65 g), y la

mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,54 g).

EM: $[M+H]^+$ 327,1.

C) 3-cloro-2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,90 g) en una mezcla de disolvente de DME se añadieron (13,5 ml)-agua (4,50 ml) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,43 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g) y carbonato de sodio (0,58 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g).

EM: $[M-H]^+$ 318,9.

D) 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-2-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-benzoato de metilo (0,36 g) en DMF (7,50 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,05 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,36 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,51 g).

EM: $[M-H]^+$ 451,8.

E) 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,51 g) en DMF (10,0 ml) se añadieron tributylvinilestano (0,54 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,04 g) y cloruro de litio (0,36 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,31 g).

EM: $[M+H]^+$ 331,1.

F) 3-cloro-2-formil-5-(4-metoxibencil)-4-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-5-(4-metoxibencil)-4-metil-2-vinilbenzoato de metilo (0,31 g) en un disolvente mixto de acetona (3,60 ml)-acetonitrilo (3,60 ml)-agua (3,60 ml) óxido de osmio se añadieron (catalizador fijo I) (0,12 g) y peryodato de sodio (1,00 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,31 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

G) 1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A una solución de 3-cloro-2-formil-5-(4-metoxibencil)-4-benzoato de metilo (0,10 g) en THF (2,00 ml) se añadieron ácido (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,04 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,00 ml)-THF (2,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,05 g).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,62 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,35 (3H, s), 3,34-3,48 (2H, m), 3,64-3,74 (4H, m), 3,80-3,97 (3H, m), 4,07 (2H, s), 4,39-4,54 (2H, m), 5,11 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, s).

Ejemplo 25-1

2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A) 5-(clorometil)-2-metilpiridina

- 5 A una solución de (6-metilpiridin-3-il)metanol (1,08 g) en THF (15,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,57 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,81 g).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,57 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz).

B) 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato de metilo

- 15 A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,80 g) en un disolvente mixto de DME (12,0 ml)-agua (4,00 ml) se añadieron 5-(clorometil)-2-metilpiridina (0,41 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g) y carbonato de sodio (0,55 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).
- 20 EM: [M-H]⁺ 286,1.

25 C) 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

- A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato de metilo (0,48 g) en DMF (9,50 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,08 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,66 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,70 g).
- 30 EM: [M+H]⁺ 418,1.

35 D) 3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)-2-vinilbenzoato de metilo

- A una solución de 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,70 g) en DMF (14,0 ml) se añadieron tributivinilestano (0,80 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,53 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,44 g).
- 40 EM: [M+H]⁺ 296,1.

E) 2-formil-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato de metilo

- 50 A una solución de 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,44 g) en un disolvente mixto de acetona (5,40 ml) acetonitrilo (5,40 ml)-agua (5,40 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,19 g) y peryodato de sodio (1,59 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,44 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.
- 55 EM: [M+H]⁺ 298,1.

F) 2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

- 60 A una solución de metil-3,4-dimetil-5-formil 2-((6-metilpiridin-3-il)metil) se añadieron benzoato (0,15 g) en THF (2,90 ml) (1S,2S)-aminociclohexanol (0,06 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (2,90 ml) THF (2,90 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
- 65

(metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,05 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,38 (3H, m), 1,48-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,55-3,66 (1H, m), 3,81 (1H, td, J = 10,7, 4,1 Hz), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,71 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,38 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 25-2

2-((1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona también se sintetizó por medio del siguiente método.

A) clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina

A una solución de (6-metilpiridin-3-il)metanol (1,24 g) en THF (12,4 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,10 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo. El precipitado se recolectó por medio de filtración, y se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,64 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,9 Hz).

B) 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)benzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,00 g) en un disolvente mixto de DME se añadieron (30,0 ml)-agua (10,0 ml) 5-(clorometil)-2-metilpiridina (1,22 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,38 g) y carbonato de sodio (2,11 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma, y la mezcla se dividió en partes. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,57 g).

EM: [M-H]⁺ 286,1.

C) 3,4-dimetil-5-((3-il-6-metilpiridin)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato de metilo (1,57 g), hidruro de sodio (0,26 g) y se DMF (32,0 ml) se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,16 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,76 g).

EM: [M+H]⁺ 418,1.

D) 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (0,76 g) en DMF (16,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (0,87 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g) y cloruro de litio (0,57 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,50 g).

EM: [M+H]⁺ 296,2.

E) 2-formil-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de 3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,49 g) en un disolvente mixto de acetona (6,10 ml)-acetonitrilo (6,10 ml)-agua (6,10 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,21 g) y peryodato de sodio (1,79 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,47 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: [M+H]⁺ 298,1.

F) 2-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona

A una solución de 2-formil-3,4-dimetil-5-((6-metilpiridin-3-il)metil)benzoato de metilo (0,47 g) en THF (9,40 ml) se añadieron (1S,2S)-aminociclohexanol (0,18 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,37 g), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 6 h. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se diluyó con metanol (9,40 ml) THF (9,40 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,67 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,20 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,39 (3H, m), 1,47-1,75 (4H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 5,1 Hz), 3,74-3,88 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 18,5, 10,3, 9,2, 7,0, 5,3, 5,1, 4,7, 4,4, 4,3 y 4,2 Å.

Ejemplo 26

1,5-anhidro-2-(6-(4-ciano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A) 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una mezcla de 2-hidroxi-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,07 g), 4-(clorometil)-2-fluorobenzonitrilo (0,89 g), una solución de carbonato de sodio acuoso de 2 moles/l (3,50 ml) y DME (20,0 ml) se añadió diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,14 g) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C, y luego a temperatura ambiente durante el fin de semana. Para la reacción de mezcla se añadió agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,10 g).

EM: [M+H]⁺ 312,0.

B) 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo

Una solución de 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-hidroxi-3,4-dimetilbenzoato de metilo (1,10 g) en DMF (20,0 ml) se enfrió con hielo en una atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (0,15 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,51 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N en enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-3,4-dimetil-2-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]benzoato de metilo bruto obtenido se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

A una mezcla del compuesto mencionado con anterioridad, cloruro de litio (1,04 g), tributilvinilestano (1,54 ml) y DMF (20,0 ml) se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h, y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió tributilvinilestano (1,54 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución de fluoruro de potasio acuoso al 10 %, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,67 g).

EM: [M+H]⁺ 322,1.

C) 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo

A una mezcla de 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-3,4-dimetil-2-vinilbenzoato de metilo (0,67 g) y peryodato de sodio (2,22 g) en acetona (15,0 ml)-acetonitrilo (15,0 ml)-agua (15,0 ml) se añadió óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,26 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,25 g).

EM: [M+H]⁺ 326,1.

D) 1,5-anhidro-2-(6-(4-ciano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol

A una solución de 5-(4-ciano-3-fluorobencil)-2-formil-3,4-dimetilbenzoato de metilo (0,25 g) en THF (5,00 ml) se añadieron (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol (0,09 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido acético (5,00 ml). Luego, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g) al mismo y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,16 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73-1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,56 (1H, d, J = 5,7 Hz), 3,45-3,63 (2H, m), 3,99-4,19 (6H, m), 4,27-4,53 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47-7,55 (2H, m).

Ejemplo 38

rac-2-(trans-2-metoxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona

A una solución de rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona (0,06 g) (obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 8) en DMF (1,20 ml) se añadió hidruro de sodio (9,0 mg) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de etilo (0,05 ml) al mismo a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos noches en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadió hidruro de sodio (9,0 mg) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en agua en enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego por medio de HPLC (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0,004 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,46 (3H, m), 1,63-1,96 (4H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,38-3,51 (1H, m), 4,4-4,17 (3H, m), 4,34 (2H, s), 6,44 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66-7,74 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 57

5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A) 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (15,0 g) en metanol (150 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10,1 ml) en enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante toda la noche en una atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,2 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,65 (1H, s).

B) 2-hidroxi-4-vinilbenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en DMF (50,0 ml) se añadieron tributilvinilestano (6,18 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,46 g) y cloruro de litio (4,07 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

C) 4-etil-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-4-vinilbenzoato de metilo (2,31 g) en etanol (25,0 ml) se añadió paladio-carbono (1,38 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,43 g). EM: [M+H]⁺ 181,1.

D) 5-bromo-4-etil-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-etil-2-hidroxibenzoato de metilo (1,43 g) en ácido acético (15,0 ml) se añadió bromo (1,40 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el sólido resultante se recolectó por medio de filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,21 g) como una mezcla con metil 3,5-dibromo-4-etil-2-hidroxibenzoato (2:1). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

E) 4-etil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla de la mezcla (1,00 g) de 5-bromo-4-etil-2-hidroxibenzoato de metilo y 3,5-dibromo-4-etil-2-hidroxibenzoato de metilo, bis(pinacolato)diboro (1,47 g), acetato de potasio (1,14 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,14 g) y tolueno (20,0 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,82 g). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

EM: $[M+H]^+$ 307,2.

F) 4-etil-2-hidroxi-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-etil-2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,41 g), 3-(4-(bromometil)fenil)-1-metil-1H-pirazol (0,44 g), carbonato de sodio (0,28 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g), DME (15,0 ml) y agua (5,0 ml) se agitó durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

EM: $[M+H]^+$ 351,1.

G) 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo

A una solución de 4-etil-2-hidroxi-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo (0,26 g) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,29 g) en DMF (3,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,04 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,32 g).

EM: $[M+H]^+$ 483,1.

H) 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo

Una mezcla de 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (0,32 g), tributilvinilestano (0,32 g), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g), cloruro de litio (0,21 g) y DMF (6,00 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,21 g). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

I) 4-etil-2-formil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-etil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-vinilbenzoato de metilo (0,21 g), óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,08 g) y peryodato de sodio (0,64 g) en acetona (4,00 ml) acetonitrilo (4,00 ml)-agua (4,00 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g) como un producto bruto. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin una purificación adicional.

J) 5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona

Una mezcla de 4-etil-2-formil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)benzoato de metilo (0,11 g), (tetrahidrofuran-2-il)metanamina (0,03 g) y sulfato de magnesio anhidro (0,07 g) en THF (3,00 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se eliminó por medio de filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido acético (3,00 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,09 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano), y se cristalizó de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,03 g).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47-1,63 (1H, m), 1,74-2,00 (3H, m), 2,69 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,44-3,67 (3H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 4,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (2H, s), 7,63-7,75 (3H, m).

Ejemplo 96

4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

5 A) 2-fluoro-3-metoxifenol

A una solución de ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (30,4 g) en THF (300 ml) se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (100 ml, 30 % en peso en agua), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió sulfito de sodio saturado acuoso a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de combi flash (Éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (24,8 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,88 (3H, s), 5,23 (1H, s), 6,53 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,62 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, td, J = 8,4, 2,0 Hz).

15 B) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

A una solución de 2-fluoro-3-metoxifenol (22,0 g) y trietilamina (93,9 g) en dicloroetano (250 ml) se añadió cloruro de magnesio (71,7 g), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. A esta mezcla se añadió paraformaldehído (46,5 g), y la mezcla se agitó durante 16 h. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por flash combi (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (3H, s), 6,64 (1H, dd, J = 8,8, 6,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 9,77 (1H, d, J = 2,0 Hz). No se observó un protón activo.

25 C) ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g) y dihidrogenofosfato de sodio (22,9 g) en DMSO (100 ml) y agua (25,0 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa (30,0 ml) de clorito de sodio (14,5 g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (X 6). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,42 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 6,75 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz). No se observaron dos protones activos.

35 D) ácido 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico

A una solución de ácido 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (7,30 g) en DMF (70,0 ml) se añadió NBS, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (8,86 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,00 (3H, s), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz). No se observaron dos protones activos y contenía alguna impureza.

45 E) 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoico (0,70 g) en metanol (15,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,39 ml) en enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 15 h en una atmósfera de argón, y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,52 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (3H, s), 4,12 (3H, d, J = 3,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,84 (1H, s).

55 F) 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (0,52 g) en DME (10,0 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,71 g), acetato de potasio (0,55 g) y aducto de diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,08 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo como un producto bruto. A una solución del producto bruto mencionado en DME (10,0 ml) se añadieron 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol (0,44 g), un aducto de dicloruro diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,08 g) y solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,86 ml), y la mezcla se

agitó a 80 °C durante toda la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del

título (0,21 g).
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,94-3,97 (3H, m), 6,46 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,24 (2H, s), 7,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,88-7,92 (1H, m), 10,81 (1H, s).

G) 2-etenil-3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo

A una solución de 3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,21 g) en DMF (5,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,03 g) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,23 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[(trifluorometil)sulfonyl]benzoato de metilo como un producto bruto. A una mezcla del producto bruto obtenido, tributilvinilestano (0,26 ml) y cloruro de litio (0,19 g) en DMF (5,00 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,02 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió una solución de fluoruro de potasio acuoso al 10 %, y la sustancia insoluble precipitada se eliminó por medio de filtración a través de Celite. Al filtrado se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,12 g).

EM: [M+H]⁺ 367,2.

H) 4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona

A una solución de 2-etenil-3-fluoro-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo (0,12 g) en un disolvente mixto de acetona (2,00 ml) acetonitrilo (2,00 ml)-agua (2,00 ml) se añadieron óxido de osmio (catalizador fijo I) (0,04 g) y peryodato de sodio (0,35 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-fluoro-2-formil-4-metoxi-5-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]benzoato de metilo como un producto bruto. El producto bruto obtenido (20 % v/v) se disolvió en THF (2,00 ml), se añadió (tetrahydrofuran-2-il)metanamina (0,006 g) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con ácido acético (1,00 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,03 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC (agua/acetonitrilo, que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones se combinaron, se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,90 mg).

EM: [M+H]⁺ 422,2.

Ejemplo 113

rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)metil)benzamida

A una mezcla de rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)metil)benzonitrilo (0,08 g) y carbonato de potasio (0,08 g) en DMSO (2,00 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (0,17 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,07 g).

EM: [M+H]⁺ 413,2.

Los compuestos de los Ejemplos 27 a 37, 39 a 56, 58 a 95, 97 a 112 y 114 a 168 en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el método que se muestra en los Ejemplos mencionados con anterioridad o un método análogo a los mismos. Los compuestos de Ejemplo se muestran en la Tabla 1. EM en las tablas significa el valor real medido.

Tabla 1-1

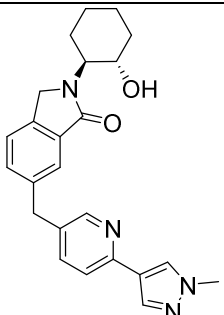
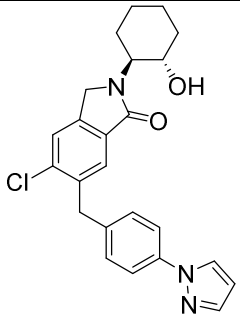
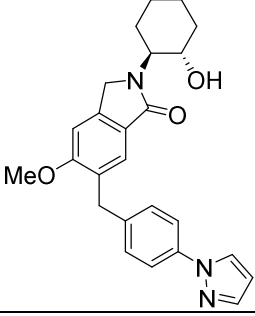
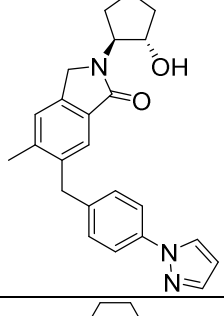
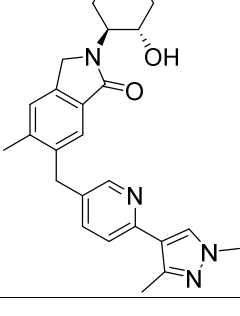
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
1	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		403,2
2	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
3	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		418,2
4	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
5	rac-6-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona		431,2

Tabla 1-2

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
6	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona		428,2
7	3-fluoro-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo		423,1
8	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoindolin-1-ona		388,2
9	rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		414,2
10	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		490,1

Tabla 1-3

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
11	rac-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo		427,2
12	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		452,1
13	2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
14	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1
15	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1

Tabla 1-4

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
16	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetilisoindol-1-ona		420,1
17	1,5-anhidro-2-(6-(4-clorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		386,0
18	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		382,2
19	1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		427,1
20	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		422,1

Tabla 1-5

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
21	1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		404,1
22	1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-(difluorometoxi)bencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		418,0
23	1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
24	1,5-anhidro-2-(4-cloro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		402,1
25	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		365,2

Tabla 1-6

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
26	1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-3-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		395,1
27	2-(2-fluorofenil)-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		399,1
28	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		431,2
29	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
30	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2

Tabla 1-7

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
31	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,1
32	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2
33	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
34	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
35	rac-2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		418,2

Tabla 1-8

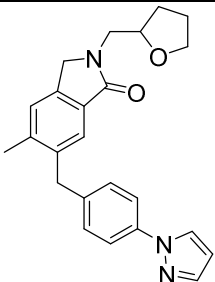
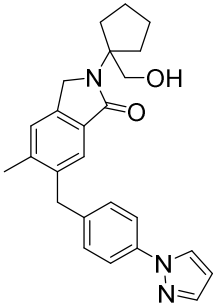
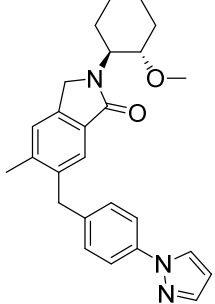
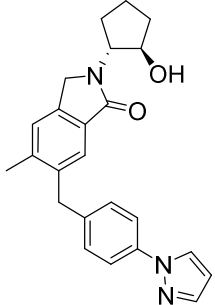
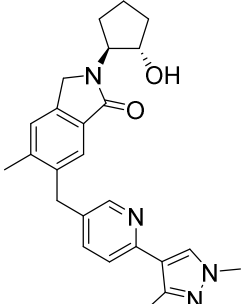
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
36	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		388,2
37	2-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,2
38	rac-2-(trans-2-metoxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
39	2-((1R, 2R)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
40	rac-6-((6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		417,1

Tabla 1-9

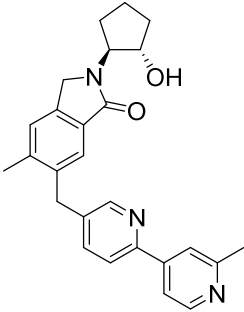
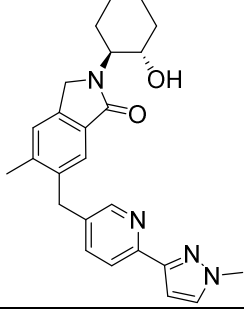
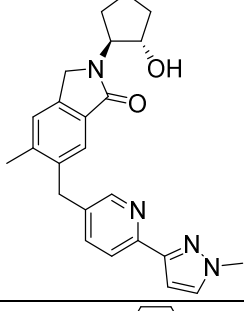
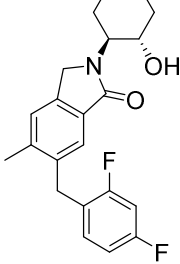
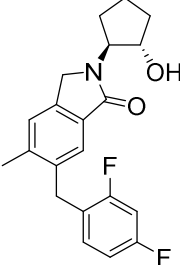
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
41	rac-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-((2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)metil)isoindolin-1-ona		414,2
42	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		417,1
43	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-((6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		403,2
44	rac-6-(2,4-difluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metilisoindolin-1-ona		372,2
45	rac-6-(2,4-difluorobencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		358,1

Tabla 1-10

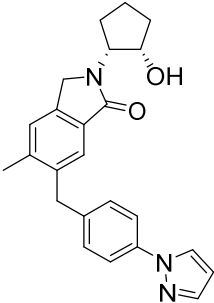
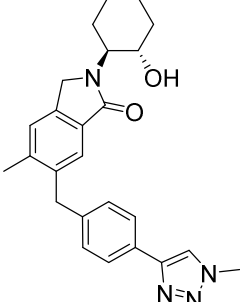
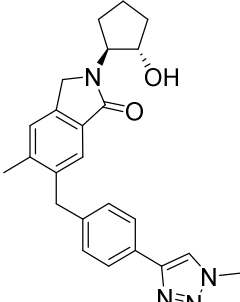
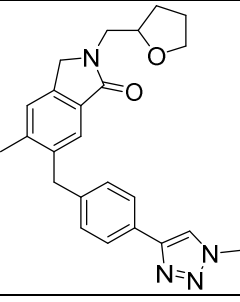
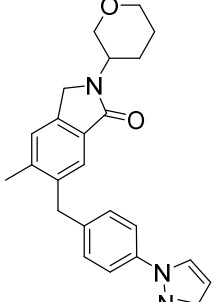
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
46	2-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		388,2
47	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,1
48	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		403,2
49	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		403,2
50	5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)isoindolin-1-ona		388,2

Tabla 1-11

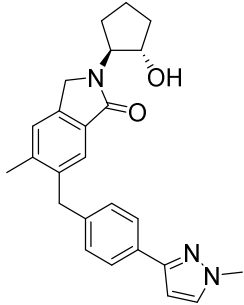
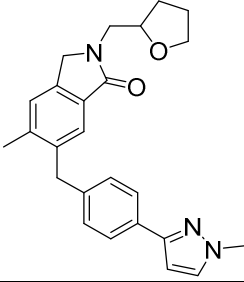
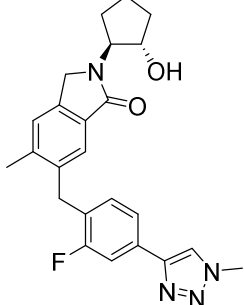
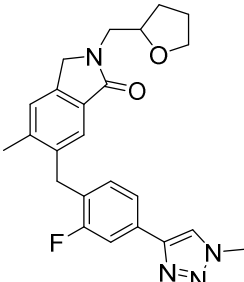
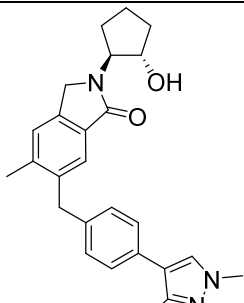
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
51	rac-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
52	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
53	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		421,1
54	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		421,2
55	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		416,2

Tabla 1-12

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
56	6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
57	5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,1
58	5-etil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
59	rac-5-etil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
60	5-cloro-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		423,1

Tabla 1-13

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	MS
61	5-ciclopropil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		429,2
62	5-ciclopropil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		414,1
63	rac-5-etil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
64	rac-5-ciclopropil-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		429,2
65	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metilisoindolin-1-ona		420,1

Tabla 1-14

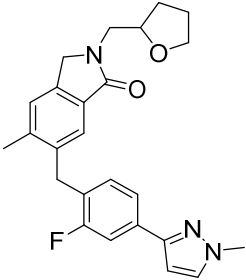
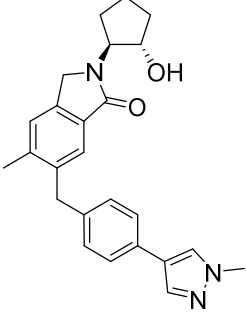
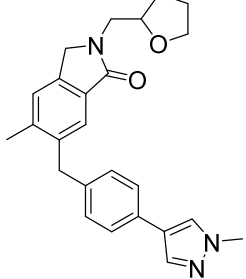
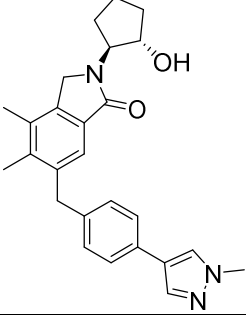
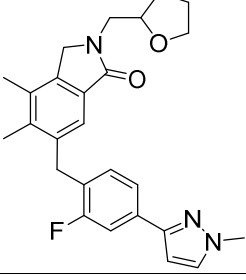
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
66	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-5-metil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		420,1
67	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		402,1
68	5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1
69	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
70	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-4,5-dimetil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		434,2

Tabla 1-15

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
71	rac-6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		434,2
72	4-fluoro-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		406,1
73	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		408,1
74	5-cloro-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		408,1
75	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,1

Tabla 1-16

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
76	rac-5-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,0
77	5-cloro-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		422,0
78	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		420,1
79	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		406,1
80	4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		402,1

Tabla 1-17

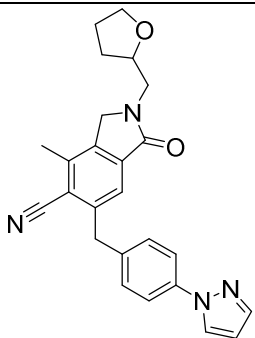
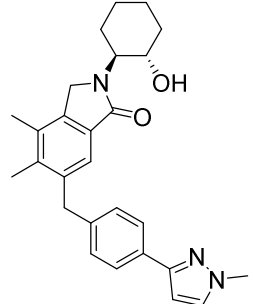
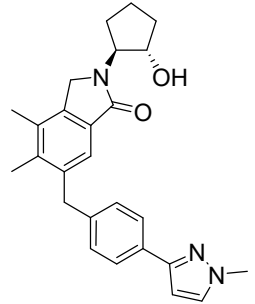
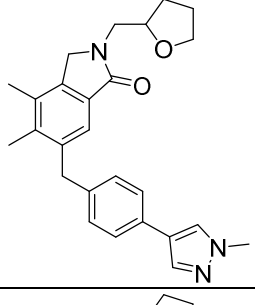
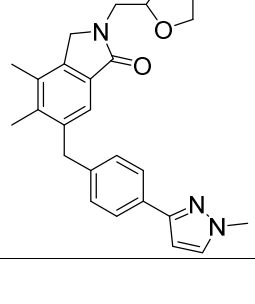
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
81	4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolina-5-carbonitrilo		413,2
82	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		430,2
83	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,2
84	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
85	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2

Tabla 1-18

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
86	4-cloro-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		476,1
87	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-4-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolina-5-carbonitrilo		413,2
88	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-(trifluorometil)isoindolin-1-ona		476,2
89	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		430,2
90	4-cloro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		438,1

Tabla 1-19

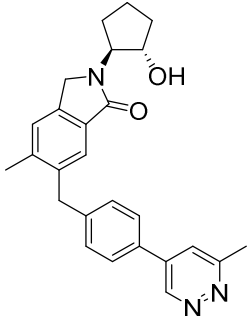
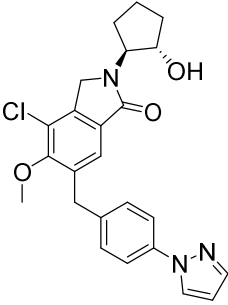
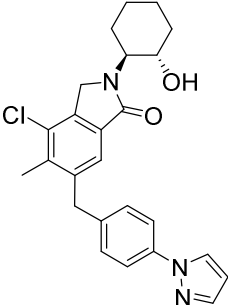
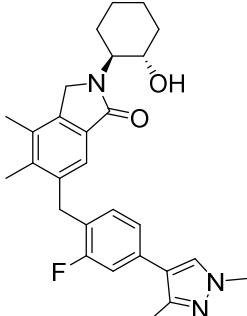
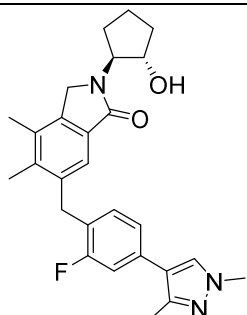
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
91	rac-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(6-metilpiridacín-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		414,2
92	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		438,1
93	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,1
94	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-2-(trans-2-hidrox ciclohexil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		462,2
95	rac-6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobencil)-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		448,1

Tabla 1-20

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
96	4-fluoro-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		422,1
97	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		436,2
98	rac-4-fluoro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metoxi-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
99	rac-2-(trans-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		427,2
100	rac-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		413,2

Tabla 1-21

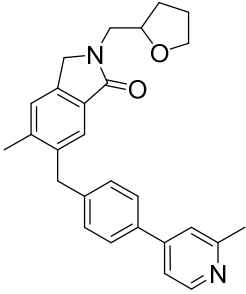
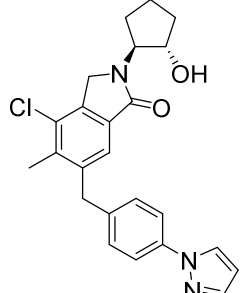
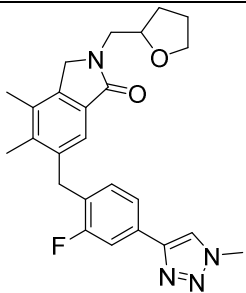
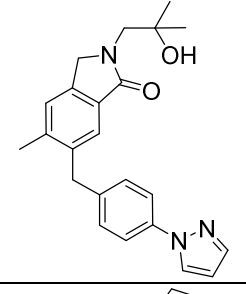
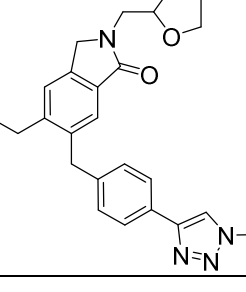
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
101	5-metil-6-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		413,2
102	rac-4-cloro-2-(trans-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,1
103	6-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-4,5-dimetil-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		435,1
104	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		376,1
105	5-etil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1

Tabla 1-22

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
106	rac-5-etil-2-(trans-2-hidrox ciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,1
107	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		406,1
108	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
109	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		416,2
110	4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)-2-((2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		417,1

Tabla 1-23

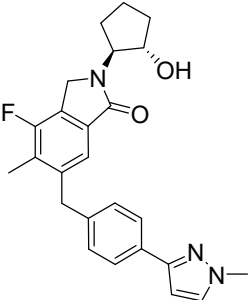
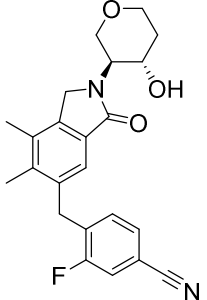
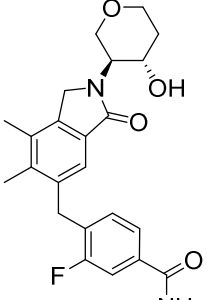
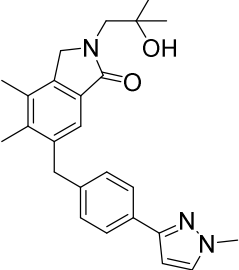
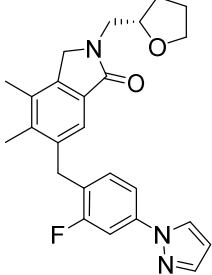
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
111	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		420,2
112	rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		395,2
113	rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzamida		413,2
114	2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		404,2
115	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-4,5-dimetil-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		420,2

Tabla 1-24

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
116	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		432,1
117	5-etil-2-[(3R,4R)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-D-treo-pentitol		432,1
118	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		405,1
119	5-etil-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencil)isoindolin-1-ona		417,0
120	5-etil-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		416,1

Tabla 1-25

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
121	6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		408,1
122	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		366,1
123	2-fluoro-4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-N-metilbenzamida		411,1
124	3-fluoro-4-({2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}metil)benzonitrilo Alias; 1,5-anhidro-2-(6-(4-cyano-2-fluorobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		395,1
125	3-fluoro-4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		379,2

Tabla 1-26

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
126	3-fluoro-4-((2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		367,1
127	4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		394,1
128	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		418,0
129	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1
130	4-cloro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2-(4-cloro-5-metil-1-oxo-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		438,0

Tabla 1-27

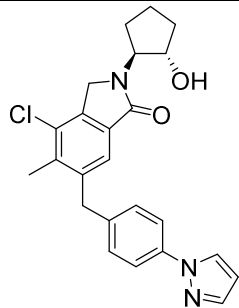
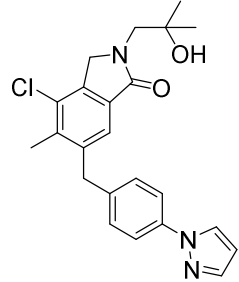
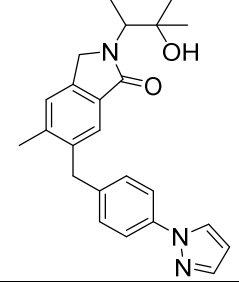
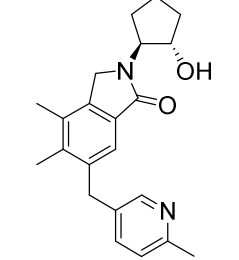
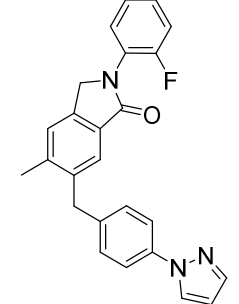
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
131	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		422,0
132	4-cloro-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		410,0
133	2-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		390,1
134	2-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona		351,2
135	2-(2-fluorofenil)-5-metil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		398,0

Tabla 1-28

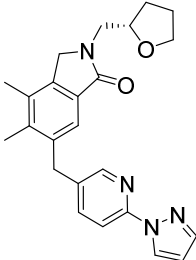
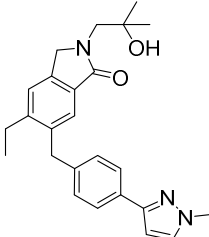
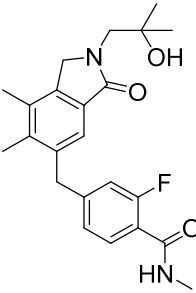
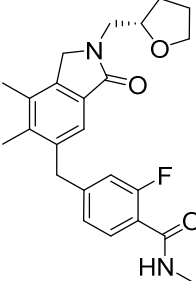
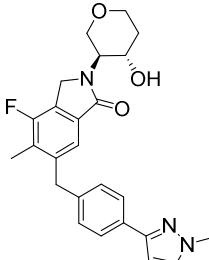
Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
136	4,5-dimetil-6-((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metil)-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)isoindolin-1-ona		403,1
137	5-etil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)isoindolin-1-ona		404,1
138	2-fluoro-4-((2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-N-metilbenzamida		399,0
139	4-((6,7-dimetil-3-oxo-2-((2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)-2-fluoro-N-metilbenzamida		411,1
140	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metil-6-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,0

Tabla 1-29

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
141	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		380,1
142	6-(4-ethoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-ethoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		396,1
143	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-6-[4-(propan-2-iloxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-isopropoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		410,1
144	5-etil-6-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,2
145	5-etil-6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)isoindolin-1-ona		420,3

Tabla 1-30

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
146	5-etil-6-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1-ona		408,1
147	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-6-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4,5-dimetil-1-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		436,1
148	5-etil-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-etil-6-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol		382,2
149	6-((6-etilpiridin-3-il)metil)-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		379,3
150	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-5-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		386,1

Tabla 1-31

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
151	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		400,1
152	4-cloro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		386,1
153	2-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		413,1
154	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		384,2
155	4-((2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metil)benzonitrilo		375,2

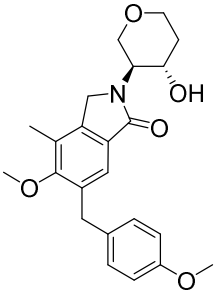
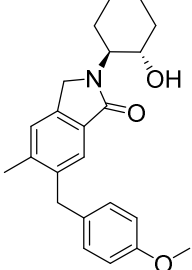
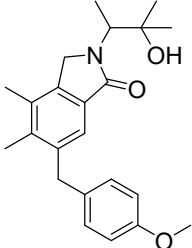
Tabla 1-32

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
156	4-({2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6,7-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}metil)benzonitrilo Alias; 1,5-anhidro-2-(6-(4-cyanobencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,4-didesoxi-L-treo-pentitol		377,3
157	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(4-fluoro-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		402,1
158	6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
159	2-(2-fluorofenil)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		412,2
160	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxi-3-metilbencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxi-3-metilbencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		396,2

Tabla 1-33

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
161	4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)isoindolin-1-ona		400,2
162	2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4,5-dimetil-6-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)isoindolin-1-ona		447,1
163	6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-4,5-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		400,1
164	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-5-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(6-(4-metoxibencil)-5-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treopentitol		368,2
165	rac-2-(trans-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		382,2

Tabla 1-34

Ej. Núm.	Nombre IUPAC	estructura de fórmula	EM
166	2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona Alias; 1,5-anhidro-2,4-didesoxi-2-(5-metoxi-6-(4-metoxibencil)-4-metil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-L-treo-pentitol		398,2
167	2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-(4-metoxibencil)-5-metilisoindolin-1-ona		366,1
168	2-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetilisoindolin-1-ona		368,2

Ejemplo de Formulación 1

- 5 (1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 10,0 g
 (2) Lactosa 60,0 g
 (3) Almidón de maíz 35,0 g
 (4) Gelatina 3,0 g
 (5) Estearato de magnesio 2,0 g

10 Una mezcla del compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1, lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se pasa a través de un tamiz de 1 mm de malla usando una solución acuosa de gelatina de 10 % en peso (30 ml) (3,0 g como gelatina) y los gránulos se secan a 40 °C y se tamiza de nuevo. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y la mezcla se comprime. Los comprimidos de núcleo obtenidos se recubren con un recubrimiento de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Los comprimidos recubiertos se glasean con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo de Formulación 2

- 20 (1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 1 10,0 g
 (2) Lactosa 70,0 g
 (3) Almidón de maíz 50,0 g
 (4) Almidón soluble 7,0 g
 (5) Estearato de magnesio 3,0 g

25 El compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo 1 y estearato de magnesio (3,0 g) se granulan usando una solución acuosa de almidón soluble (70 ml) (7,0 g como almidón soluble), y los gránulos obtenidos se secan, y se mezclan con lactosa (70,0 g) y almidón de maíz (50,0 g). La mezcla se comprime para dar 1000 comprimidos.

30 Ejemplo Experimental 1

Medición de actividad del modulador alostérico positivo del receptor M1 (M1PAM)

La actividad de un compuesto de prueba en presencia de acetilcolina a una concentración de EC20 (concentración final de 0,6 a 0,8 nM), que ofrece una acción correspondiente a aproximadamente 20 % de la actividad máxima, se midió como la actividad de PAM. El método es el siguiente. Se sembraron células CHO-K1 que expresan en forma estable un receptor M1 humano (hCHRM1) en una placa de fondo negro de 384 pocillos (BD Falcon) a 5.000 células/pocillo, y se cultivaron en una incubadora a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 1 día. Se retiró el medio en la placa de células, y se añadieron tampón de ensayo A (Medio de grabación (DOJINDO LABORATORIES), 0,1 % de BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 µg/ml Fluo-4 AM (DOJINDO LABORATORIES), 0,08 % de Pluronic F127 (DOJINDO LABORATORIES), probenecid 1,25 mM (DOJINDO LABORATORIES)) que contenía un indicador de calcio a 30 µl/pocillo. Las células se dejaron reposar en la incubadora a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 30 min, y se dejaron reposar en forma adicional a temperatura ambiente durante 30 min. Un compuesto de prueba preparado por medio de la dilución con un tampón de ensayo B (HBSS (Invitrogen), 20 mM de HEPES (Invitrogen), 0,1 % de BSA) que contenía 2,4 a 3,2 nM de acetilcolina se añadió a 10 µl/pocillo, y la fluorescencia se midió por medio de FLIPRtetra (Molecular Devices) durante 1 min cada 1 segundo. Con la definición de que la cantidad de cambio en la fluorescencia con la adición de acetilcolina (concentración final 1 µM) es 100 % y que la adición de DMSO en lugar de un compuesto de prueba es del 0 %, se calculó la actividad (%) del compuesto de prueba, y el punto de inflexión de la curva dependiente de la concentración del compuesto de prueba se calculó como valores IP. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2-1

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
1	750	111
2	86	109
3	15	106
4	19	98
5	8,2	102
6	5,3	101
7	180	107
8	290	90
9	43	102
10	66	106
11	13	105
12	7,7	91
13	7,9	104
14	1,2	94
15	11	103
16	12	94
17	18	90
18	10	88
19	2	101
20	5,5	109
21	6,2	106
22	32	110
23	46	100
24	4,3	88
25	10	90
26	9,2	99
28	4,8	106
29	9,5	102
32	5,6	99
33	37	95
34	18	108
35	3,9	103
36	83	107
40	37	97

Tabla 2-2

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
41	30	97
42	9,2	115
43	98	110
47	3	99
48	31	102
49	31	97
51	42	86
53	28	103
54	37	92
55	98	101
58	95	100
59	34	100
60	72	94
61	35	97
62	95	103
63	45	99
64	22	104
67	26	93
68	96	95
69	13	95
71	56	100
75	23	97
78	8,8	95
79	72	93
80	14	90

Tabla 2-3

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
82	5,7	91
83	13	92
84	52	104
85	41	105
88	85	98
89	5,7	94
91	38	95
92	60	91
93	5,6	94
94	9,5	92
95	26	92
97	5,3	96
99	16	103
100	94	101
102	13	91
103	6	94

(continuación)

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
104	54	101
105	10	92
106	11	92
107	14	102
109	23	100
110	24	77
111	26	103
112	30	93
113	1,5	82
114	15	96
115	25	92
116	6,1	111
118	25	106
119	3,1	91
120	25	93

Tabla 2-4

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
121	22	89
123	2,1	90
124	16	86
125	73	93
127	59	104
128	5	97
129	53	100
130	2,2	94
131	12	100
132	7,3	87
133	35	87
136	75	100
138	25	106
139	14	102
140	2	93
141	18	106
142	31	106
144	23	97
148	63	89
149	16	99
150	14	89
151	16	92
152	47	91
153	57	92
154	22	100
155	7,1	100
156	4,3	80
157	84	97

(continuación)

Ejemplo Núm.	Valor IP (nM)	actividad (%) a 10 µM
158	28	111
160	47	112
161	32	94
162	66	95
163	51	108
164	62	102
165	36	103
167	30	95

Ejemplo Experimental 2

5 Medición de mio-inositol 1 fosfato (IP1)

Los animales usados fueron ratas macho Long-Evans. Se usaron después de aclimatación durante al menos 1 semana. Los compuestos de prueba se suspendieron en una solución de metilcelulosa al 0,5 % acuosa, y la suspensión se administró por vía oral a las ratas. En un cierto período de tiempo después de la administración oral, la solución preparada por medio de la disolución de cloruro de litio en solución salina se administró por vía subcutánea a las ratas. En un cierto período de tiempo después de la administración por vía subcutánea, sus hipocampos bilaterales se aislaron de las ratas, y se midió el peso húmedo de los mismos. Los hipocampos se homogeneizaron con un tampón de HEPES, seguido por centrifugación. Las concentraciones de IP1 y proteínas en el sobrenadante se midieron por medio del kit IP-One HTRF de ensayo (Cisbio Bioassays) y kit de ensayo de proteína BCA (Thermo Scientific), respectivamente. El nivel de la producción de IP1 se expresó como la relación de la concentración de IP1 a la de la proteína. La tasa de incremento de la producción de IP1 se muestra como un valor relativo cuando el grupo de administración del vehículo como 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de prueba	tasa de incremento a 10 mg/kg (% del vehículo)
Ejemplo 18	40
Ejemplo 20	108
Ejemplo 25	32

Ejemplo Experimental 3

Prueba novedosa de reconocimiento de objetos

La prueba novedosa de reconocimiento de objetos está compuesta por dos ensayos denominados ensayos de adquisición y de retención. Se usaron modelos de déficits de memoria inducida por escopolamina para la prueba, y los animales usados fueron ratas macho Long-Evans (7 semanas de edad).

El día antes de la prueba, para aclimatación, a las ratas se les permitió el movimiento con libertad alrededor de la caja de prueba (40 × 40 × 50 cm) durante 10 minutos. En el día de la prueba, las ratas se aclimataron a la habitación de prueba durante aproximadamente 1 hora antes de la prueba. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a las ratas en una sola dosis 2 h antes de la prueba de adquisición. Para la inducción del aprendizaje y a los déficits de memoria, se administró escopolamina (0,1 mg/kg) por vía subcutánea en las ratas 30 min antes la prueba de adquisición. Durante la prueba de adquisición, dos objetos idénticos (A1, A2) se colocaron en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 min, y se midió la duración de exploración de cada uno objeto. El ensayo de retención se llevó a cabo 4 h luego de la prueba de adquisición. Durante el ensayo de retención, el objeto familiar (A3) usado para la prueba de adquisición y el objeto novedoso (B) de diferente forma del A3 se colocaron en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 min. La duración de exploración de cada objeto en la prueba de adquisición y el ensayo de retención, y se calculó la tasa de exploración (%) de los objetos novedosos. La tasa de exploración (%) de los objetos novedosos se expresó como $(\text{la duración de exploración del objeto novedoso}) / [(\text{la duración de exploración del objeto novedoso}) + (\text{la duración de exploración del objeto familiar})] \times 100$ (%) media $\pm$ error estándar. Los resultados se muestran a continuación.

tasa de exploración (%) de objeto novedoso

Control: 63,35 $\pm$ 1,59 %grupo de disolvente-escopolamina: 52,08 $\pm$ 2,47 %Ejemplo 18 (3 mg/kg)-grupo de escopolamina: 59,11 $\pm$ 3,87 %

control: $66,4 \pm 2,3 \%$
grupo de disolvente-escopolamina: $50,4 \pm 2,4 \%$
Ejemplo 20 (3 mg/kg)-grupo de escopolamina: $61,2 \pm 3,1 \%$

5

Control: $62,37 \pm 3,24 \%$
grupo de disolvente-escopolamina: $48,39 \pm 2,01 \%$
Ejemplo 25 (10 mg/kg)-grupo de escopolamina: $57,55 \pm 5,03 \%$

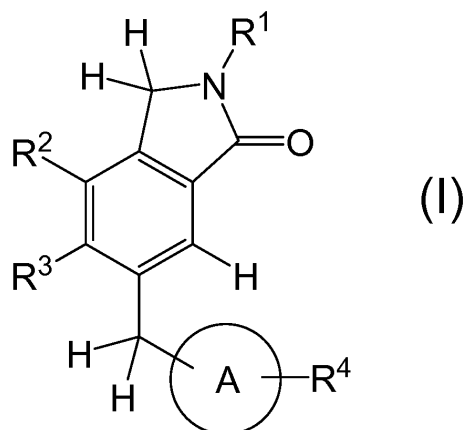
10 **Aplicabilidad Industrial**

El compuesto de la presente invención es útil como un receptor colinérgico muscarínico M1 del modulador alostérico positivo, o un medicamento tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy y similares.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

R¹ es

(1) un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C₅₋₆, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, tetrahidropiraniilo) o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo hidroxilo,

(iv) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y

(v) un grupo alquilo C₁₋₆ o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

R² es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno o

(3) un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ o

(6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo carbamoilo,

(6) un grupo mono- o dialquil C₁₋₆-carbamoilo o

(7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

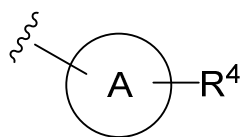
(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ y

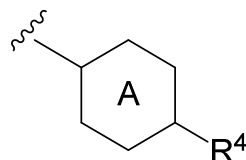
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno, y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo,
 - (ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y
 - (iii) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o
- (5) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

R^2 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} , o
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 es

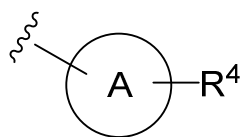
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, o
- (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} ; y

el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

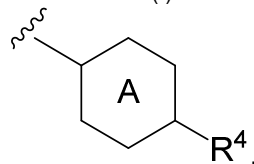
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} , y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno, y
 - (ii) un grupo ciano,
- (2) un grupo cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo
- (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o
- (5) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un grupo hidroxilo, y
 - (ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (5) un grupo carbamoilo,
- (6) un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, o
- (7) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆; y

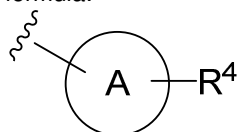
el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R⁴, seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆, y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

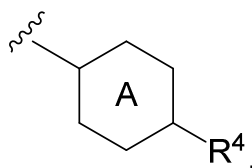
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 R^1 es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

(ii) un grupo ciano,

(2) un grupo cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

10 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo, y

(ii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;

15 R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno, o

(3) un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^3 es

20 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} , o

25 (6) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^4 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo ciano,

(3) un grupo alquilo C_{1-6} ,

30 (4) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(5) un grupo mono- o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, o

(6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} ; y

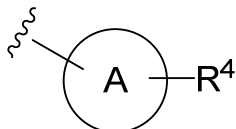
35 el Anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con 1 a 3 sustituyentes, además de R^4 , seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

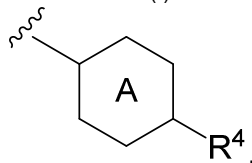
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

R^1 es

(1) un grupo cicloalquilo C_{5-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o

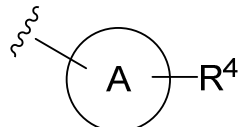
50 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R^2 es

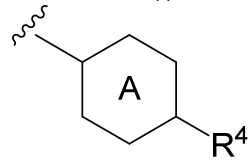
(1) un átomo de halógeno, o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆;
 R³ es un grupo alquilo C₁₋₆;
 R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 (3) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros; y
 el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales es no sustituido, además de R⁴,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 R¹ es

(1) un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo hidroxilo, o
 (2) un grupo tetrahidropiraniolo sustituido con un grupo hidroxilo;

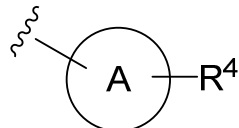
R² es
 (1) un átomo de halógeno, o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆;

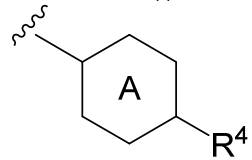
R⁴ es
 (1) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 (3) un grupo pirazolilo; y

el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales no está sustituido, además de R⁴,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



en la fórmula (I) es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(4-metoxibencil)-4,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]-5-metil-6-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4,5-dimetil-6-((6-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

10 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

19. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, trastorno del sueño, demencia de enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.