

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077061- -00009-0000

Fecha: 2012-08-30 16:20:02
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 284

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 261

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FENIL METANONAS ISOINDOLIL O INDOLIL SUSTITUIDAS".-Clase C07D 209/44.-Expediente número 07-077.061-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 18 de Abril de 2012 y a mi memorial de solicitud de plazo de 11 de Julio de 2012.
2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico comunicado mediante Oficio No. **5998** bajo los acápites de "De la solicitud de Patente" (Título y Reivindicaciones), "Unidad de Invención" y "Nivel Inventivo", me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan satisfactoriamente dichas objeciones.

3. **SOLICITUD DIVISIONAL – UNIDAD DE INVENCION.**

De conformidad con el análisis realizado por el señor Examinador, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de Unidad de Invención, toda vez que dependiendo del significado que tome el sustituyente Het, se pueden identificar, de acuerdo con su opinión, cuatro grupos inventivos distintos, a saber: 1) cuando Het corresponde a a) y f); 2) cuando Het corresponde a b), c) y d); 3) cuando Het corresponde a g) y h); y 4) cuando Het corresponde a e).

Por lo tanto, con el fin de dar respuesta a las objeciones anteriormente mencionadas, me permito manifestar al señor Examinador que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente estudiado, de forma tal que el capítulo original cubre ahora únicamente la materia objeto relacionada con el grupo inventivo 1), es decir, cuando el sustituyente Het toma los valores de a) y de f), presentando adicionalmente una solicitud divisional dirigida a una realización particular de la invención, correspondiente a los compuestos de Fórmula IB, protegidos particularmente en las reivindicaciones 3, 13, 20 (parcialmente) y 21.

Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha dividido la presente solicitud de patente en dos **(2)** solicitudes, a saber:

(1) Una solicitud **original** compuesta por **9** reivindicaciones que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentados ante ese Despacho con la solicitud número **07-077.061**, y que tienen como base las reivindicaciones 1, 2, 7, 10, 11, 12, 17, 20 y 21 actualmente estudiadas, modificadas para restringir aún más el alcance de protección solicitado, tal como se discutirá detalladamente más adelante en el presente memorial.

De esta manera, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud número **07-077.061 original**, se encuentra ahora dirigido a proteger compuestos de la Fórmula I, en donde el grupo Het corresponde a los sustituyentes a) y f), así como su proceso de síntesis y las composiciones medicamentosas que los contienen.

(2) Una solicitud fraccionada número **07-077.061A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **4** reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones **3, 13, 20 (parcialmente) y 21** actualmente presentadas para la solicitud original número **07-077.061**, modificadas de manera que corresponden a los compuestos de Fórmula IB, el proceso para su obtención y las composiciones medicamentosas que los contienen.

Consecuentemente, la nueva solicitud fraccionada número **07-077.061A** se encuentra dirigida a proteger compuestos de la invención distintos de aquellos que son particularmente reclamadas en la solicitud original ahora modificada.

En relación con lo anterior me permito señalar que los capítulos reivindicatorios tanto de la solicitud original como de la nueva solicitud divisional cuentan con pleno sustento en la memoria descriptiva de la solicitud bajo discusión, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención tal como fue originalmente presentada, toda vez que se reclama materia que se encuentra cubierta por el alcance del capítulo reivindicatorio actualmente estudiado.

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(1) Solicitud No. 07-077.061: "FENIL METANONAS ISOINDOLIL O INDOLIL SUSTITUIDAS".

(a) Copia del Resumen, Objeto y Finalidad y página 2 de la invención, que incluye el nuevo título de la solicitud; y

(b) Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **9** reivindicaciones que tienen como base las reivindicaciones 1, 2, 7, 10, 11, 12, 17, 20 y 21 actualmente presentadas, modificadas como se expondrá posteriormente;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(2) Solicitud Divisional A: "FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA".

(a) Recibo número 12-0074656, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Resumen, Objeto y Finalidad de la invención y Páginas **2 a 237** del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **07-077.061**;

(c) Páginas **238 a 241** del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **4** reivindicaciones que corresponden a las reivindicaciones 3, 13, 20 (parcialmente) y 21 actualmente presentadas en la solicitud número **07-077.061**, las cuales se han modificado de tal forma que se dirigen a proteger en forma específica una realización particular de la invención, correspondiente a los compuestos de Fórmula IB, el proceso para su obtención y las composiciones medicamentosas que los contienen;

(d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;

(e) Tarjeta de propietario;

(f) Arte final;

(g) Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes del estado de Suiza, y domiciliada en Basilea, Suiza;

(h) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mis representados de sus derechos sobre el mismo junto con su Traducción Oficial; e

(i) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

5. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

Ahora bien, tal como fue señalado en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5998**, el Señor Examinador objeta la claridad del título de la solicitud dado que *"debe ser más específico para los compuestos que se quieren proteger y no hacer alusión al uso o actividad que puedan tener"*.

Sobre este particular, me permito señalar que el solicitante ha modificado el título de la presente solicitud, haciendo referencia a los compuestos que se desean proteger y evitando cualquier mención acerca de la actividad de los mismos, de forma tal que el nuevo título se lee como sigue:

"FENIL METANONAS ISOINDOLIL O INDOLIL SUSTITUIDAS"

De conformidad con lo anterior, es claro que gracias al nuevo título el solicitante ha superado completamente la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

6. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Adicionalmente, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, manifestando para ello que *"de acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, el objeto reclamado corresponde a un número elevado de compuestos que pueden no estar reflejados en los ejemplos de la descripción ni en los datos biológicos presentados en la respuesta del solicitante. Favor hacer las restricciones correspondientes"*.

En relación con la anterior observación, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio, con el fin de restringir aún más el alcance de protección solicitado, de forma tal que no solo corresponde a los compuestos de Fórmula I en los que el sustituyente Het toma el significado de los grupos a) y f), tal como se mencionó en la respuesta a las objeciones en contra del requisito de Unidad de Invención, sino que además dicha materia ha sido adicionalmente limitada mediante una definición más estricta de los significados posibles para los grupos sustituyentes que conforman la fórmula general I.

En este sentido, y tal como lo podrá apreciar el señor Examinador a partir de la revisión del capítulo reivindicatorio aportado junto con este escrito, el solicitante ha realizado una significativa restricción en la reivindicación independiente 1 sobre la definición de los grupos R^1 , Het-N, R^3 y R^8 , ha eliminado toda mención a los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R'' , R''' y ha introducido limitaciones adicionales en las definiciones de los grupos sustituyentes restantes $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^2 . Adicionalmente, dadas las fuertes limitaciones

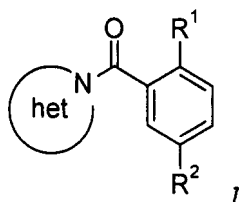
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

hechas, se ha eliminado la condición de exclusión que se encontraba al final de la reivindicación 1, toda vez que con las restricciones introducidas ya no hay lugar para la misma.

Como consecuencia de lo anterior, la nueva reivindicación 1 describe de forma clara y concisa los compuestos que corresponden al objeto de interés para el solicitante, tal como se puede apreciar a continuación:

"1. Compuestos de la fórmula general

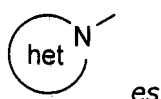


en la que

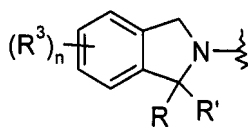
R^1 es $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, morfolina o fenilo;

$R^{1'}/R^{1''}$ son alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

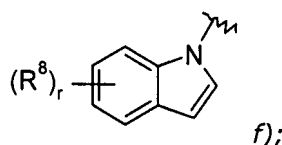
R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} o $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} ;



es



a) o



f);

R^3 y R^8 son hidrógeno, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidina, piperazina, morfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, $-C(O)$ -amida cíclica seleccionada de pirrolidina, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo seleccionado de tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo y

pirimidinilo definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^3 y R^8 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos."

En conexión con lo anterior, y de conformidad con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, me permito resaltar que en las reivindicaciones restantes se han realizado las limitaciones necesarias con el fin de mantener la congruencia y claridad del capítulo reivindicatorio modificado, particularmente en las nuevas reivindicaciones 2 y 8, que corresponden a las reivindicaciones 2 y 20 actualmente estudiadas, respectivamente. Finalmente, me permito señalar que las reivindicaciones 3 a 7 y 9 del capítulo reivindicatorio ahora modificado, corresponden a las reivindicaciones 7, 10, 11, 12, 17 y 21 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en las cuales se han modificado también sus dependencias, de acuerdo con los cambios realizados.

De conformidad con las modificaciones arriba expuestas, el solicitante se permita afirmar que mediante las restricciones realizadas el alcance de protección reclamado corresponde a materia que ha sido debidamente sustentada, tanto en la descripción como en los datos aportados en mi respuesta previa de 5 de Mayo de 2001, dando respuesta efectiva y oportuna a los requerimientos del señor Examinador en este sentido.

En vista de lo anterior, me permito señalar que tanto el nuevo título de la solicitud, como el nuevo capítulo reivindicatorio ahora aportado, cumplen a cabalidad con las disposiciones exigidas en los Artículos 28 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador ha objetado el requisito de Nivel Inventivo de la presente solicitud, particularmente de la materia señalada en su Concepto Técnico como grupo inventivo 1, con base en las enseñanzas de los documentos **US 6100291 (D1)** y **WO 2004/03778 (D2)**.

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que "la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en la sustitución del anillo hiro-indol", así como también que "la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en la sustitución del anillo fenilo", señalando adicionalmente que "la sustitución en el anillo hidro-indol para lograr compuestos para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

derivados de fenil-metanonas que se han utilizado para el tratamiento de enfermedades tipo Alzheimer y la esquizofrenia", manifestando en consecuencia que "La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer los compuestos de fenil-metanona con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de D1 y D2 los compuestos con un nitrógeno en el heterociclo unido a la fenil -metanona y un patrón específico de sustitución sobre tales anillos tiene ésta actividad".

Como conclusión de dicho análisis, el señor Examinador afirma que "En consecuencia, era obvio para a persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en D2 con el fin de encontrar alternativas a los compuestos del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud" y que "En ausencia de un efecto inesperado mostrado por los compuestos reivindicados en relación con los compuestos del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2"..

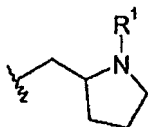
Visto lo anterior y con el fin de demostrar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio sí posee el nivel inventivo requerido frente a las enseñanzas del arte previo, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes consideraciones técnicas, por medio de las cuales se demuestra en forma contundente la altura inventiva del objeto de la invención en discusión.

En primer lugar, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, tal como se ha señalado en la memoria descriptiva de la presente solicitud, la invención se refiere a novedosos compuestos químicos de acuerdo con la fórmula general I los cuales, de manera sorprendente, han demostrado que son **buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).**

Contrario a lo anterior, el documento D1 revela compuestos químicos que presentan diferencias estructurales significativas respecto de la estructura base de los compuestos de la invención bajo estudio y, más importante aún, actúan a través de un mecanismo de acción completamente diferente al señalado para los compuestos de la solicitud, por lo que no es técnicamente correcto afirmar que la persona versada en la materia tomaría como punto de partida las enseñanzas de d1 para poder llegar al resultado aportado por el solicitante.

En efecto, los compuestos revelados en D1 presentan, por lo menos, dos diferencias estructurales de consideración cuando se comparan con los inhibidores de Glyt-1 de la presente solicitud, a saber:

- (i) El grupo heteroarilo de los compuestos de fórmula I de la referencia citada



siempre está sustituido por , **el cual resulta ser esencial para la afinidad enlazante de esos compuestos por el receptor 5-HT₆.** Por su parte, los compuestos de la presente invención, bien sean de la fórmula IA o IF, no presentan un

grupo de estas características como sustituyente sobre el anillo heterocíclico, de hecho, **las únicas sustituciones en una posición equivalente corresponden a los grupos R y R' de la sub-fórmula a), en donde tales grupos corresponden a hidrógeno o alquilo C₁₋₆**; es decir, sustituyentes totalmente diferentes al anillo de pirrolidona sustituido y que se enlaza al sistema heterocíclico a través de un puente metileno, tal como es descrito en D1; y

(ii) En el caso de que el grupo R³ de D1 tome el valor de COR⁵, y dicho R⁵ sea fenilo, entonces los sustituyentes sobre el grupo fenilo son diferentes a los sustituyentes definidos en la presente invención, y particularmente diferentes del grupo R² actualmente reivindicado.

Como complemento de lo anterior, está el hecho de que tal como ha sido claramente señalado a lo largo del texto de D1, los compuestos de esa referencia son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central porque **presentan actividad antagonista respecto del receptor 5HT₆, es decir, exhiben una actividad biológica completamente diferente a la actividad inhibitoria de Glyt-1 y Glyt-2 demostrada para los compuestos de la presente invención.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la persona versada en la materia, interesada en desarrollar compuestos de fenil-metanona con capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de glicina, no podría encontrar ninguna motivación en D1 que la condujera a tal resultado, toda vez que: (a) los compuestos de dicha referencia presentan características estructurales que son **de carácter obligatorio** (el grupo sustituyente señalado en el punto (i) anterior **siempre está presente**), por lo que no existe ninguna razón técnica para que la persona versada en la materia decida eliminar o transformar dicha característica; y (b) los compuestos de D1 **se encuentran dirigidos a solucionar un problema técnico diferente, tal como lo demuestra el hecho de que el blanco terapéutico de los mismos es el receptor 5-HT₆**, y no se dice nada allí acerca de la necesidad o ventaja de obtener compuestos con capacidad inhibitoria de Glyt-1 y/o Glyt-2.

Algo similar a lo arriba planteado se puede decir en relación con el documento D2, el cual también revela compuestos con características estructurales y dianas terapéuticas diferentes a las señaladas por el solicitante en la descripción de su invención.

En efecto, los compuestos revelados en D2 presentan, por lo menos, dos diferencias estructurales de consideración cuando se comparan con los inhibidores de Glyt-1 de la presente solicitud, a saber:

(i) Los grupos fenilo revelados en las estructuras de ambos documentos presentan sustituyentes bastante diferentes; y

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(ii) La posición de los sustituyentes sobre el grupo fenilo es diferente: posiciones 2 y 5 para los compuestos de la presente invención, y posiciones 2 y 4 tal como se ha descrito en los ejemplos de D2.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención y los de D2 son activos sobre diferentes blancos terapéuticos, tal como queda claro a partir de la comparación de las enseñanzas reveladas en ambas referencias, toda vez que los compuestos de D2 actúan sobre el receptor H3 de histamina, mientras que los de la solicitud bajo estudio son inhibidores de los transportadores de glicina 1 y 2, tal como ha sido mencionado previamente.

Por todo lo anterior, es completamente claro que dadas las diferencias previamente resaltadas, una persona versada en la materia interesada en obtener compuestos de fenil-metanona isoindolil o indolil sustituidos con actividad inhibidora de los transportadores de glicina, tal como corresponde al objeto revelado por el solicitante en la presente invención, no podría llegar a dicho resultado a partir de los documentos citados, bien sea solos o en combinación, toda vez que dicha persona tendría que modificar las estructuras descritas en tales referencias, introduciendo grupos diferentes y en posiciones diferentes a las allí enseñadas **en ausencia de alguna motivación o sugerencia que le indicara no sólo que tipo de grupo debería cambiar, sino además en donde debería ubicarlo**, para así poder llegar a una estructura como la de la fórmula general I de la solicitud bajo estudio.

Adicional a lo anterior, esa persona versada en la materia **tendría que encontrar un nuevo blanco u objetivo al cual estos compuestos se pudieran unir**, toda vez que al partir de enseñanzas que describen como objetivo el receptor 5-HT₆ o el receptor 3 de histamina, y al realizar las modificaciones estructurales calificadas como "obvias" por el señor Examinador, encontraría que tales compuestos ya no tendrían la actividad de las sustancias de partida. En otras palabras, para la persona versada en la materia resultaría completamente sorprendente e inesperado encontrar que los compuestos químicos que tengan las características estructurales reveladas por el solicitante, correspondan a inhibidores potentes y selectivos de los transportadores de glicina 1 y 2, siendo evidente entonces que el objeto de la presente solicitud sí presenta un efecto técnico inesperado respecto de las enseñanzas del estado del arte citado y, por lo tanto, la solución al problema técnico abordado por mi representada **no es obvia a la luz de los documentos D1 y D2**, toda vez que tanto los cambios necesarios en estructura, como la actividad completamente diferente a la mencionada en cada referencia, resultarían hallazgos imposibles de encontrar, técnicamente hablando, para la persona versada en la materia que tome como base D1 y D2.

Por todo lo anteriormente expuesto, me permito manifestar que los compuestos de fórmula I y el proceso de obtención de los mismos objeto de las reivindicaciones de la presente solicitud, poseen sin lugar a dudas el carácter inventivo requerido frente a las

enseñanzas de los documentos D1 y D2, bien sea solas o en combinación, cumpliendo por lo tanto con las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Por último, me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas al título de la invención y al nuevo capítulo reivindicatorio aquí presentado, la solicitud cumple con los requisitos de Claridad y Unidad de Invención que fueron objeto de discusión por parte del señor Examinador.

Así mismo, mediante el análisis técnico aportado en el presente memorial con respecto a la verdadera relevancia de los documentos D1 y D2 citados como estado de la técnica más cercano al objeto de la invención, se demostró de manera incontrovertible que tanto la estructura como la actividad de los compuestos reclamados en la solicitud en estudio de ninguna manera pueden ser anticipados a partir del arte previo señalado, mucho menos en la forma obvia o evidente exigida para afirmar una falta de altura inventiva, y por lo tanto se estableció sin lugar a dudas el Nivel Inventivo de la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos citados.

9. Por otro lado, dado que la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**27 de Julio de 2007**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A** para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para esta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de la misma, es la siguiente: **C07D 209/44**.

10. En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, de la solicitud número EP 05100813.4 de 7 de Febrero de 2005.

11. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes Suiza, y domiciliada en Basilea, Suiza.

12. Así mismo, reitero a usted que los documentos que acreditan mi calidad de Representante Legal de dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado junto con la solicitud el 27 de Julio de 2007.

13. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 29 de Mayo de 2012
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

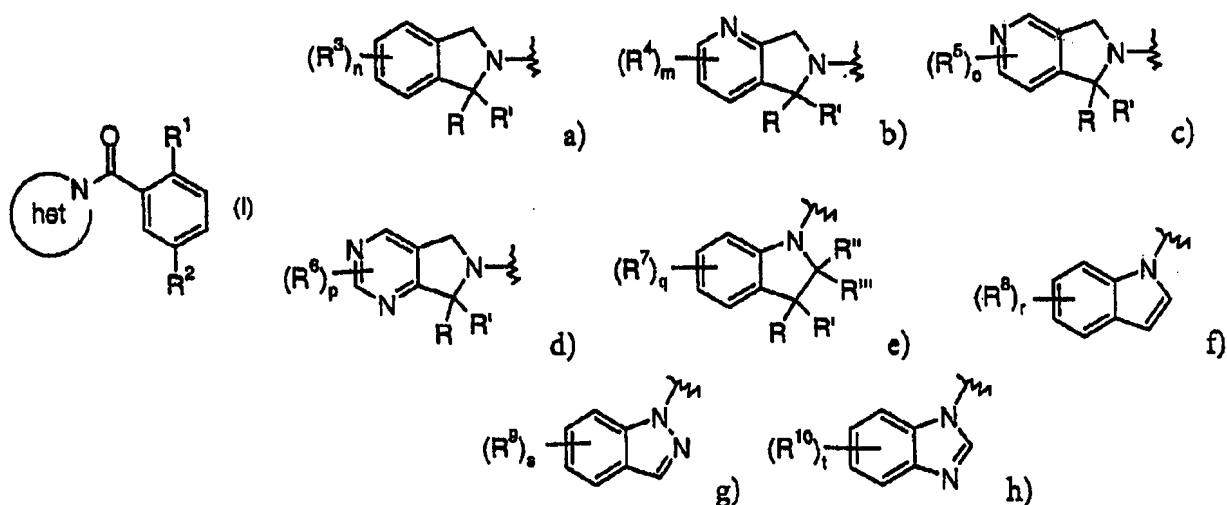


Jenny Noguera
Monica Beltrán
C.C. 1015297
V. 20

FENIL METANONAS ISOINDOLIL O INDOLIL SUSTITUIDAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)

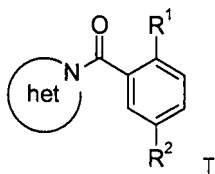


en donde (i) es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, la cual puede contener uno o dos átomos de N adicionales, seleccionada del grupo que consiste de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 2 -

FENIL METANONAS ISOINDOLIL O INDOLIL SUSTITUIDAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general I



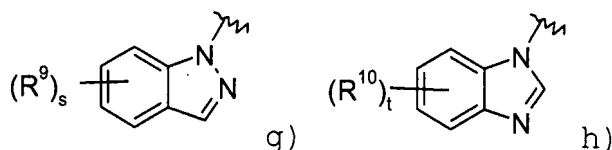
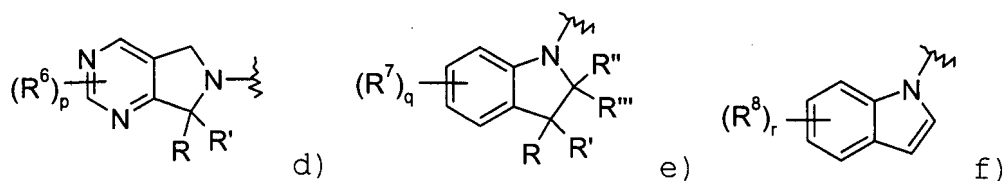
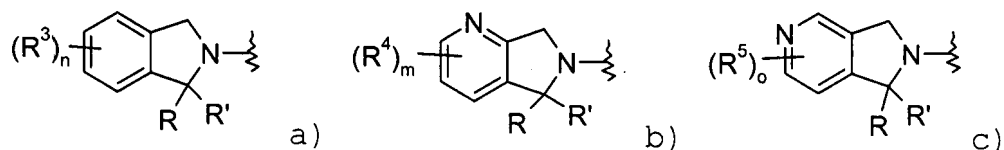
5 en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

10 $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;

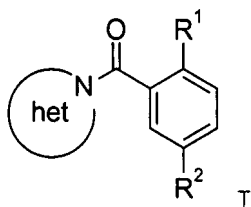
15  es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales, elegida entre el grupo formado por



20

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general

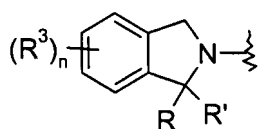
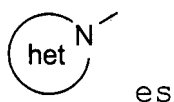


en la que

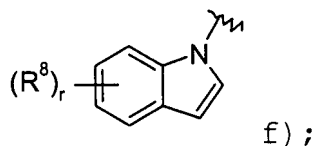
R^1 es $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, morfolina o fenilo;

$R^{1'}/R^{1''}$ son alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} o $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} ;



a) o



R^3 y R^8 son hidrógeno, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidina, piperazina, morfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, $-C(O)-$ amida cíclica seleccionada de pirrolidina, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ - alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo seleccionado de tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y en la que todos los grupos fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R³ y R⁸ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

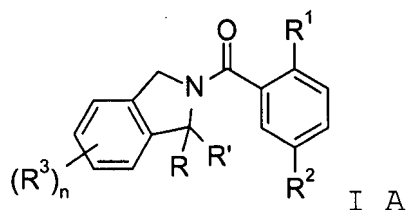
n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula IA según la reivindicación 1,



en la que

R¹ es -OR^{1'}, -SR^{1''}, morfolina, o fenilo;

R^{1'}/R^{1''} son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, o -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , o $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, di-oxo-tiomorfolina, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , o 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R' , con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, di-oxo-tiomorfolina, pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

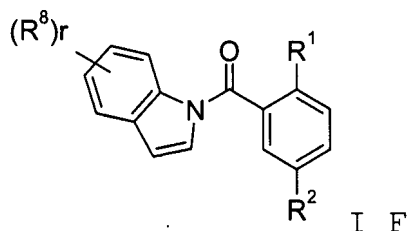
n es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula IF según la reivindicación 1



en la que

R^1 es $-OR^{1'}$;

$R^{1'}/R^{1''}$ es alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^8 es halógeno, o CN;

r es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula general I A según las reivindicaciones 1 y 2, en la que R^1 es $OR^{1'}$ y $R^{1'}$ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 y 2.

5. Compuestos de la fórmula general I A según la reivindicación 4, en donde dichos compuestos son:

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
 rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 (5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 (5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-

nil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-
 metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 metanona,
 (5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-
 metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 metanona,
 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-
 dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-
 isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida,
 (5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
 nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 (5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-
 metanosulfonil-fenil)-metanona,
 (5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-
 metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 metanona,
 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-1,3-
 dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-(5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
 metanona,
 [[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-(5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
 metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-(5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-[5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-[5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-fluor-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 [5-(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 [5-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,
 [5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-
 metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 metanona,
 [5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-
 metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-
 [5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-(5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-(5-pirazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
 nil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
 metanona,
 [5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-
 il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
 fenil]-metanona,
 rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-
 furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fe-

nil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-

[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
 [5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 [5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
 [5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona o
 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona.

6. Compuestos de la fórmula general I A según las reivindicaciones 1 y 2, en los que R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

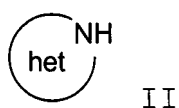
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
 (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
 (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona o
 (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

7. Compuestos de la fórmula general IF según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

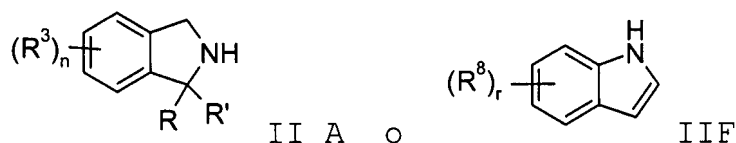
(5-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo,
 (6-cloro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o
 (4-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

8. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en las reivindicaciones de 1 a 7, dicho proceso consiste en:

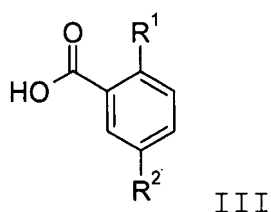
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



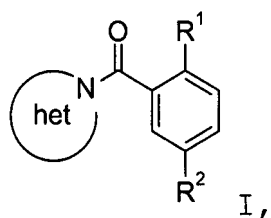
elegido entre el grupo formado por



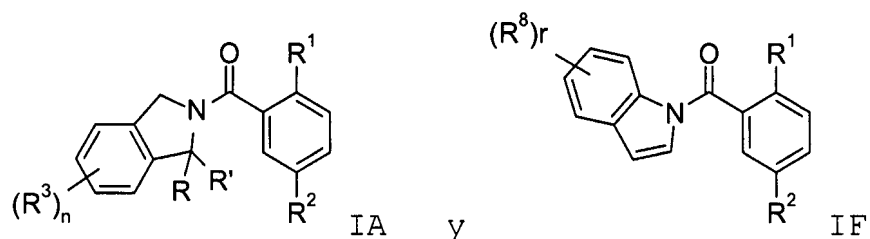
con un compuesto de la fórmula



en presencia de un agente activador, por ejemplo TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula



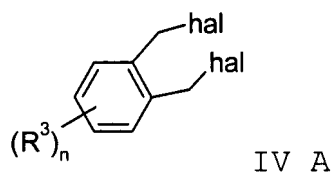
que incluye las estructuras siguientes:



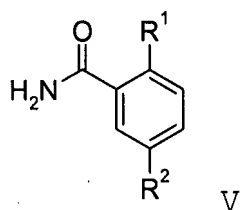
en las que las definiciones se han establecido en la reivindicación 1,

o

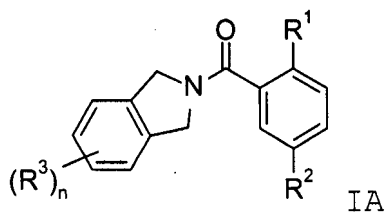
b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



en la que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl, con un compuesto de la fórmula



en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, para obtener un compuesto de las fórmulas



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

9. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y excipientes farmacéuticamente adecuados.

DIVISIONAL

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

EXPEDIENTE No. 07-077.061A



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077061- -00009-0000

Fecha: 2012-08-30 16:20:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 284
Act. 523 RESPUESTA Folios: 261

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 07-077.061A

54. TÍTULO “FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR
HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL
TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/44

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.

Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.

Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro

☐ Pequeña

☐ Mediana

☒ Otra

39.690.713 de Usaquén

Documento de identificación: C.C. C.E. NIT Otro Número

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3.

Datos del apoderado:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

39.690.713 de Usaquén

53.215

Apellidos y Nombre documento de identificación Tarjeta profesional

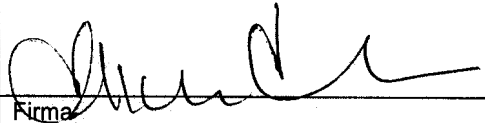
Dirección y domicilio	Ciudad	
Calle 72 No 5-83 piso 5to	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente <u>07-077.061</u> De: <u>07-077.061</u> A: <u>07-077.061A</u>	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No <u>12-0074656</u>	Fecha <u>23/07/12</u>
---	-----------------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
ALICIA LLOREDA RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
39.690.713 de Usaquén	53.215
C.C	Tarjeta Profesional

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0074656
		Bogotá D.C., Julio 23 de 2012 - 17:06:01

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452484620	23/07/2012	23.224.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: ** QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077061- -00009-0000
Fecha: 2012-08-30 16:20:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 284
Act. 523 RESPUESTA Folios: 261

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

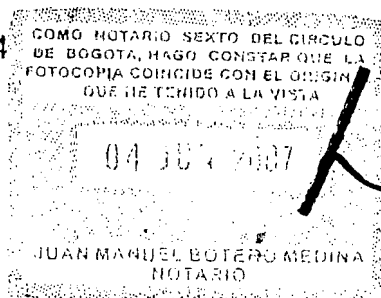
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



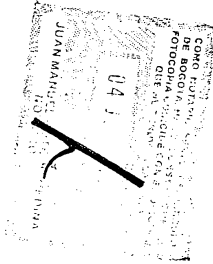
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Henry Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12: 12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



4
77
Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

04 JUL 1978
Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss}

Switzerland
Basel

{ss}

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

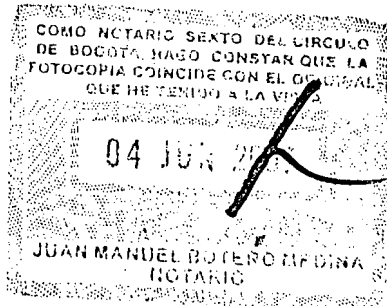
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as att. noter

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

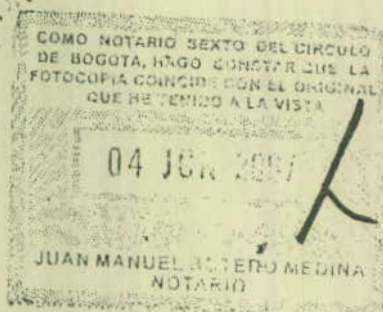
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 10 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077061- -00009-0000

Fecha: 2012-08-30 16:20:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 284

ACT. 523 RESPUESTA Folios: 261

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Exp 07-077.061A

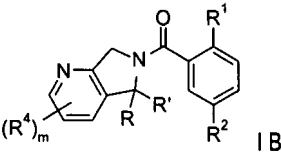
ARTE FINAL (1)

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT			
(21) No. de solicitud: 07-077.061A (22) Fecha de solicitud: 27-07-07 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 05100813.4 07-02-05 EP		(51) Int Cl: C07D 209/44 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NORCROSS, Roger, David y PINARD, Emmanuel. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-01-06 No. de solicitud: PCT/EP2006/000761		(87) Publicación internacional Fecha: 10-08-06 No. publicación: WO 2006/082001 A1	
(54) Titulo: "FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula IB



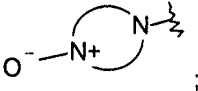
en la que

R¹ es -OR^{1'}, morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, o pirazolilo;

R¹/R^{1''} son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_x-fenilo;

R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o CN;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en su forma de óxido



R⁴ es halógeno, alquilo C₁₋₆, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno;

R y R¹, con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y en la que todos los grupos morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

m es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud: 07-077.061A		(22) Fecha de solicitud: 27-07-07	
(51) Clasificación Internacional: C07D 209/44			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NORCROSS, Roger, David y PINARD, Emmanuel.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	05100813.4	07-02-05	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-08-06	
Fecha de presentación de la solicitud: 30-01-06		No. publicación: WO 2006/082001 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2006/000761			
(54) Título: FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA			



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud: **07-077.061A**

(22) Fecha de solicitud: 27-07-07

(51) Clasificación Internacional: C07D 209/44

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor (es): JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NORCROSS, Roger, David y PINARD, Emmanuel.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

05100813.4

07-02-05

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

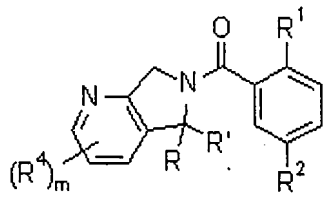
Fecha de presentación de la solicitud: 30-01-06

No. de solicitud: **PCT/EP2006/000761**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **10-08-06**

No. Publicación: **WO 2006/082001 A1**

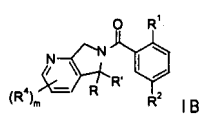


IB

(54) Título: **FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA**

(57) Resumen - Reivindicación(es):
Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula IB



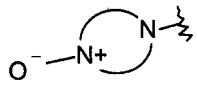
en la que

R¹ es -OR¹, morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, o pirazolilo;

R¹/R^{1''} son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_x-fenilo;

R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o CN;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en su forma de óxido



R⁴ es halógeno, alquilo C₁₋₆, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y en la que todos los grupos morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

m es el número 1 ó 2;

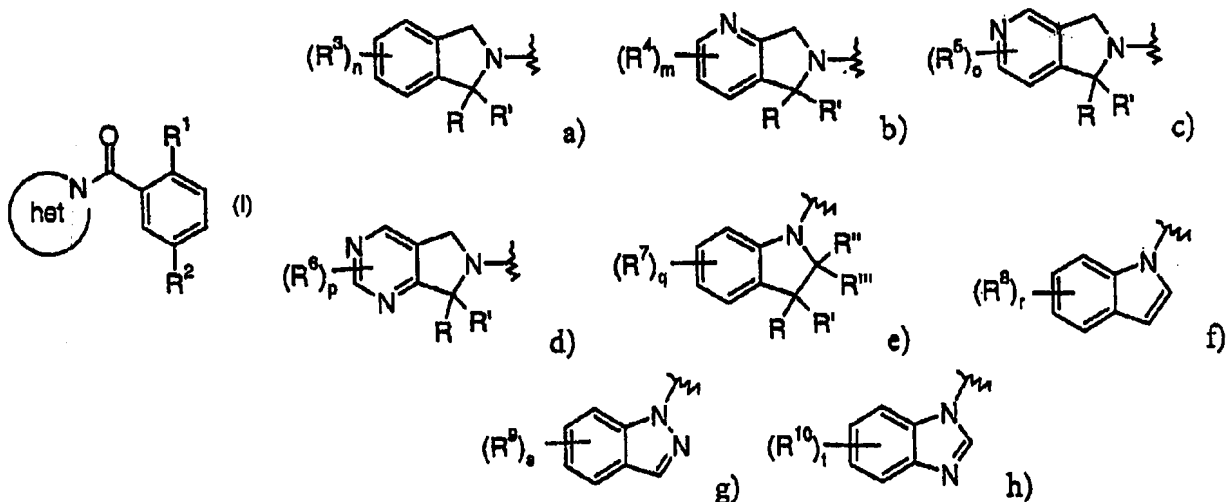
x es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

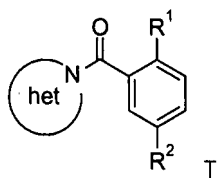
La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en donde (i) es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, la cual puede contener uno o dos átomos de N adicionales, seleccionada del grupo que consiste de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO
INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de
5 la fórmula general I

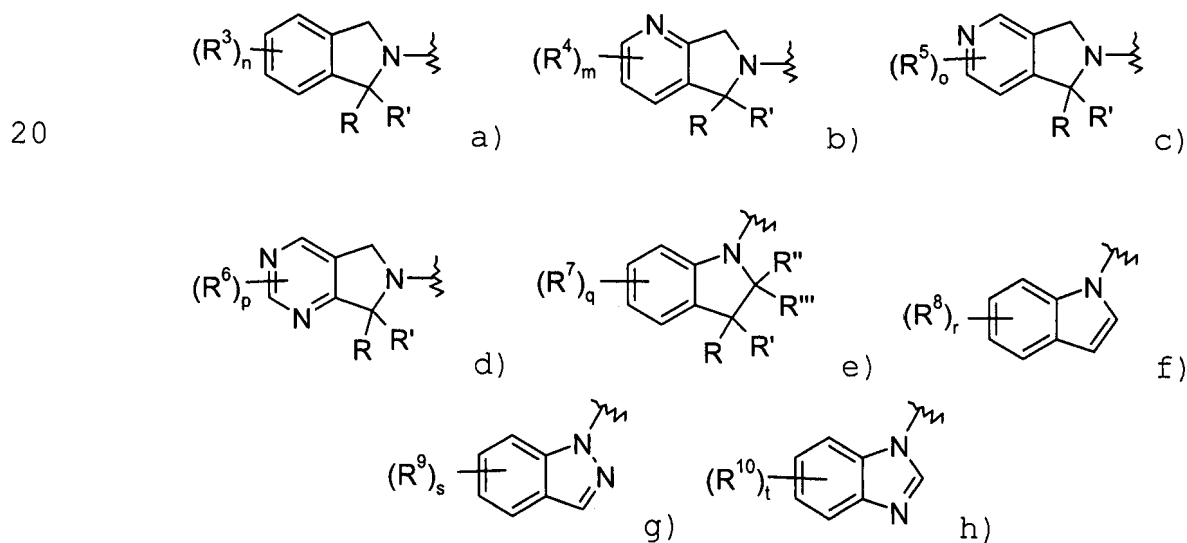


en la que

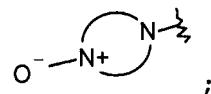
- R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;
10 $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;
15 R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;



es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales, elegida entre el grupo formado por



y en la que uno de los átomos adicionales del anillo N de la amina bicíclica aromática o parcialmente aromática puede estar disponible en forma de su óxido



- 5 R^3 a R^{10} son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_yC(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;
- 10
- 15
- 20 R' y R''' del grupo e) pueden formar junto con -(CH₂)₄- un anillo de seis eslabones; o
- R , R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
- 25 y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y de R^3 a R^{10} pueden estar

sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

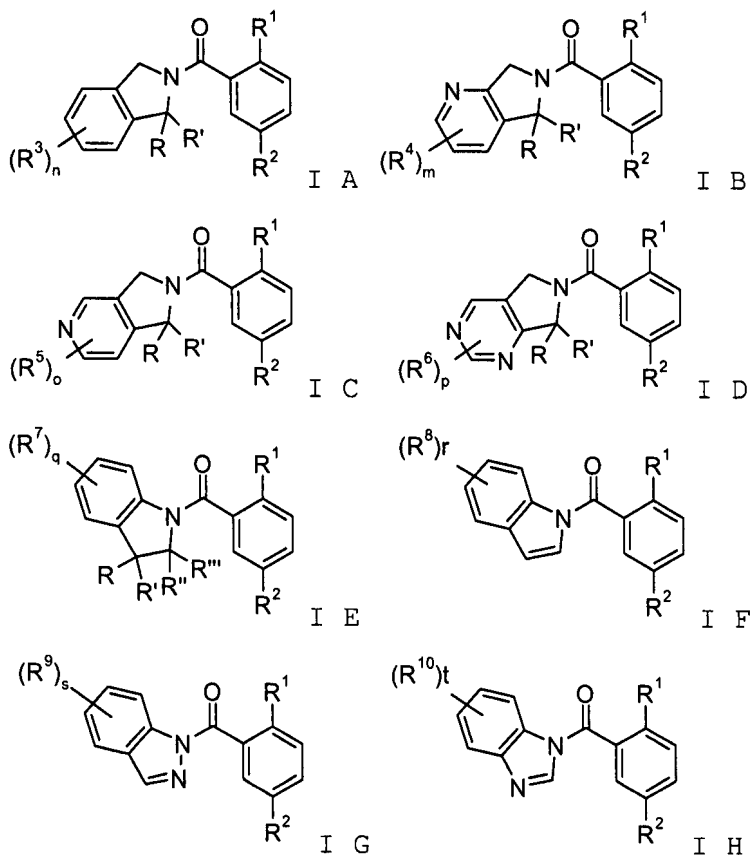
5 n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Compuestos contemplados por la presente invención son los que se ajustan a las estructuras siguientes:



15

en las que se aplican las definiciones descritas anteriormente.

La presente invención se refiere también a procesos para la obtención de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

5 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

10 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la
15 vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., Neuron 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg,
20 R.J. y Aubrey, K.R., Exp. Opin. Ther. Targets 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., Exp. Opin. Ther. Patents 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., Br. J.
25 Psychiatry 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato

debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., Biol. Psychiatry 45, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anormalidades de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., Cell 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., The organization of behavior, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., Nature 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., Nature 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos
5 no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estriknina e influyen en la actividad excitante, actuando
10 como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/con-
15 trola el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores
20 del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del
25 grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina

por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que
5 permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores
10 (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene
15 una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo
20 tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y
25 col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuro-

psiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su

obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Tal como se emplea en esta descripción, el término "heterocicloalquilo" indica un anillo carbonato saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como se definido antes, y en el que por lo menos un átomo de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre el grupo formado

por N, O y S. Los ejemplos de tales grupos son el tetrahidropirán-2-, -3- o -4-ilo, tetrahidrofuran-2- o -3-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo y similares.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término
5 "alquilo sustituido por halógeno" indica por ejemplo los grupos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}[(\text{CH}_3)_2]-\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHF}\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. Son preferidos el CH_2CF_3 , el CF_3 y el $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$.

10 El término "alcoxi inferior" indica un resto saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono ya definido antes y dicho resto está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "arilo" indica un anillo carbonado aromático
15 de uno o dos ciclos, por ejemplo el fenilo, bencilo o naftilo.

El término "amida cíclica" indica un grupo heterocicloalquilo, ya definido antes, en el que el átomo de N está unido al grupo bicíclico aromático o parcialmente aro-
20 mático o al anillo fenilo, del modo definido en la reivindicación 1, por ejemplo la piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina y similares. Tales grupos pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, elegidos
25 entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y =O.

El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" indica por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazo-

lilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o similares.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y
5 orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

10 Los compuestos más preferidos de la fórmula I son los de la fórmula I A.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I A aquellos, en los que R^1 es $OR^{1'}$ y $R^{1'}$ tiene el significado definido anteriormente.

15 Los siguientes compuestos específicos pertenecen a este grupo:

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
20 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
25 [5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

23
46

- 13 -

- (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
nil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-
2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
5 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-di-
hidro-isoindol-2-il)-metanona,
4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-
2-carbonil)-bencenosulfonamida,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
10 nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-
metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metano-
sulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metano-
15 na,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-
isoindol-2-il)-metanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
20 tanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
25 nil]-(5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-me-
tanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

(5-fluor-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-ciclo-
butilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

25 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-

- metanona,
- (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-
- 5 piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahi-
- dro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 10 [5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil]-[5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-me-
- 15 tanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-di-
- hidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- 20 nil]-[5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-
- 2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
- metanona,
- 25 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-
- il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
- fenil]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

- nil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 5 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
- 10 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 15 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfo-
- nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
- 20 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfo-
- nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metano-
- sulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- 25 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil]-[5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-pirazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-

- il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
5 il]-metanona,
[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-meta-
nosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
10 nil]-[5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
metanona,
(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-meta-
nosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-meta-
nona,
15 (5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-meta-
nosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-
iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-
20 (tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-meta-
nona,
[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil]-metanona,
25 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-

fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona o

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona.

10 Son también compuestos preferidos de la fórmula I A aquellos, en los que R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

15 (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona o

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

Son preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I B:

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

25 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-

- il)-metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-
5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluor-
5 metil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(3-
trifluormetil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(3-
10 trifluormetil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]pi-
ridin-6-il)-metanona,
15 [3-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-
20 il)-metanona o
[2-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridin-6-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula IC son los si-
25 guientes:

- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-
1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-

- 1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluor-
metil-1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(6-
5 trifluormetil-1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(6-
trifluormetil-1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il)-meta-
nona,
10 [6-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona o
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-pirrollo[3,4-c]piridin-2-
15 il)-metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I D son los
siguientes:

- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrollo[3,4-d]pirimidin-6-
20 il)-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-
dihidro-pirrollo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-
pirrollo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
25 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-metil-5,7-dihidro-
pirrollo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona o
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

nil]-(2-metil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I E son:

- 1-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-
5 4-carbonitrilo,
metil éster del ácido 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico,
metil éster del ácido 1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-
10 benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico o
(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I F son los siguientes:

- 15 (5-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo,
(6-cloro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-
20 1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o
(4-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I G son los siguientes:

- 25 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-nitro-indazol-1-il)-metanona,
(5-cloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o

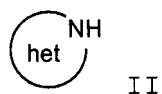
(5,7-dicloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Un compuesto específico de la fórmula I H es el siguiente:

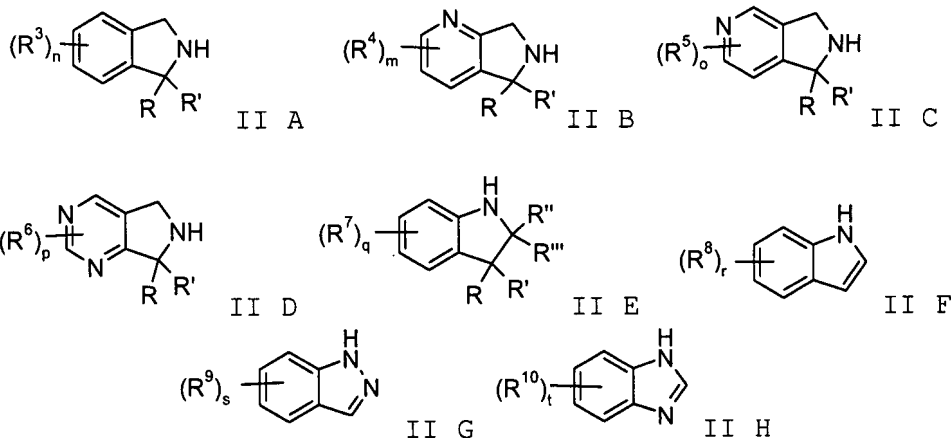
5 (5,6-dimetil-benzoimidazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por un proceso descrito
10 a continuación, que consiste en:

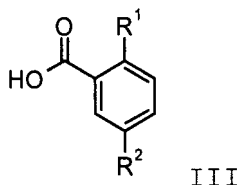
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



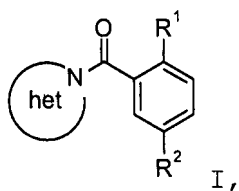
elegida entre el grupo formado por



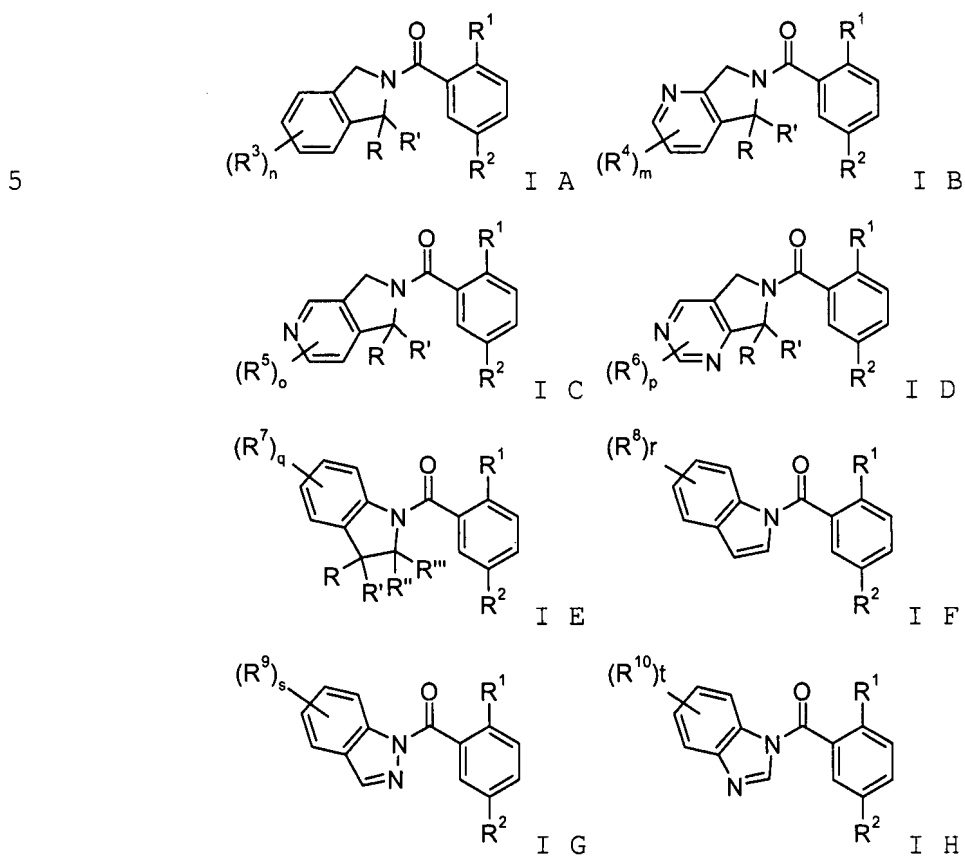
con un compuesto de la fórmula



en presencia de un agente activador, por ejemplo el TBTU,
para obtener un compuesto de la fórmula

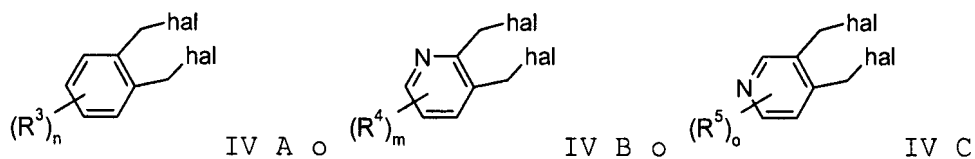


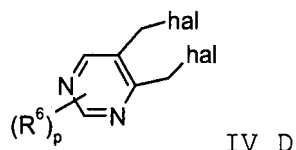
que incluye las estructuras siguientes:



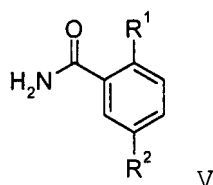
en las que las definiciones se han establecido antes,
10 o

b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula

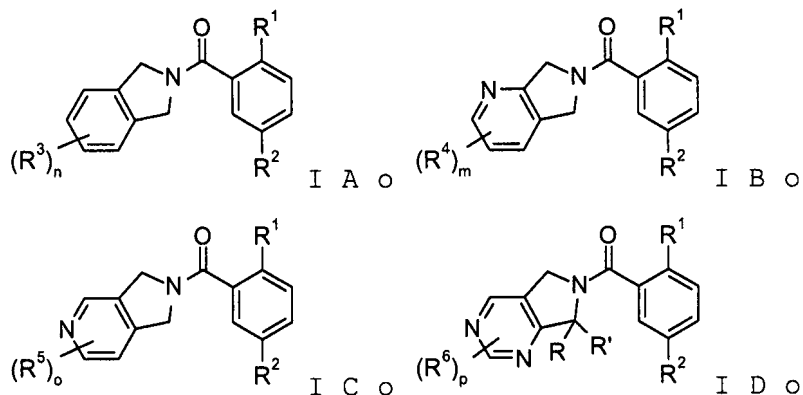




en las que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl,
con un compuesto de la fórmula



5 en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico,
para obtener un compuesto de las fórmulas



en las que los sustituyentes tienen los significados defi-
nidos anteriormente, y, si se desea, en convertir los com-
puestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables.

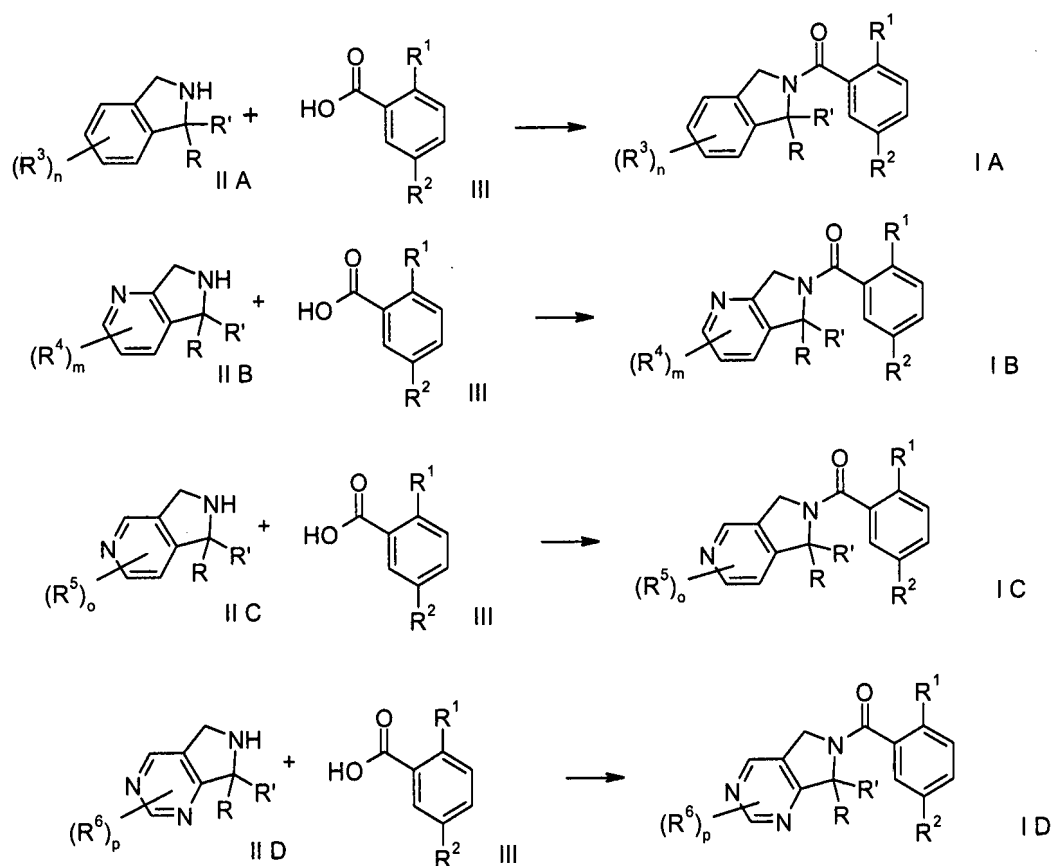
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con
arreglo a las variantes de proceso que se describen
15 anteriormente y a los siguientes esquemas 1 - 2. Los
materiales de partida son productos comerciales, son
compuestos conocidos por la bibliografía técnica química o
son compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya
conocidos de la técnica.

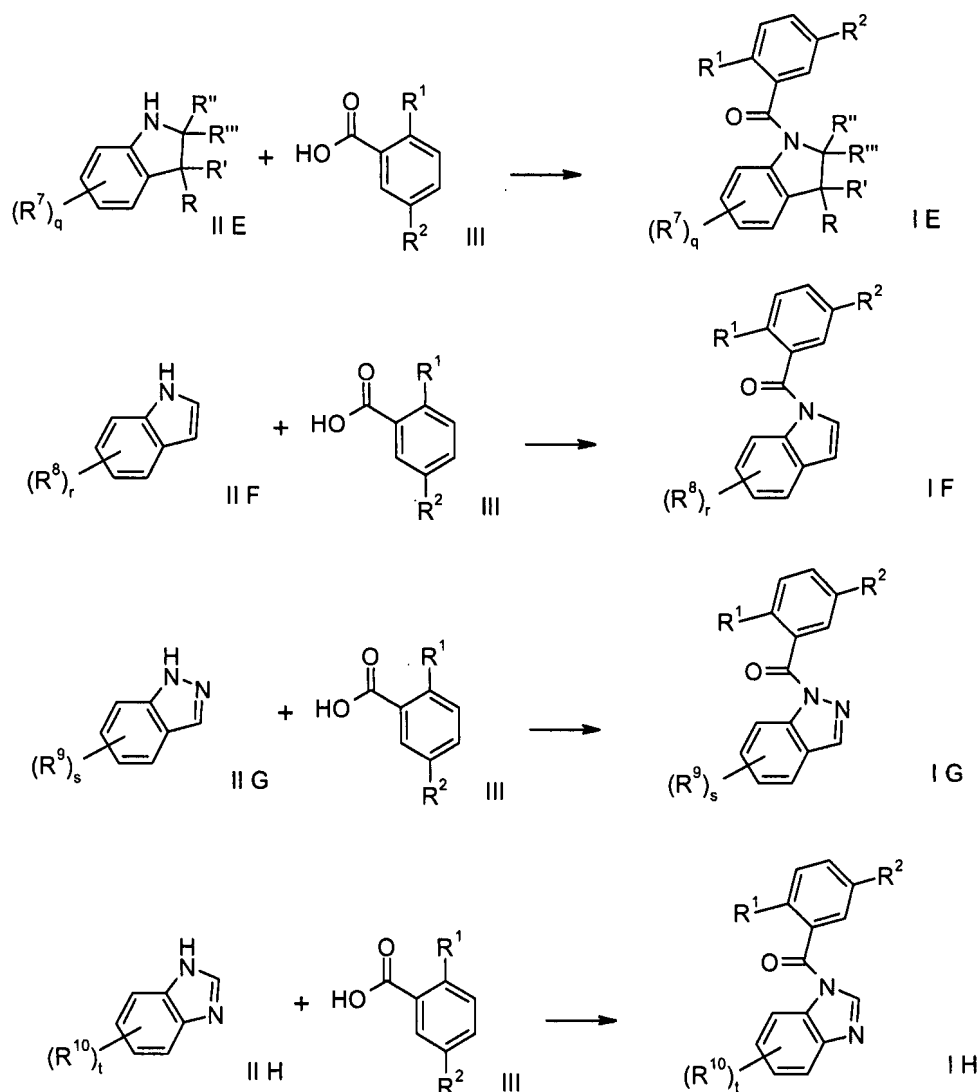
Se emplea la abreviatura siguiente:

TBTU = (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio).

Esquema 1

5 Obtención de compuestos de las fórmulas I A, I B, I C, I D, I E, I F, I G y I H:





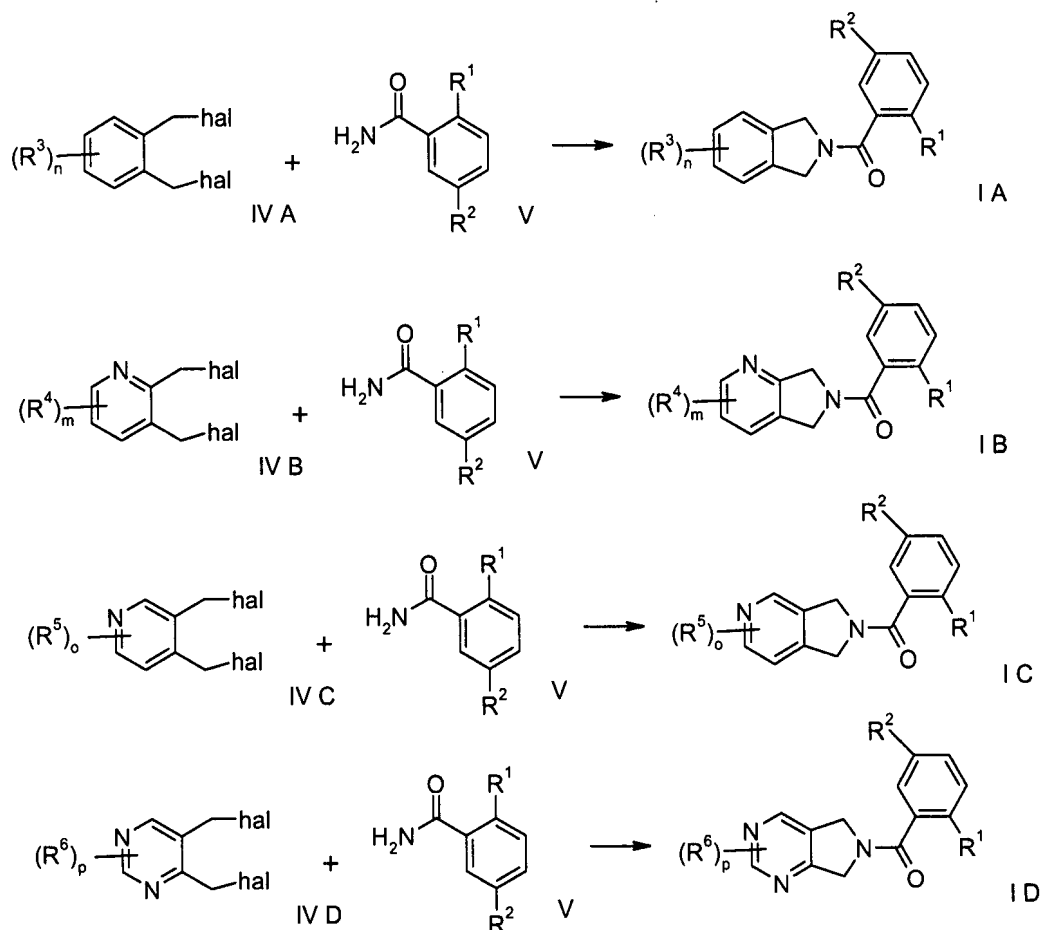
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Se trata un compuesto de la fórmula II (II A, II B, II C, II D, II E, II F, II G y II H) con un compuesto de la fórmula III en presencia de TBTU y una base, por ejemplo la N-etildisopropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula I (I A, I B, I C, I D, I E, I F, I G y I H).

Esquema 2

Obtención de compuestos de las fórmulas I A, I B, I C y I D, siendo R y R' de general formula I hidrógeno:

- 28 -

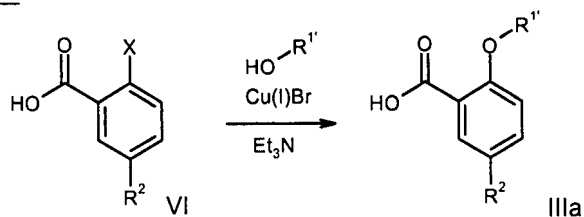


en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Se trata un compuesto de la fórmula IV (A, B, C y D) con un compuesto de la fórmula V en presencia de hidruro sódico para obtener un compuesto de la fórmula I (A, B, C y D).

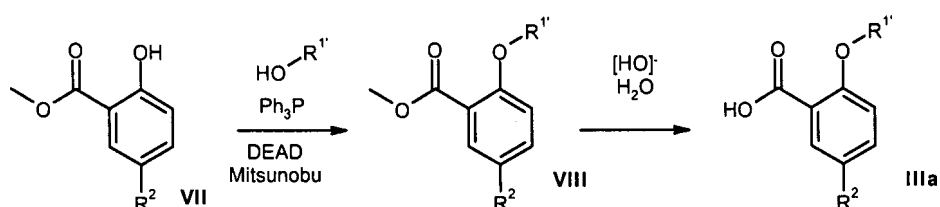
Los ácidos de la fórmula III pueden obtenerse por varias vías, representadas en los esquemas 3-7.

Esquema 3



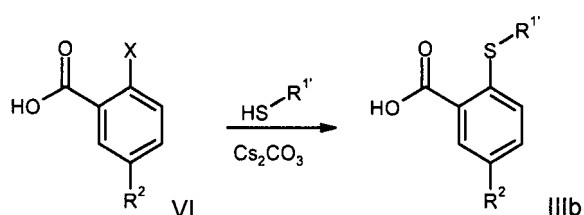
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IIIa, en la que R^{1'} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_x-cicloalquilo, pueden obtenerse por reacción de un compuesto halogenado de la fórmula VI con un alcohol de la fórmula R^{1'}OH, opcionalmente en presencia de una sal de cobre, por ejemplo el Cu(I)Br, y una base, por ejemplo la trietilamina (esquema 3), a temperatura elevada.

Esquema 4



Como alternativa pueden obtenerse los compuestos de la fórmula IIIa, en la que R^{1'} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_x-cicloalquilo, por reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula VII con un alcohol de la fórmula R^{1'}OH, en las condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina, por ejemplo la trifenilfosfina o la difenil-2-piridilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo o el azodicarboxilato de di-tert-butilo, para obtener los compuestos intermedios de la fórmula VIII, y posterior hidrólisis en presencia de una base acuosa, por ejemplo el hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio (esquema 4).

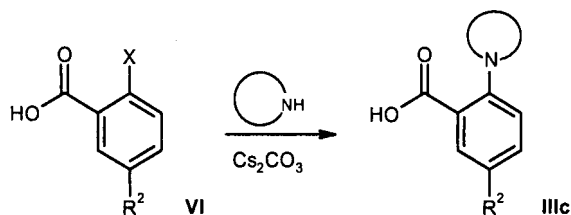
Esquema 5



en la que X = halógeno

Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula IIIb, en
 5 la que R¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido
 por halógeno o -(CH₂)_x-cicloalquilo, por reacción de un
 compuesto halogenado de la fórmula VI con un tiol de la
 fórmula R¹SH, opcionalmente en presencia de una base, por
 ejemplo el carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato
 10 sódico (esquema 5), a temperatura elevada.

Esquema 6



en la que X = halógeno

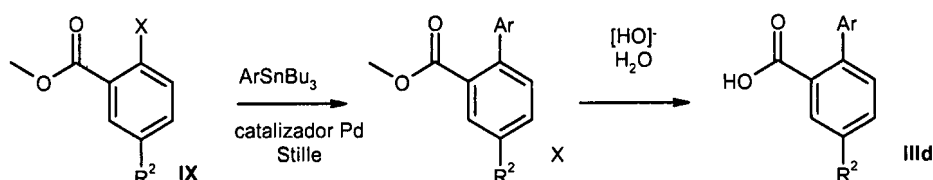
Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula IIIc, en
 15 la que R¹ es un grupo heterocicloalquilo que contiene un
 átomo de N, por reacción de un compuesto halogenado de la

fórmula VI con una amina de la fórmula: , ,

opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo el carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato sódico (esquema 6), a temperatura elevada.

Esquema 7

5

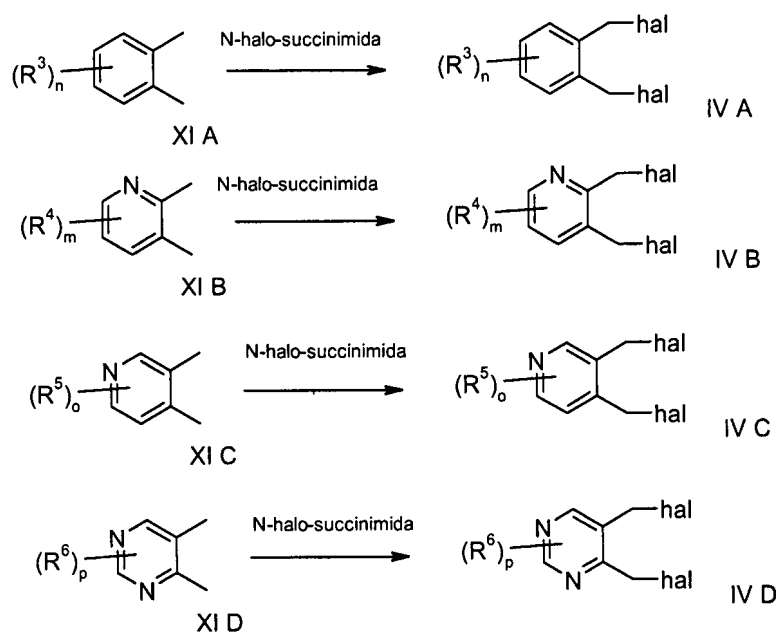


Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula IIIId por reacción de un compuesto halogenado de la fórmula IX con ariltributil-estaño, en las condiciones de reacción de Stille y en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), para obtener compuestos intermedios de la fórmula X, y posterior hidrólisis en presencia de una base acuosa, por ejemplo el hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio (esquema 7).

15 Los materiales de partida sustituidos por halógeno y sustituidos por hidroxilo de las fórmulas VI, VII y IX (según se representa en los esquemas 3-7) son productos comerciales, son compuestos conocidos por la bibliografía química, o son compuestos que pueden obtenerse aplicando una gran variedad de métodos bien conocidos de la técnica.

20 Los compuestos bishalogenados de la fórmula IVa, en la que R³ y R⁴ son H, pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica.

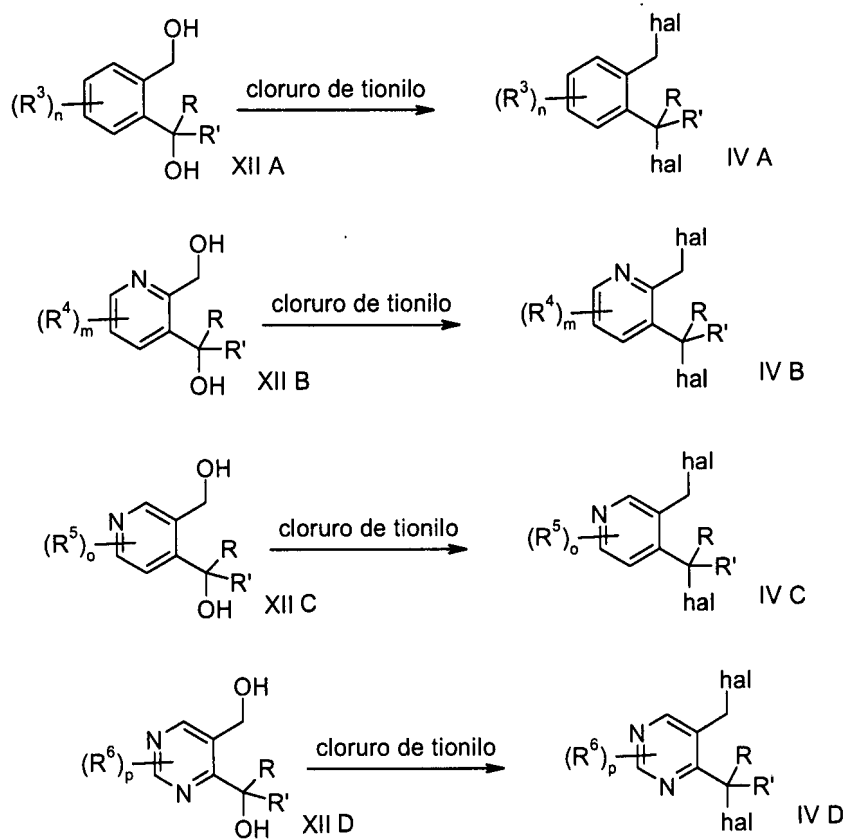
Esquema 8



Por ejemplo, pueden obtenerse los compuestos de las fórmulas IV A, IV B, IV C y IV D por reacción de un compuesto

 5 orto-dimetilado de las fórmulas XI A, XI B, XI C y XI D, respectivamente, con una N-halo-succinimida, por ejemplo con la N-bromo-succinimida (esquema 8).

Esquema 9

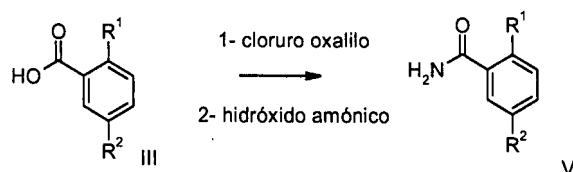


Como alternativa pueden obtenerse los compuestos de las fórmulas IV A, IV B, IV C y IV D por reacción de un compuesto 5 orto-dihidroximetilado de la fórmula XII (XII A, XII B, XII C y XII D) con un agente clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo (esquema 9).

Los compuestos orto-dimetilados y -dihidroximetilados de las fórmulas XI (A, B, C y D) y XII (A, B, C y D) repre- 10 sentados en los esquemas 8 y 9 son productos comerciales, son compuestos ya conocidos de la bibliografía química o son compuestos que pueden obtenerse por un gran número de métodos bien conocidos de la técnica,

Los compuestos amida de la general V pueden obtenerse 15 por métodos bien conocidos de la técnica.

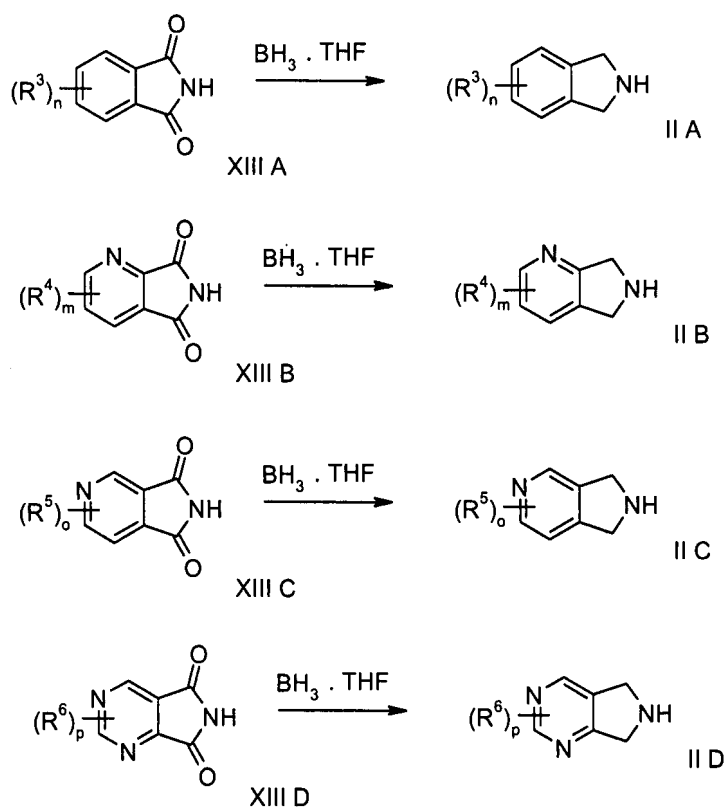
Esquema 10



Por ejemplo, los compuestos de la general V pueden obtenerse por reacción de compuestos ácidos de la fórmula III 5 con un agente activante, por ejemplo el cloruro de oxalilo y posterior tratamiento con hidróxido amónico (esquema 10).

Esquema 11

Obtención de compuestos de las fórmulas II A, II B, II C y II D, en las que R y R' son hidrógeno.



10

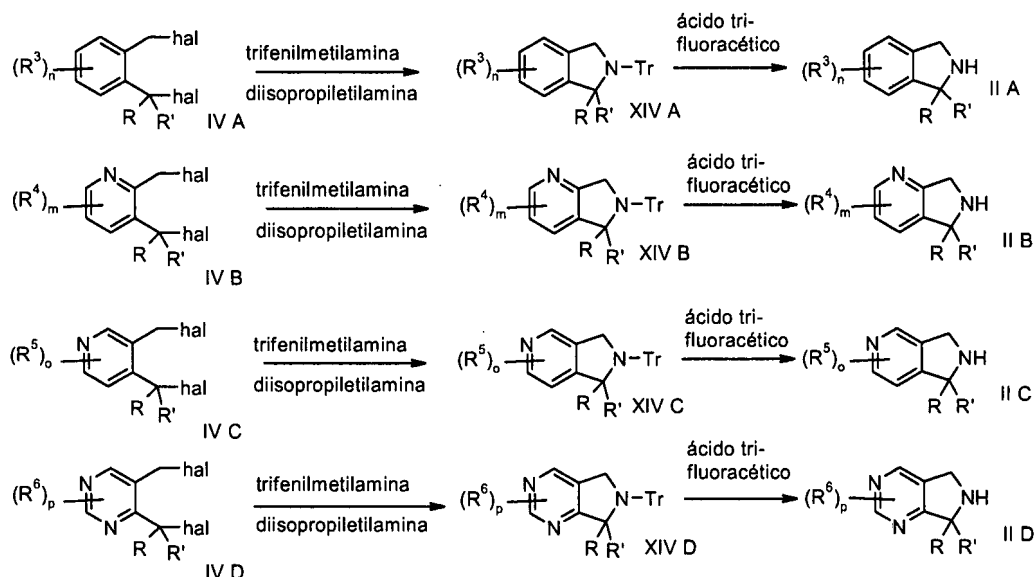
Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas II A, II B, II C y II D pueden obtenerse por reacción de compuestos ftalimida de la fórmula XIII (A, B, C y D) en presencia de un

agente reductor, por ejemplo el complejo de borano-THF (esquema 11).

Los compuestos ftalimida de la fórmula XIII (A, B, C y D) (representado en el esquema 11) son productos comerciales, son compuestos conocidos de la bibliografía química o son compuestos que pueden obtenerse por un gran número de métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 12

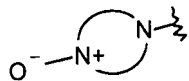
Obtención de compuestos de las fórmulas II A, II B, II C y II D



Como alternativa, los compuestos de las fórmulas II A, II B, II C y II D pueden obtenerse por reacción de compuestos bis-halogenados de la fórmula IV (A, B, C y D) en presencia de triphenylmetilamina y una base, por ejemplo la diisopropiletilamina, para obtener los compuestos intermedios de la fórmula XIV (A, B, C y D) y posterior desprotección en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético (esquema 12).

En el caso, en el que los compuestos de la fórmula general II contengan grupos funcionales reactivos (p.ej. sustituyentes halógeno o sustituyentes tioéter) en R³, R⁴ o R⁵, pueden efectuarse las reacciones ulteriores ya sea en los 5 compuestos de la fórmula II (A, B, C, D), ya sea en los compuestos de la fórmula II cuyo átomo de nitrógeno se haya protegido (p.ej. con Boc o tritilo), ya sea en los compuestos de la fórmula I, con el fin de modificar los sustituyentes de R³ a R⁶. Los ejemplos de tales reacciones incluyen las 10 interconversiones de grupos funcionales (p.ej. el cambio de estado de oxidación, por ejemplo el paso de un sustituyente tioéter a sulfona), las reacciones de adición mediadas por catalizadores organometálicos (paladio, cobre) (p.ej. reacciones de adición de Stille, Suzuki o Buchwald en el caso en 15 el que haya un sustituyente halógeno reactivo). Tales reacciones pueden llevarse a cabo aplicando una gran variedad de métodos bien conocidos de la técnica y a continuación se describen ejemplos específicos que podrán tomarse como referencia. En el caso en que tales reacciones se realicen en 20 compuestos de la fórmula II, en la que el átomo de nitrógeno esté protegido (p.ej. con Boc o con tritilo), a continuación se realizará la desprotección de los grupos protectores en medio ácido (p.ej. HCl, o ácido trifluoracético).

Además, las aminas bicíclicas aromáticas o parcialmente 25 aromáticas pueden obtenerse en forma de sus óxidos



por oxidación de un compuesto de la fórmula I con el ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano y agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante unas 72 horas.

Aislamiento y purificación de los compuestos

5 El aislamiento y purificación de los compuestos y productos intermedios descritos en este documento pueden llevarse a cabo, si se desea, mediante un procedimiento adecuado de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, 10 cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de alta o baja presión o una combinación de estos procedimientos. Los ejemplos ilustrativos específicos de los procedimientos de separación y aislamiento se encontrarán con relación a las obtenciones y 15 ejemplos descritos a continuación. Sin embargo, pueden aplicarse obviamente otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse mediante cromatografía HPLC quiral.

20 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato 25 sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los

compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

5 Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies)

10 Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

 Células Flp-in™-CHO (Invitrogen n° de catálogo: R758-15 07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

 En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-in™-CHO), transfectadas
20 con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con
25 glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto

89
72

del 50 % (p.ej. IC_{50} , la concentración de competidor que
inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se
añade de inmediato una solución que contiene la glicina- $[H^3]$
60 nM (11-16 Ci/mmol) y glicina no radiactiva 25 μ M. Se incu-
5 ban las placas con agitación suave y se interrumpe la
reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces)
con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el
líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza
el recuento de la radiactividad de las células en un contador
10 de centelleo.

Los compuestos más preferidos tienen un valor de IC_{50}
(μ M) del GlyT-1 $< 0,05$.

Ejemplo	IC_{50} (μ M)	Ejemplo	IC_{50} (μ M)	Ejemplo	IC_{50} (μ M)
5	0,042	206	0,041	334	0,02
9	0,031	211	0,034	335	0,031
15	0,021	217	0,037	337	0,022
16	0,048	218	0,04	340	0,025
17	0,012	221	0,022	344	0,02
24	0,019	224	0,019	345	0,034
27	0,022	240	0,0456	347	0,043
32	0,037	248	0,026	356	0,013
35	0,028	249	0,022	357	0,03
43	0,034	252	0,033	359	0,01
49	0,034	255	0,017	360	0,022
56	0,016	256	0,032	361	0,002
59	0,036	268	0,028	363	0,004
71	0,049	269	0,014	364	0,005

20
13

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
74	0,031	270	0,035	365	0,033
99	0,042	271	0,029	366	0,002
100	0,045	272	0,034	367	0,0015
103	0,046	273	0,047	368	0,005
118	0,038	283	0,016	370	0,047
121	0,047	287	0,043	371	0,006
124	0,03	290	0,022	372	0,004
125	0,03	295	0,04	373	0,015
139	0,014	300	0,017	374	0,003
140	0,036	304	0,008	375	0,015
146	0,047	305	0,037	376	0,016
148	0,032	306	0,087	377	0,007
155	0,044	312	0,032	378	0,035
156	0,047	315	0,017	379	0,007
157	0,025	317	0,024	380	0,005
158	0,024	321	0,034	382	0,024
163	0,045	322	0,012		
168	0,033	323	0,013		
169	0,003	324	0,045		
170	0,048	330	0,02		
172	0,03	331	0,022		
204	0,019	332	0,041		
205	0,046	333	0,047		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden
utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones
farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden admi-

nistrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para

variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmas-
carantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sus-
tancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la
5 fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de
la presente invención, al igual que un proceso para su
producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos
de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéutica-
10 mente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias
sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma
de administración galénica junto con uno o varios excipientes
terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la
15 presente invención son aquellas que incluyen los trastornos
del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o
prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de
la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites
20 y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos indivi-
duales en cada caso particular. Para pacientes adultos se
toma en consideración una dosificación de 0,01 a 1000 mg de
un compuesto de la fórmula general I al día, o de la cantidad
correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una
dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá
rebasarse el límite superior indicado, si se considera
indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
- 5 2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas:

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.

2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 5 minutos.

3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no se pretende con ello limitar el alcance de la misma.

En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes:

10 n-Boc-piperazina: 1-piperazinacarboxilato de tert-butilo,

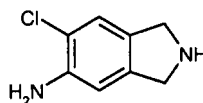
Oxone®: (peroximonosulfato potásico) $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$,

TBTU: tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

Obtención de compuestos intermedios

15 Ejemplo A1

6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina



A 25,4 mmoles de 5-amino-6-cloroisoindolina-1,3-diona (comercial, CAS: 5566-48-3) se les añaden 127 mmoles de
20 complejo de borano-THF y se agita la mezcla resultante a 80 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción añadiendo por goteo 50 ml de metanol. Se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se añaden 50 ml de ácido clorhídrico
25 concentrado y se agita la mezcla resultante a 80 °C durante 30 min, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se basifica el residuo por adición de

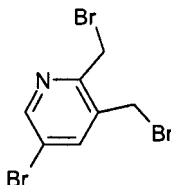
una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico. Se
recogen los cristales resultantes por filtración, se lavan
sucesivamente con agua, una pequeña cantidad de acetona y una
pequeña cantidad de éter y después se secan con vacío,
5 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido
blanco mate. EM (m/e): 171,1 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 40%), 169,2
($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A2

3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

10

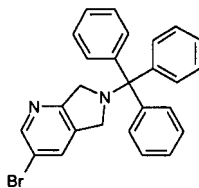
a) 5-bromo-2,3-bis-bromometil-piridina



Se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 2,8 mmoles de 5-bromo-2,3-dimetil-piridina (CAS:
27063-90-7), 5,61 mmoles de N-bromosuccinimida y 0,06 mmoles
15 de AIBN en 5 ml de tetraclorometano. A continuación se enfría
la mezcla a t.a., se filtra y se concentra el líquido
filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en
forma de aceite amarillo, que se usa en el paso siguiente sin
más purificación.

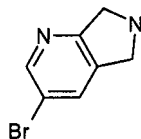
20

b) 3-bromo-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piri-
dina



Se agita a 60°C durante 2 h una mezcla de 0,87 mmoles de 5-bromo-2,3-bis-bromometil-piridina, 1,1 mmoles de tritilamina y 2,61 mmoles de DIPEA en 3 ml de DMF. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se recoge el residuo en
5 agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente
10 marrón. EM (m/e): 243,4 (ion tritilo, 100%).

(c) 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina



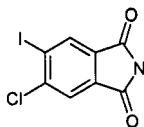
A una solución a 0 °C de 0,18 mmoles de 3-bromo-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina en 0,5 ml de
15 cloroformo y 0,5 ml de metanol se le añade por goteo 1 ml de ácido trifluoracético. Después de agitar a 0°C durante 5 minutos y a t.a. durante 30 minutos se concentra la mezcla reaccionante. Se recoge el residuo en agua/éter y se añade 1 ml de HCl 1N. Se extrae la fase acuosa con éter (2 veces),
20 después se basifica con NaOH 5N y se extrae con diclorometano (3 veces). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 199,0 (M⁺, 100%).

57
80

Ejemplo A3

clorhidrato del 5-cloro-6-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-yodo-isoindol-1,3-diona



5

A una suspensión agitada de 96,1 mmoles de 5-amino-6-cloroisoindolina-1,3-diona (comercial, CAS: 5566-48-3) en 170 ml de agua se le añade por goteo a 10 °C una solución de 11 ml de ácido sulfúrico concentrado en 50 ml de agua. Se enfría la mezcla a 5 °C, se le añade por goteo una solución de 120 mmoles de nitrito sódico en 40 ml de agua y se continúa la agitación a 0 °C durante 90 min. Después se añade por goteo durante 40 min una solución de 327 mmoles de yoduro potásico en 80 ml de agua manteniendo la temperatura de la mezcla reaccionante entre 0 y 5 °C. Después se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y seguidamente se calienta a 35 °C durante 45 min y a 60 °C durante 30 min, luego se enfría de nuevo a temperatura ambiente y se diluye con tetrahidrofurano/acetato de etilo (1/2). Se separan las fases y se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfito sódico y salmuera y se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se suspende de nuevo el residuo en 300 ml de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 10 min y se recogen los cristales resultantes por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado en

10

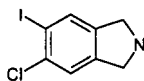
15

20

25

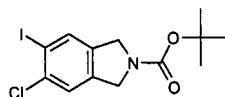
forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 308,9 ($\{Cl^{37}\}M^+$, 35%), 306,9 ($\{Cl^{35}\}M^+$, 100%).

(b) 5-cloro-6-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol



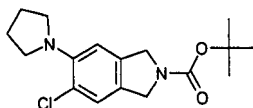
5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1 a partir de la 5-cloro-6-yodo-isoindol-1,3-diona y complejo de borano-THF. Sólido blanco mate. EM (m/e): EM (m/e): 282,0 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 35%), 279,9 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

10 (c) 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una suspensión agitada de 10,4 mmoles de 5-cloro-6-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol en 30 ml de diclorometano se le añaden 12,5 ml de $(Boc)_2O$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra con vacío la solución re-
15 sultante y se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 326,0 ($\{Cl^{37}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 35%), 324,0 ($\{Cl^{35}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$,
20 100%).

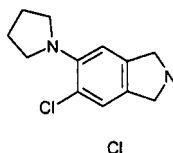
(d) 5-cloro-6-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



(Véase J. Am. Chem. Soc. 118 (30), 7215-7218, 1996.) A una suspensión agitada de 2,63 mmoles de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo en 20 ml de tolueno se le añaden 0,24 mmoles de 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo, 0,08 mmoles de complejo de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio-cloroformo y 3,68 mmoles de tert-butoxido sódico y se agita la mezcla a 110 °C durante 2 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con salmuera.

10 Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e): 325,2 ({Cl³⁷}M+H⁺, 35%), 323,2 ({Cl³⁵}M+H⁺, 100%).

15 (e) clorhidrato del 5-cloro-6-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol



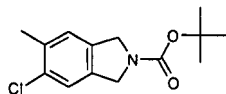
A una suspensión agitada de 0,12 mmoles de 5-cloro-6-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo en 1 ml de dioxano se le añaden 1,86 mmoles una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) y se agita la mezcla a 90 °C durante 2 h. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón que se emplea en el paso siguiente

25 sin más purificación. EM (m/e): 325,2 ({Cl³⁷}M+H⁺, 35%), 323,2 ({Cl³⁵}M+H⁺, 100%).

Ejemplo A4

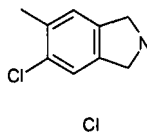
clorhidrato del 5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato
de tert-butilo



5 (Bibliografía: Tetrahedron Lett. 40, 2719-2722, 1999) A una suspensión agitada de 1,58 mmoles de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) en 3 ml de N-metilpirrolidona se le añaden 0,05 mmoles de
10 complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo y 0,32 mmoles de trifenilfosfina y se agita la mezcla a 50 °C durante 10 min. Después se añaden 0,16 mmoles de yoduro de cobre (I) y se agita la mezcla a 50 °C durante 10 min más. Finalmente se añaden 3,48 mmoles de tetrametil-estaño y se
15 agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/ace-
20 tato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 214,1 ({Cl³⁷}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 35%), 212,0 ({Cl³⁵}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) clorhidrato del 5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-iso-
indol

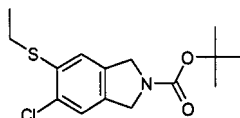


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3 (e) a partir del 5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Sólido gris. EM (m/e): 170,1 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 35%), 168,3 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

5 Ejemplo A5

clorhidrato del 5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



10

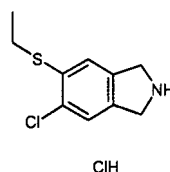
(Bibliografía: Org. Lett. 4(20), 3517-3520, 2002) A una suspensión agitada de 0,66 mmoles de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) en 5 ml de isopropanol se le añaden 1,32 mmoles de etilenglicol, 0,07 mmoles de yoduro de cobre (I), 1,32 mmoles de carbonato de cesio, 0,13 mmoles de 1,20-fenantrolina y 3,29 mmoles de etil-mercaptano y se agita la mezcla reaccionante a 120 °C durante 1 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por 15 cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 260,0 ($\{Cl^{37}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 42%), 258,1 ($\{Cl^{35}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol

25

82
85

- 52 -

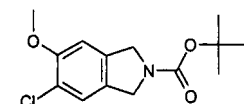


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3 (e) a partir del 5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Sólido blanco mate. EM (m/e): 216,2 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 42%), 214,2 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A6

5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato

(a) 5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



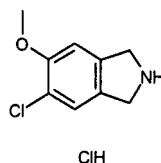
10

(Bibliografía: Org. Lett. 4(6), 973-976, 2002) A una suspensión agitada de 1,84 mmoles de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) en 7 ml de metanol se le añaden 0,18 mmoles de yoduro de cobre (I), 3,69 mmoles de carbonato de cesio y 0,37 mmoles de 1,20-fenantrolina y se agita la mezcla reaccionante a 140 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo. EM (m/e): 230,2 ($\{Cl^{37}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 42%), 228,2 ($\{Cl^{35}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

63
x6

- 53 -

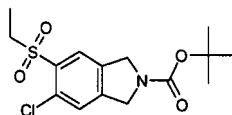


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3 (e) a partir del 5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Sólido blanco mate. EM (m/e): 186,1 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 30%), 184,1 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A7

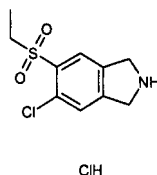
clorhidrato del 5-cloro-6-etanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-etanosulfonil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de 0,61 mmoles de 5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A5(a)) en 5 ml de diclorometano se le añaden 1,51 mmoles de ácido 3-cloroperoxibenzoico y se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 90 min. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con una solución acuosa de carbonato sódico y con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 292,0 ($\{Cl^{37}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 44%), 290,0 ($\{Cl^{35}\}[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-cloro-6-etanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol

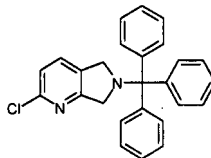


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3
5 (e) a partir de 5-cloro-6-etanosulfonil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Sólido gris. EM (m/e): 248,1 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 30%), 246,2 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A8

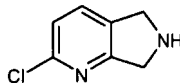
2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

10 (a) 2-cloro-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina
dina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2
(b) a partir de 6-cloro-2,3-bis-clorometil-piridina (CAS:
15 220001-94-5) y trifenilmetilamina. Light espuma amarilla. EM (m/e): 397,0 ($[MH^+]$, 100%).

(b) 2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

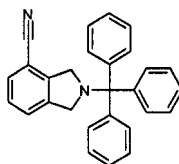


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2
20 (c) a partir de 2-cloro-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina y ácido trifluoracético. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 154,9 ($[M^+]$, 100%).

Ejemplo A9

2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo

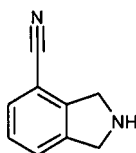
(a) 2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo



5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2

(b) a partir de 2,3-bis-bromometil-benzonitrilo (CAS: 66126-18-9) y trifenilmetilamina. Espuma amarilla.

(b) 2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo



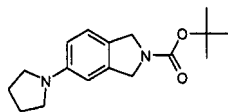
10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2

(c) a partir de 2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo y ácido trifluoracético. Sólido ligeramente marrón.

Ejemplo A10

5-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

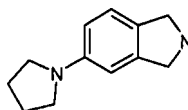
15 (a) 5-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3

(d) a partir de 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (CAS: 201940-08-1) y pirrolidina. Sólido anaranjado. EM (m/e): 289,2 (M+H⁺, 100%).

(b) 5-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

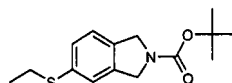


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3 (e) a partir de 5-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Aceite marrón. EM (m/e): 189,6 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo A11

clorhidrato del 5-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

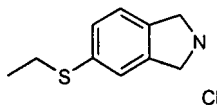


10

(Bibliografía: Tetrahedron 60, 7397-7403, 2004) A una suspensión agitada de 1,34 mmoles de 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (CAS: 201940-08-1) en 2 ml de dioxano se le añaden 0,03 mmoles de 1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno, 0,03 mmoles de acetato de paladio, 1,61 mmoles de tert-butoxido sódico y 2,68 mmoles de etanotiol y se agita la mezcla a 100 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo/tetrahidrofurano y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20

(b) 5-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato



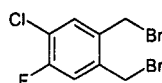
25

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3 (e) a partir de 5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y HCl. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 216,3 ([M+H⁺, 100%).

5 Ejemplo A12

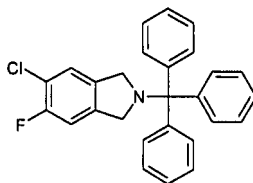
5-cloro-6-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 1,2-bis-bromometil-4-cloro-5-fluor-benceno



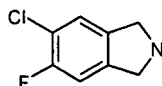
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2
10 (a) a partir de 1-cloro-2-fluor-4,5-dimetil-benceno (CAS: 116850-30-7) y NBS. Aceite marrón.

(b) 5-cloro-6-fluor-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2
15 (b) a partir de 1,2-bis-bromometil-4-cloro-5-fluor-benceno y trifenilmetilamina. Aceite marrón.

(c) 5-cloro-6-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol

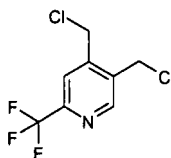


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2
20 (c) a partir de 5-cloro-6-fluor-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol y ácido trifluoracético. Sólido ligeramente marrón.

Ejemplo A13

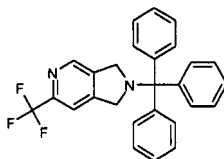
6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina

(a) 4,5-bis-clorometil-2-trifluormetil-piridina



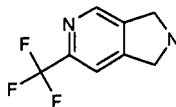
A una suspensión de 2,5 mmoles de (5-hidroximetil-2-trifluormetil-piridin-4-il)-metanol (CAS: 765298-25-7) en 3 ml de diclorometano que se está a temperatura ambiente se le añaden por goteo 12,5 mmoles de cloruro de tionilo. Después de 1 hora se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento: 66 %). EM (m/e): 243,0 (M-H, 100%).

15 (b) 6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (b) a partir de 4,5-bis-clorometil-2-trifluormetil-piridina y 20 trifenilmetilamina. Sólido blanco.

(c) 6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina

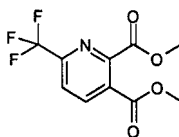


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (c) a partir de 6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina y ácido trifluoracético. Sólido blanco mate.

5 Ejemplo A14

2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina

(a) 6-trifluormetil-piridina-2,3-dicarboxilato de dimetilo



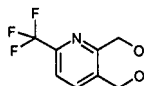
- 10 Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos una mezcla de 245 mmoles de ácido peryódico y 1,1 mmoles de tricloruro de rutenio hidratado en 40 ml de acetonitrilo y 40 ml de tetracloruro de carbono. Se le añaden por goteo durante 2,5 horas 17 mmoles de 2-trifluormetil-quinolina (CAS: 1701-15-38-8). Se mantiene la temperatura por debajo de 45° C mediante el enfriamiento ocasional con un baño de hielo. Una vez finalizada la adición se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se extrae 3 veces con acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se disuelve el
- 20 residuo en 65 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden 48 mmoles de carbonato de cesio y después 97 mmoles de yoduro de metilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el compuesto en bruto, resultante de la concentración, por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo / n-heptano 1:4), obteniéndose el compuesto
- 25

- 60 -

epigrafiado en forma de líquido amarillo. Rendimiento: 37%.

EM (m/e): 264,0 (MH^+ , 44%).

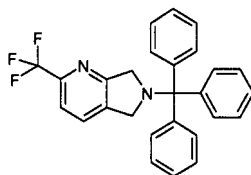
(b) (3-hidroximetil-6-trifluormetil-piridin-2-il)-metanol



5

Se enfría a 0°C una solución de 6 mmoles de 6-trifluormetil-piridina-2,3-dicarboxilato de dimetilo en 10 ml de metanol. Se le añaden 12 mmoles de borhidruro sódico y 6 mmoles de cloruro cálcico y se agita la mezcla resultante a 10 temperatura ambiente durante una noche. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a 0°C, se neutraliza por adición de 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 3M. Se concentra la mezcla, se diluye con agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se purifica el compuesto en bruto por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo / n-heptano 1:1), obteniéndose el compuesto 15 epigrafiado en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 72%. EM (m/e): 208,1 (MH^+ , 100%).

(c) 2-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina

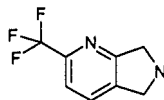


20

Se enfría a 0°C una solución de 7 mmoles de (3-hidroximetil-6-trifluormetil-piridin-2-il)-metanol en 20 ml de diclorometano. Se le añaden 0,15 mmoles de 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina y 15 mmoles de cloruro de mesilo y después se 25 añaden cuidadosamente 28 mmoles de trietil-amina. Después de

agitar la mezcla reaccionante durante 1 hora a 0° C, se extrae con diclorometano, se seca y se concentra. Se disuelve el mesilato en bruto en 10 ml de N,N-dimetil-formamida, se trata con 21 mmoles de DIPEA y 9 mmoles de trifenil-metilamina y se mantiene a 60°C durante una noche. Se concentra la mezcla resultante, se diluye con agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se purifica el compuesto en bruto por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo / n-heptano 1:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso amarillo. Rendimiento: 37%.

(d) 2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

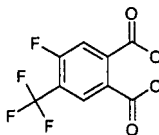


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (c) a partir de 2-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina y ácido trifluoracético. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 189,3 ([M+H⁺, 100%).

Ejemplo A15

6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina

(a) ácido 4-fluor-5-trifluormetil-ftálico



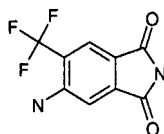
A una solución agitada de 2,34 mmoles de 1-fluor-4,5-dimetil-2-trifluormetil-benceno (CAS: 116850-000) en 14 ml de ácido acético glacial se le añaden por goteo 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después se añaden 16,4 mmoles de óxido

72
95

- 62 -

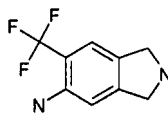
de cromo (VI) en pequeñas porciones, enfriando la mezcla reaccionante con un baño de hielo. Después se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se vierte la mezcla
5 reaccionante sobre agua y se extrae la mezcla dos veces con tetrahidrofurano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido gris, que se emplea en el paso siguiente sin más
10 purificación. EM (m/e): 250,9 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) 5-amino-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona



A una solución agitada de 2,14 mmoles de ácido 4-fluor-5-trifluormetil-ftálico en 7 ml de N-metilpirrolidona se le
15 añaden 4,28 mmoles de urea, se calienta la mezcla a 140 °C durante 2 h y después a 160 °C durante 4 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra
20 con vacío. Se tritura el residuo en éter/pentano (1/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 229,1 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) 6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina

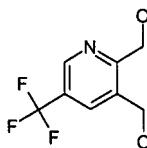


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1 a partir de la 5-amino-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona y un complejo de borano-tetrahidrofurano. Sólido amarillo. EM (m/e): 203,3 ($[M+H^+]$, 100%).

5 Ejemplo A16

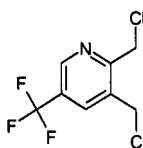
3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

(a) (3-hidroximetil-5-trifluormetil-piridin-2-il)-meta-
nol



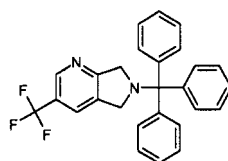
10 A una suspensión de 9,06 mmoles de 3-trifluormetil-5H-furo[3,4-b]piridin-7-ona (CAS: 765298-32-6) en 40 ml de etanol que está a temperatura ambiente se le añaden en porciones 19,9 mmoles de borhidruro sódico. Después de 30 minutos se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C, se le añade
15 HCl 2N hasta pH = 1 y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en agua, se neutraliza la mezcla con NaOH 1N y después se satura con NaCl. Se extrae la fase acuosa 6 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío,
20 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (rendimiento: 92 %). EM (m/e): 230,1 ($M+Na$, 100%).

(b) 2,3-bis-clorometil-5-trifluormetil-piridina



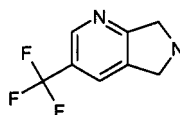
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A13 (a) a partir de (3-hidroximetil-5-trifluormetil-piridin-2-il)-metanol y cloruro de tionilo. Aceite rojo. EM (m/e): 243,1 ([M-H⁺, 100%).

- 5 (c) 3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (b) a partir de 2,3-bis-clorometil-5-trifluormetil-piridina y trifenilmetilamina. Sólido blanco. EM (m/e): 431,3 ([MH⁺, 100%).

- 10 (d) 3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

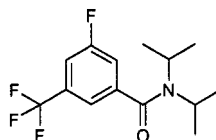


15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (c) a partir de 3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. EM (m/e): 189,4 ([M+H⁺, 100%).

Ejemplo A17

20 4-fluor-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

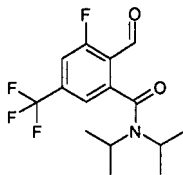
- (a) 3-fluor-N,N-diisopropil-5-trifluormetil-benzamida



- 65 -

A una suspensión de 15,9 mmoles de ácido 3-fluor-5-(trifluormetil)benzoico en 20 ml de tolueno que contienen 2 gotas de DMF se le añaden a 0°C 79,7 mmoles de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla a 85°C durante 5 horas. Se
5 elimina cuidadosamente el disolvente con vacío. Se disuelve el líquido incoloro en 25 ml de diclorometano y se enfría 0°C. Se le añaden por goteo 63,8 mmoles de diisopropilamina. Se deja calentar la mezcla a t.a. Después de 1 hora se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en
10 acetato de etilo y se lava dos veces con agua. Se extraen las aguas de los lavados una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose
15 el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 85 %). EM (m/e): 291,9 (M⁺, 100%).

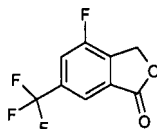
(b) 3-fluor-2-formil-N,N-diisopropil-5-trifluormetil-benzamida



20 Un matraz de 200 ml de capacidad, seco, que contiene 20 ml de éter de dietilo se enfría a -75°C y entonces se le añaden sucesivamente 22,15 mmoles de diisopropilamina, 22,15 mmoles de 1,6M n-butil-litio en hexano y una solución de
14,77 mmoles de 3-fluor-N,N-diisopropil-5-trifluormetil-ben-
25 zamida en 20 ml de éter de dietilo. Se agita la mezcla a -75°C durante 2 horas. Se le añaden por goteo 2,9 ml de DMF.

Después de agitar la mezcla reaccionante durante una hora más, se calienta y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se interrumpe la reacción con 100 ml de ácido cítrico del 10% y se extrae 3 veces con éter. Se reúnen las
5 fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 90 %). EM (m/e): 320,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

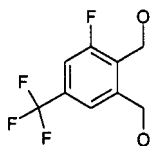
10 (c) 4-fluor-6-trifluormetil-3H-isobenzofuran-1-ona



A una solución de 5,39 mmoles de 3-fluor-2-formil-N,N-diisopropil-5-trifluormetil-benzamida en 17 ml de etanol se le añaden en porciones 5,39 mmoles de borhidruro sódico. Se
15 mantiene la temperatura en 30°C con un baño de agua. Después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos y luego se enfría con un baño de agua. Se destruye el exceso de borhidruro sódico añadiendo HCl 2N. Se elimina el etanol con vacío. Se recoge el residuo en 25 ml de HCl 6N y se
20 mantiene en ebullición a reflujo a 120°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , heptano/ace-
25 tato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en

forma de sólido blanco (rendimiento: 71 %). EM (m/e): 220,2 (M⁺, 100%).

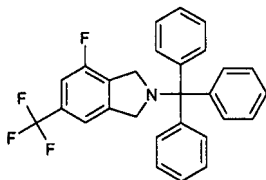
(d) (2-fluor-6-hidroximetil-4-trifluormetil-fenil)-metanol



5

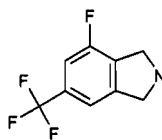
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A16 (a) a partir de 4-fluor-6-trifluormetil-3H-isobenzofuran-1-ona y borhidruro sódico. Aceite incoloro. EM (m/e): 225,1 ([M+H⁺, 100%).

10 (e) 4-fluor-6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A14 (c) a partir del (2-fluor-6-hidroximetil-4-trifluormetil-15 fenil)-metanol. Aceite amarillo.

(f) 4-fluor-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

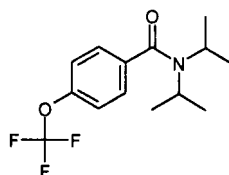


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2 (c) a partir de 4-fluor-6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-20 1H-isoindol y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. EM (m/e): 206,1 ([M+H⁺, 100%).

Ejemplo A18

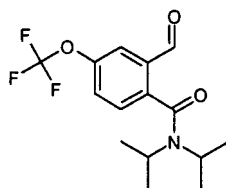
5-trifluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) N,N-diisopropil-4-trifluormetoxi-benzamida



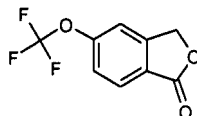
- 5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(a) a partir de ácido 4-(trifluorometoxi)-benzoico. Aceite amarillo. EM (m/e): 290,2 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 2-formil-N,N-diisopropil-4-trifluormetoxi-benzamida



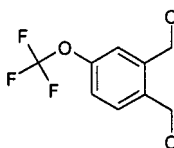
- 10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(b) a partir de N,N-diisopropil-4-trifluormetoxi-benzamida. Aceite amarillo. EM (m/e): 318,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(c) 5-trifluormetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona



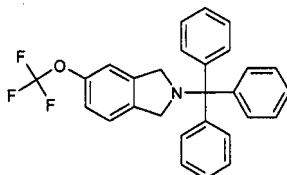
- 15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(c) a partir de 2-formil-N,N-diisopropil-4-trifluormetoxi-benzamida. Agujas blancas. EM (m/e): 219,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(d) (2-hidroximetil-5-trifluormetoxi-fenil)-metanol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A16(a) a partir de 5-trifluormetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona. Aceite incoloro.

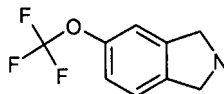
(e) 5-trifluormetoxi-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A14(c) a partir del (2-hidroximetil-5-trifluormetoxi-fenil)-metanol. Aceite ligeramente rojo.

(f) 5-trifluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol



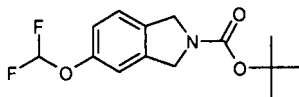
10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-trifluormetoxi-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol. Aceite marrón oscuro.

Ejemplo A19

15 5-difluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindolina, sal de ácido trifluoracético

(a) 5-difluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

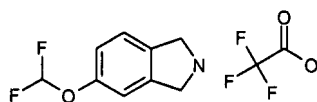


20 Se agita a 65°C durante una noche una mezcla que contiene 0,68 mmoles de 5-hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (CAS: 226070-47-9), 0,68 mmoles de carbonato potásico y 0,68 mmoles de clorodifluoracetato de

etilo en 1,5 ml de DMF. Después se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua y entonces se separa la fase orgánica se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 40 %).

(b) 5-difluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindolina, sal de ácido trifluoracético

10



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-difluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo empleando el ácido trifluoracético en lugar del ácido clorhídrico. Aceite marrón oscuro.

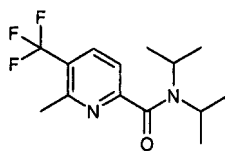
15

Ejemplo A20

2-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina

(a) diisopropilamida del ácido 6-metil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico

20



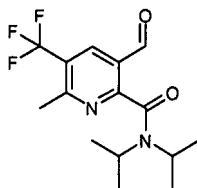
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(a) a partir del ácido 6-metil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico (CAS: 855916-28-8). Aceite amarillo. EM (m/e): 289,1 ([M+H]⁺, 100%).

25

(b) diisopropilamida del ácido 3-formil-6-metil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico

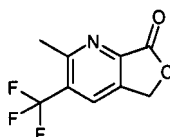
81
(04

- 71 -



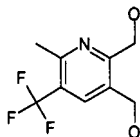
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(b) a partir de la diisopropilamida del ácido 6-metil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico. Aceite amarillo. EM (m/e): 316,9 ($[M+H]^+$, 100%).

(c) 2-metil-3-trifluormetil-5H-furo[3,4-b]piridin-7-ona



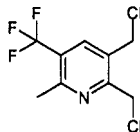
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(c) a partir de la diisopropilamida del ácido 3-formil-6-metil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico. Sólido blanco. EM (m/e): 218,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(d) (3-hidroximetil-6-metil-5-trifluormetil-piridin-2-il)-metanol



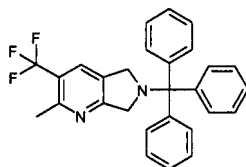
15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A16(a) a partir de la 2-metil-3-trifluormetil-5H-furo[3,4-b]piridin-7-ona. Sólido blanco. EM (m/e): 222,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(e) 2,3-bis-clorometil-6-metil-5-trifluormetil-piridina



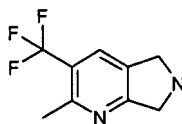
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A13(a) a partir del (3-hidroximetil-6-metil-5-trifluormetil-piridin-2-il)-metanol. Aceite incoloro. EM (m/e): 257,0 ($[M+H]^+$, 100%).

- 5 (f) 2-metil-3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(b) a partir de 2,3-bis-clorometil-6-metil-5-trifluormetil-piridina. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 445,1 ($[M+H]^+$, 100%).

- (g) 2-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina



- 15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de la 2-metil-3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina. Light aceite amarillo. EM (m/e): 202,8 ($[M+H]^+$, 100%).

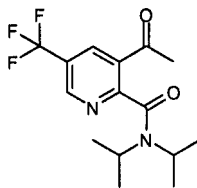
Ejemplo A21

- 20 rac-5-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina

(a) diisopropilamida del ácido 3-acetil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico

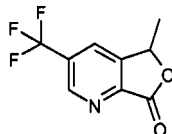
83
106

- 73 -



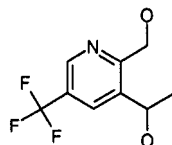
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(b) a partir de la diisopropilamida del ácido 5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico (CAS: 765298-31-5) y N-5 metoxi-N-metilacetamida en lugar de dimetilformamida. Sólido anaranjado. EM (m/e): 317,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) rac-5-metil-3-trifluormetil-5H-furo[3,4-b]piridin-7-ona



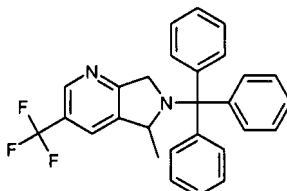
10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(c) a partir de la diisopropilamida del ácido 3-acetil-5-trifluormetil-piridina-2-carboxílico. Sólido blanco. EM (m/e): 217,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(c) rac-1-(2-hidroximetil-5-trifluormetil-piridin-3-il)-etanol



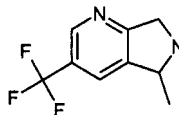
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A16(a) a partir de rac-5-metil-3-trifluormetil-5H-furo[3,4-b]piridin-7-ona. Aceite incoloro. EM (m/e): 222,2 ($[M+H]^+$, 100%).

(d) rac-5-metil-3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A14(c) a partir del rac-1-(2-hidroximetil-5-trifluormetil-piridin-3-il)-etanol. Aceite amarillo.

5 (e) rac-5-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina

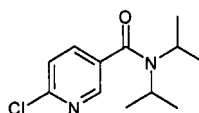


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de la rac-5-metil-3-trifluormetil-6-tritil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina. Aceite amarillo. EM (m/e): 203,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A22

6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina

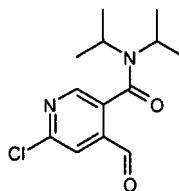
(a) 6-cloro-N,N-diisopropil-nicotinamida



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(a) a partir del ácido 2-cloropiridina-5-carboxílico. Aceite amarillo. EM (m/e): 241,3 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 6-cloro-4-formil-N,N-diisopropil-nicotinamida

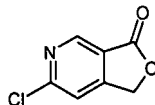


20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(b) a partir de N,N-diisopropil-4-trifluormetoxi-benzamida. Aceite amarillo. EM (m/e): 269,2 ($[M+H]^+$, 100%).

(c) 6-cloro-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona

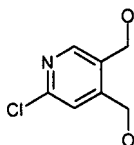
5



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(c) a partir de la 6-cloro-4-formil-N,N-diisopropil-nicotinamida. Sólido blanco.

(d) (6-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-metanol

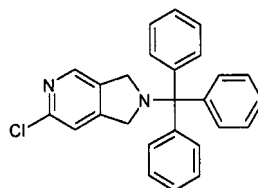
10



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A16(a) a partir de 6-cloro-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona. Sólido blanco. EM (m/e): 172,0 ($[M-H]$, 100%).

(e) 6-cloro-2-tritil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piri-

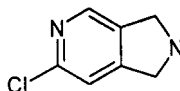
15 dina



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A14(c) a partir del (6-cloro-4-hidroximetil-piridin-3-il)-metanol. Espuma blanca.

20

(f) 6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina

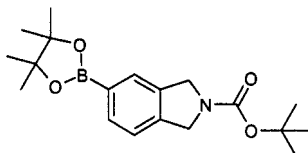


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 6-cloro-2-tritil-2,3-dihidro-1H-pirrololo-[3,4-c]piridina. Sólido blanco. EM (m/e): 155,1 ([M+H]⁺, 100%).

5 Ejemplo A23

5-(4-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

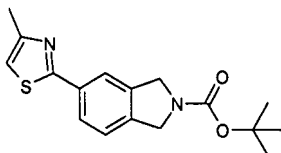


10 Se agita a 70°C durante 6 horas una mezcla que contiene 5,03 mmoles de 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (CAS: 201940-08-1), 16,6 mmoles de carbonato potásico, 5,5 mmoles de bis(pinacolato)diboro y 0,15 mmoles del aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-
15 paladio (II) y diclorometano en 15 ml de DMF desgasificada. Se elimina el disolvente con vacío. Se agita el residuo en 30 ml de diclorometano. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de un cartucho de 50 g de Flashpack (eluyente: 20 heptano/AcOEt), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 63 %). EM (m/e): 346,1 ([M+H]⁺, 100%).

(b) 5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

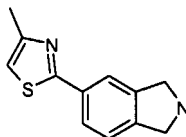
110 87

- 77 -



Se agita a 90°C durante 43 horas una mezcla que contiene 3,2 mmoles de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo, 15,9 mmoles de carbonato potásico, 3,8 mmoles de 2-yodo-4-metil-tiazol (CAS: 34203-25-3) y 0,1 mmoles de tetrakis(trifenil)fosfina en 11 ml de DMF desgasificada. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la mezcla dos veces con agua. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de un cartucho de 50 g de Flashpack (eluyente: heptano/AcOEt), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 36 %). EM (m/e): 316,1 (M⁺, 100%).

(c) 5-(4-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

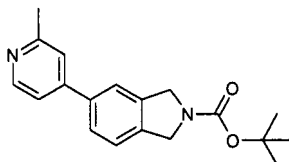


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y empleando ácido trifluoracético en lugar de ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 217,1 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A24

5-(2-metil-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

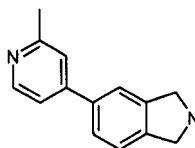


5

Se agita a 100°C durante 1,5 horas una mezcla que contiene 1,4 mmoles de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo, 4,8 mmoles de fluoruro potásico, 1,4 mmoles de 4-cloro-2-picolina (comercial) y 0,03 mmoles de bis(tri-tert-butilfosfina)paladio en 5 ml de dioxano desgasificado. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la mezcla dos veces con agua. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen 10 las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de un cartucho de 20 g de Flashpack (eluyente: heptano/AcOEt), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (rendimiento: 69 %). EM (m/e): 311,2 15 ([M+H]⁺, 100%).

20

(b) 5-(2-metil-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



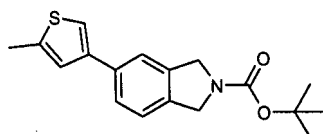
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y empleando ácido trifluoracético en lugar de ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 211,0 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A25

5-(5-metil-tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

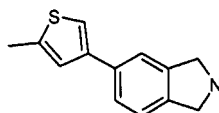
(a) 5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

10



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A23(b) a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y 4-bromo-2-metiltiofeno (comercial). Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 315,2 ($[M]^+$, 100%).

(b) 5-(5-metil-tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



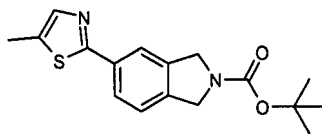
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y empleando ácido trifluoracético en lugar de ácido clorhídrico. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 216,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A26

5-(5-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

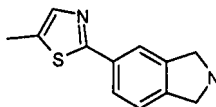
90
113

(a) 5-(5-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
5 A23(b) a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y 2-yodo-5-metil-tiazol (CAS: 847547-16-4). Sólido amarillo. EM (m/e): 317,0 ($[M]^+$, 100%).

(b) 5-(5-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



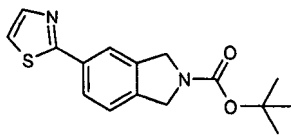
10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A3(e) a partir de 5-(5-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y empleando ácido trifluoracético en lugar de ácido clorhídrico. Goma marrón. EM
15 (m/e): 217,0 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A27

5-tiazol-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

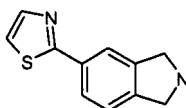


20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A23(b) a partir de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y 2-

yodo-tiazol (CAS: 3034-54-6). Aceite amarillo. EM (m/e): 303,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 5-tiazol-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

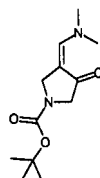


5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y empleando ácido trifluoracético en lugar de ácido clorhídrico. Goma amarilla. EM (m/e): 202,8 ($[M+H]^+$, 100%).

10 Ejemplo A28

2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina

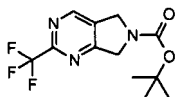
a) 3-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 Se mantiene a 60°C durante una noche una solución de 13,5 mmoles de N-BOC-3-pirrolidona y 13,5 mmoles de N,N-dimetilformamida-dimetilacetal en 50 ml de N,N-dimetilformamida. Se interrumpe la reacción por adición de 50 ml de agua y se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se
20 seca el extracto con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de aceite amarillento. Rendimiento = 90%. EM (m/e): 241,4 ($[M+H]^+$, 100%).

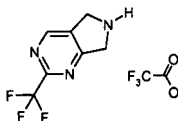
92
115

b) 2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidi-
na-6-carboxilato de tert-butilo



5 Se prepara una solución fresca de etanolato sódico por
disolución de 182 mg de sodio en 50 ml de etanol. A esta
solución se le añaden 7,9 mmoles de 3-[1-dimetilamino-met-
(Z)-ilideno]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y
7,9 mmoles de trifluoracetamidina y se mantiene la mezcla en
10 ebullición a reflujo durante una noche. Se concentra la
solución resultante, se hidroliza y se extrae 3 veces con
acetato de etilo. Por cromatografía (gel de sílice; acetato
de etilo / heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado en un
rendimiento de 44%. EM (m/e): 290,3 ([M+H]⁺, 40 %).

15 c) trifluoracetato de 2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-
pirrolo[3,4-d]pirimidina

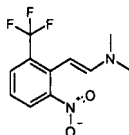


Se disuelven 3,4 mmoles de 2-trifluormetil-5,7-dihidro-
pirrolo[3,4-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo en una
20 mezcla de 20 ml de diclorometano y 3 g de ácido trifluor-
acético. Se mantiene la mezcla a 45° C durante 3 horas y se
concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
sólido ceroso. Rendimiento = 100%. EM (m/e): 190,3 ([M+H]⁺,
100 %).

25 Ejemplo A29

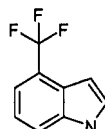
4-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol

a) dimetil-[(E)-2-(2-nitro-6-trifluormetil-fenil)-vinil]-amina



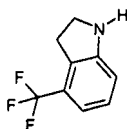
Se mantiene a 120°C durante una noche una solución de
5 17 mmoles de 2-metil-3-nitrobenzotrifluoruro y 43 mmoles de
N,N-dimetilformamida-dimetilacetal en 30 ml de N,N-dimetil-
formamida. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío,
obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto. Rendimiento =
83%. EM (m/e): 261,1 ([M+H]⁺, 90 %).

10 b) 4-trifluormetil-1H-indol



Se disuelven 7,7 mmoles de dimetil-[(E)-2-(2-nitro-6-
trifluormetil-fenil)-vinil]-amina en 20 ml de metanol. Se
añaden 200 mg de paladio al 5 % sobre carbón y se hidrogena
15 la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y presión
atmosférica. Cuando ya no se consume más hidrógeno (aprox. 3
horas), se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se
disuelve en éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con
ácido clorhídrico 2 M y salmuera y se concentra, obteniéndose
20 el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillento.
Rendimiento = 58 %. EM (m/e): 184,9 ([M+H]⁺, 100 %).

c) 4-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol



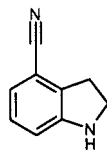
- 84 -

Se disuelven 4,4 mmoles de 4-trifluormetil-1H-indol en 8 ml de ácido acético. Se añaden de una vez 8,8 mmoles de cianoborhidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se le añaden 20 ml de agua. Se trata la mezcla reaccionante con hidróxido sódico acuoso del 40% hasta pH básico. Por extracción con acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido ceroso amarillento. Rendimiento = 76 %. EM (m/e): 188,4 ($[M+H]^+$, 97 %).

10

Ejemplo A30

2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo

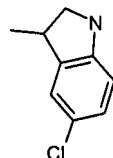


Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo A29c), partiendo del 4-cianoindol. Rendimiento = 15 %. EM (m/e): 144,1 ($[M]^+$, 53 %).

15

Ejemplo A31

rac-5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol



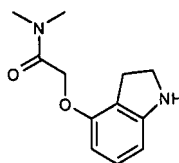
Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo A29c), partiendo del 4-metilindol. Rendimiento = 49 %. EM (m/e): 133,1 ($[M]^+$, 80 %).

20

Ejemplo A32

2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida

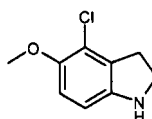
116 98
- 85 -



Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo A29c), partiendo de la 2-(1H-Indol-4-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida. Rendimiento = 36 %. EM (m/e): 221,1
5 ([M+H]⁺, 100 %).

Ejemplo A33

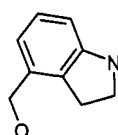
4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol



Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo A29c), partiendo del 4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (CA = [68935-48-8]). Rendimiento = 42 %. EM (m/e): 184,1 ([M+H]⁺, 100 %).

Ejemplo A34

(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-metanol



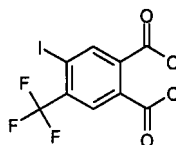
15

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo A29c), partiendo de 4-formil-indol. Rendimiento = 81 %. EM (m/e): 150,3 ([M+H]⁺, 100 %).

Ejemplo A35

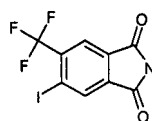
20 clorhidrato del 5-etilsulfanil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) ácido 4-yodo-5-trifluormetil-ftálico



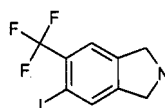
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A15(a) a partir de 1-yodo-4,5-dimetil-2-trifluormetil-benceno (CAS: 165323-73-9) y óxido de cromo (VI). Sólido gris. EM (m/e): 359,0 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) 5-yodo-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona



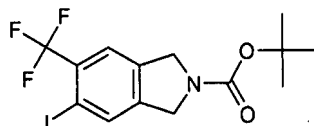
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A15(b) a partir de ácido 4-yodo-5-trifluormetil-ftálico y urea. Sólido marrón. EM (m/e): 339,9 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) 5-yodo-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1 a partir de 5-yodo-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona y un complejo de borano-tetrahidrofurano. Sólido marrón. EM (m/e): 314,0 ($[M+H]^+$, 100%).

(d) 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

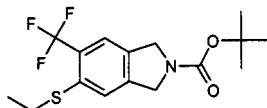


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(c) a partir de 5-yodo-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-

isoindol y dicarbonato de di-tert-butilo. Sólido blanco. EM (m/e): 358,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

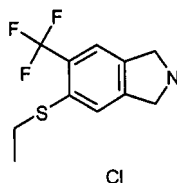
(e) 5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

5



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A5(a) a partir de 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y etil-mercaptano. Sólido blanco. EM (m/e): 292,1 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

10 (f) clorhidrato del 5-etilsulfanil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

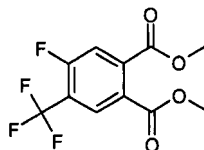


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido amarillo. EM (m/e): 284,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A36

trifluoracetato de 5-fluor-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

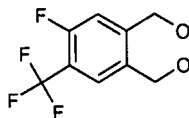
20 (a) 4-fluor-5-trifluormetil-ftalato de dimetilo



18
121

A 7,93 mmoles de ácido 4-fluor-5-trifluormetil-ftálico (ejemplo A15(a)) en 20 ml de metanol se les añaden 1,19 mmoles de ácido sulfúrico conc. y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 días. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico y salmuera. Luego se separan las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 54 %). EM-EI (m/e): 280,1 (M^+ , 5%), 249,1 ($[M-MeO]^+$, 100%).

(b) (4-fluor-2-hidroximetil-5-trifluormetil-fenil)-metanol

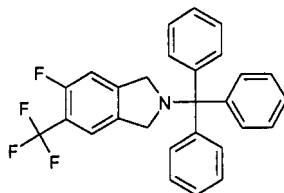


15 A 23,6 mmoles de $LiAlH_4$ en 10 ml de THF se les añade por goteo durante 5 min una solución de 3,93 mmoles de 4-fluor-5-trifluormetil-ftalato de dimetilo en 5 ml de THF. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se calienta a 50 °C durante 20 min. Se interrumpe la reacción mediante la adición por goteo de 8 ml de acetato de etilo, se agita a 50°C durante 15 min más y después se enfría a temperatura ambiente y se acidifica hasta pH 1 mediante la adición por goteo de HCl acuoso 5 M. Después se reparte la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano), obteniéndose el

25

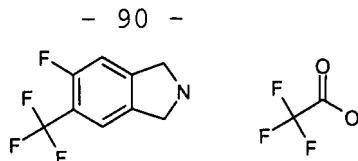
compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 57 %). EM (m/e): 283,1 ($[M+OAc]^+$, 100%), 223,1 ($[M-H]^+$, 20%).

(c) 5-fluor-6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



A una mezcla de 1,56 mmoles de (4-fluor-2-hidroximetil-5-trifluormetil-fenil)-metanol y 0,08 mmoles de DMAP en 5 ml de diclorometano se le añaden por goteo a 0 °C 3,28 mmoles de cloruro de metanosulfonilo y 6,25 mmoles de trietilamina. Se agita la mezcla a 0 °C durante 1 h y después se calienta y se enfría con agua. Se extrae la mezcla con diclorometano, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en DMF y entonces se le añaden sucesivamente 4,68 mmoles de N,N-diisopropiletilamina y 2,03 mmoles de trifenilmetilamina. Se calienta la mezcla a 60 °C durante 1 día y después a 80 °C durante un día más. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco amorfo (rendimiento: 23 %). EM-EI (m/e): 370,1 ($[M-Ph]^+$, 100%).

(d) trifluoracetato de 5-fluor-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

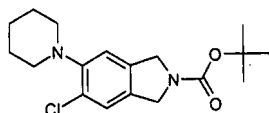


A una mezcla de 0,33 mmoles de 5-fluor-6-trifluormetil-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol en 1,5 metanol y 1,5 ml de cloroformo se le añaden por goteo a 0 °C 1,63 mmoles de ácido trifluoracético y seguidamente se agita la mezcla a t.a. durante 3 h, después se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 100 %). EM-EI (m/e): 206,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A37

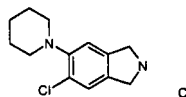
10 clorhidrato del 5-cloro-6-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-piperidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y piperidina. Sólido amarillo. EM (m/e): 339,1 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 29%), 337,1 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

20 (b) clorhidrato del 5-cloro-6-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir del 5-cloro-6-piperidin-1-il-1,3-dihidro-

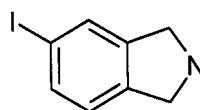
101
124

isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 239,2 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 35%), 237,1 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A38

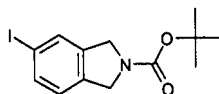
5 clorhidrato del 5-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1
10 a partir de la 5-yodo-isoindol-1,3-diona (CAS: 98556-60-6) y un complejo de borano-tetrahidrofurano. Sólido marrón. EM (m/e): 246,1 ($[M+H^+]$, 100%).

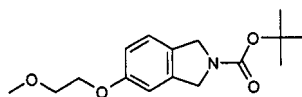
(b) 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(c) a partir del 5-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol y dicarbonato de di-tert-butilo. Sólido blanco. EM (m/e): 290,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

20 (c) 5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

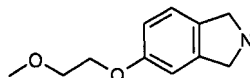


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato

162
125

de tert-butilo y 2-metoxietanol. Sólido blanco. EM (m/e): 237,9 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(d) clorhidrato del 5-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol



5

Cl

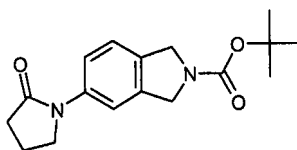
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco. EM (m/e): 194,3 ($[M+H]^+$, 100%).

10

Ejemplo A39

clorhidrato de la 1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-pirrolidin-2-ona

(a) 5-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15

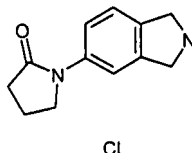
(Bibliografía: J. Am. Chem. Soc. 123, 7727-7729, 2001)

A una suspensión agitada de 0,58 mmoles de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) en 4 ml de dioxano se le añaden 0,12 mmoles de yoduro de cobre (I), 1,74 mmoles de carbonato potásico, 0,17 mmoles de trans-1,2-diaminociclohexano y 2,90 mmoles de 2-pirrolidona y se agita la mezcla reaccionante a 140 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el

20

residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 247,3 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) clorhidrato de la 1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-pirrolidin-2-ona

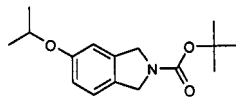


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir del 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 203,4 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A40

clorhidrato del 5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

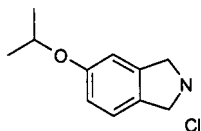
(a) 5-isopropoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 2-propanol. Sólido blanco. EM (m/e): 222,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) clorhidrato del 5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir del 5-isopropoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carbo-

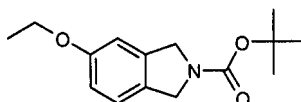
104
128

xilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 178,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A41

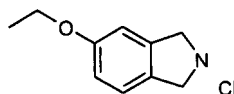
clorhidrato del 5-etoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

5 (a) 5-etoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir del 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y etanol. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 208,1 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-etoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

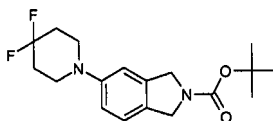


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-etoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 164,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A42

clorhidrato del 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

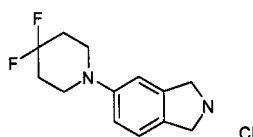


125
128

- 95 -

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir del 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y del clorhidrato de la 4,4-difluorpiperidina. Sólido amarillo. EM (m/e): 339,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

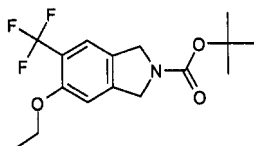


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 239,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A43

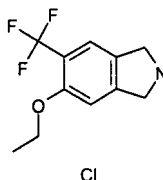
clorhidrato del 5-etoxi-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir del 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A35(d)) y etil-mercaptano. Sólido blanco. EM (m/e): 276,3 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-etoxi-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

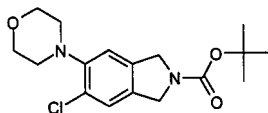


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
5 A3(e) a partir del 5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco. EM (m/e): 232,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A44

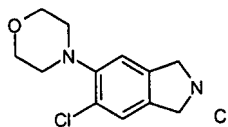
clorhidrato del 5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-
10 isoindol

(a) 5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
15 A3(d) a partir del 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y morfolina. Sólido amarillo. EM (m/e): 341,3 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 20%), 339,1 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol



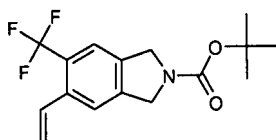
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A3(e) a partir del 5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-

isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 241,4 ($\{Cl^{37}\}M+H^+$, 52%), 239,3 ($\{Cl^{35}\}M+H^+$, 100%).

Ejemplo A45

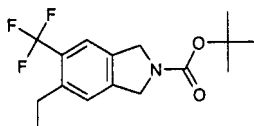
5 clorhidrato del 5-etil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-trifluormetil-6-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



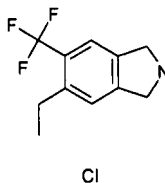
10 A una solución agitada de 0,61 mmoles de 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A35(d)) en 3 ml de dioxano se le añaden 0,04 mmoles de acetato de paladio (II) y 0,18 mmoles de trifenilarsina y se agita la mezcla a t.a. durante 10 min. Después se
15 le añaden 0,91 mmoles de viniltributylestannano y se calienta la mezcla a 100 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose
20 el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 93 %). EM (m/e): 258,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) 5-etil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de 0,54 mmoles de 5-trifluormetil-6-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo en 50 ml de metanol se le añaden 50 mg de paladio al 10% sobre carbón y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno (presión positiva: 0,6 bar) durante 72 h. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 20 %). EM (m/e): 260,0 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(c) clorhidrato del 5-etil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

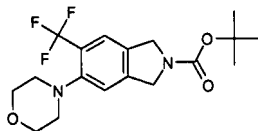


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir del 5-etil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco. EM (m/e): 216,4 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A46

clorhidrato del 5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

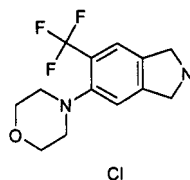
(a) 5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



109
132

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir del 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A35(d)) y morfolina. Sólido blanco. EM (m/e): 373,0 ($[M+H]^+$, 100%).

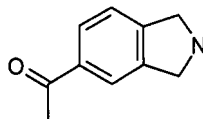
5 (b) clorhidrato del 5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 273,0 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A47

1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-etanona



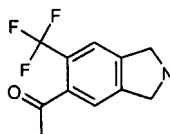
15 A una solución agitada de 0,72 mmoles de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) en 3 ml de dioxano se le añaden 0,05 mmoles de acetato de paladio (II) y 0,22 mmoles de trifenilarsina y se agita la mezcla a t.a. durante 10 min. Luego se le añaden
20 1,01 mmoles de 1-etoxiviniltributylestannano y se calienta la mezcla a 100 °C durante 16 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se suspende de nuevo el residuo en THF, se le añade ácido clorhídrico acuoso del 25 %

- 100 -

y se agita la mezcla a t.a. durante 3 h. Después se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se basifica la fase acuosa hasta pH 14 por adición de una solución acuosa de NaOH al 30% y se extrae con acetato de etilo. Seguidamente se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (rendimiento: 95 %). EM (m/e): 162,6 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A48

10 1-(6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
etanona

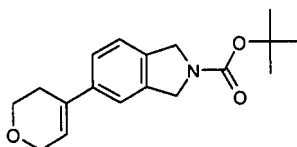


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A47 a partir del 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A35(d)) y 1-etoxiviniltributylestannano. Sólido blanco. EM (m/e): 230,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A49

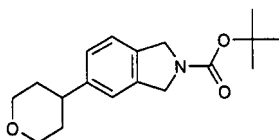
20 clorhidrato del 5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de 6,32 mmoles de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) en 20 ml de DMF se le añaden 12,6 mmoles de tributyl-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano, 3,79 mmoles de trifenilarsina, 0,76 mmoles de cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio (II), 50,5 mmoles de cloruro de litio y 0,63 mmoles de 2,6-di-t-butil-p-cresol y se calienta la mezcla a 100 °C durante 6 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 74 %). EM (m/e): 246,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) 5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

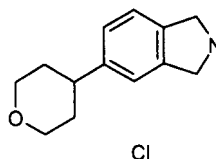


A una solución agitada de 7,27 mmoles de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo en 60 ml de metanol se le añaden 1,60 g de paladio al 10% sobre carbón y 72,7 mmoles de formiato amónico y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se recoge el residuo en THF y se lava con salmuera. A continuación se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto

112
131

epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 92 %). EM (m/e): 248,3 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(c) clorhidrato del 5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



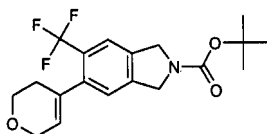
5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco. EM (m/e): 204,3 ($[M+H]^+$, 100%).

10 Ejemplo A50

clorhidrato del 5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



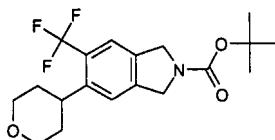
15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(a) a partir de 5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 35(d)) y tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano. Sólido amarillo. EM (m/e): 314,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

20

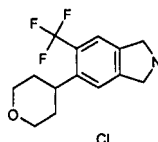
(b) 5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

- 103 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y formiato amónico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 316,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(c) clorhidrato del 5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol

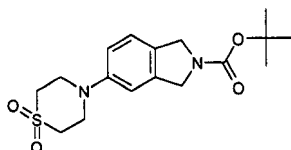


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido amarillo. EM (m/e): 272,3 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A51

clorhidrato del 5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

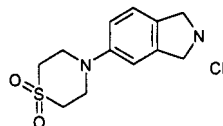


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 1,1-dióxido de tetrahidro-

114
137

2H-1,4-tiazina. Sólido marrón. EM (m/e): 353,0 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



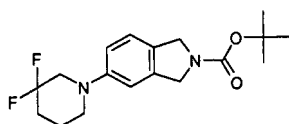
5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 253,1 ($[M+H]^+$, 100%).

10 Ejemplo A52

clorhidrato del 5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

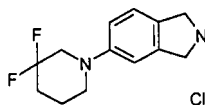
(a) 5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 3,3-difluoropiperidina clorhidrato. Sólido rosa. EM (m/e): 339,1 ($[M+H]^+$, 100%).

20 (b) clorhidrato del 5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



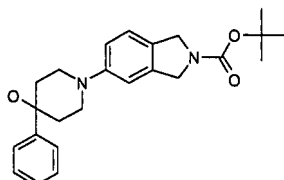
115
128

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 239,3 ($[M+H]^+$, 100%).

5 Ejemplo A53

clorhidrato del 1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-fenil-piperidin-4-ol

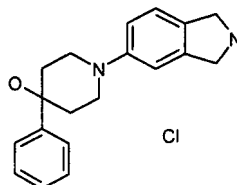
(a) 5-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina. Sólido amarillo. EM (m/e): 395,1 ($[M+H]^+$, 100%).

15 (b) clorhidrato del 1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-fenil-piperidin-4-ol



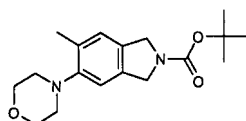
20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 295,4 ($[M+H]^+$, 100%).

116
139

Ejemplo A54

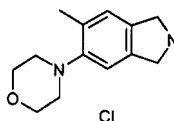
clorhidrato del 5-metil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-metil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de 0,38 mmoles de 5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A44(a)) en 3 ml de dioxano se le añaden 0,02 mmoles de bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0), 0,84 mmoles de fluoruro de cesio y 0,77 mmoles de tetrametilestannano y se calienta la mezcla a 80 °C durante 5 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 43 %). EM (m/e): 219,4 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) clorhidrato del 5-metil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol



20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de 5-metil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido marrón. EM (m/e): 219,3 ([M+H]⁺, 100%).

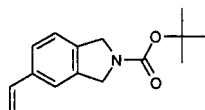
117
140

- 107 -

Ejemplo A55

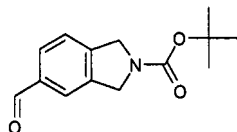
clorhidrato del 5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-
5 butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A45(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y viniltributylestannano.
10 Aceite incoloro. EM (m/e): 190,4 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

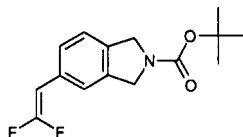
(b) 5-formil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de
tert-butilo



A una solución agitada de 3,79 mmoles de 5-vinil-1,3-
15 dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo en 25 ml de THF y 5 ml de agua se le añaden 11,4 mmoles de metaperyodato sódico y 0,08 mmoles de una solución de tetróxido de osmio (al 2,5% en tBuOH) y se agita la mezcla a t.a. durante 2 h, después se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente
20 con agua y salmuera. A continuación se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 62 %). EM (m/e): 192,1 ($[M+H-$
25 $Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

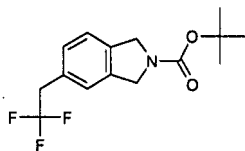
118
14

(c) 5-(2,2-difluor-vinil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



A una solución agitada de 4,69 mmoles de trifenil-
 5 fosfina en 5 ml de DMF se le añade por goteo a 0 °C una
 solución de 4,69 mmoles de dibromodifluormetano en 1 ml de
 DMF y se agita la mezcla a t.a. durante 30 min. Después se
 añaden a 0°C 2,35 mmoles de 5-formil-1,3-dihidro-isoindol-2-
 carboxilato de tert-butilo y luego se añaden en pequeñas
 10 porciones 4,69 mmoles de cinc en polvo. Se agita la mezcla a
 t.a. durante 16 y luego se concentra con vacío. Se purifica
 el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de
 etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
 sólido blanco (rendimiento: 31 %). EM (m/e): 226,1 ([M+H-
 15 Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(d) 5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

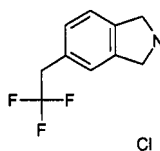


A una solución agitada de 0,71 mmoles de 5-(2,2-
 20 difluor-vinil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-
 butilo en 5 ml de DMSO y 0,25 ml de agua se le añaden 4,98
 mmoles de fluoruro potásico y se calienta la mezcla a 120 °C
 durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y
 después se recoge en THF y se lava sucesivamente con agua y

119
112

con salmuera. A continuación se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 48 %). EM (m/e): 246,3 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(e) clorhidrato del 5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol

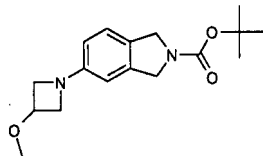


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir del 5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico. Sólido blanco mate. EM (m/e): 202,4 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A56

15 trifluor-acetato del 5-(3-metoxi-azetidín-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

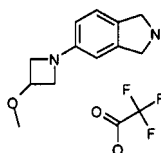
(a) 5-(3-metoxi-azetidín-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y de clorhidrato de 3-metoxi-azetidina. Aceite anaranjado. EM (m/e): 305,4 ([M+H]⁺, 100%).

120
143

(b) trifluor-acetato de 5-(3-metoxi-azetidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

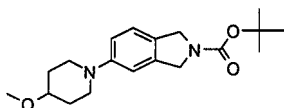


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
5 A2(c) a partir de 5-(3-metoxi-azetidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluor-acético. Espuma marrón. EM (m/e): 205,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A57

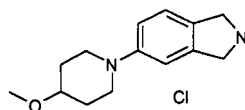
clorhidrato del 5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
15 A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y del trifluoracetato de 4-metoxi-piperidina. Aceite amarillo. EM (m/e): 333,3 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) clorhidrato del 5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A3(e) a partir de 5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-

121
144

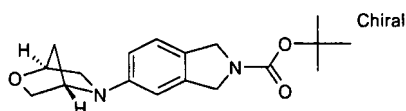
isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico.

Sólido marrón. EM (m/e): 233,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A58

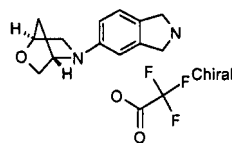
trifluoracetato de (1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo-
5 [2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) (1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-
1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
10 A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato
de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y trifluoracetato de (1S,4S)-
2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano. Aceite anaranjado. EM
(m/e): 317,3 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) trifluoracetato de (1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo-
15 [2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



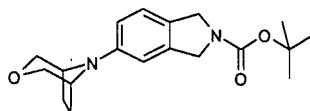
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A2(c) a partir del (1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-
5-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y
20 ácido trifluoracético. Aceite anaranjado. EM (m/e): 217,4
($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A59

trifluor-acetato de 8-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-
oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

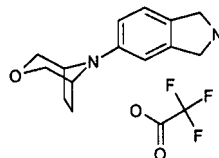
122
125

(a) 5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 5 A3(d) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano. Aceite amarillo. EM (m/e): 331,4 ([M+H]⁺, 100%).

(b) trifluor-acetato de 8-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

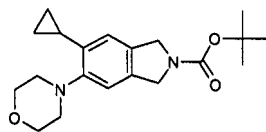


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite marrón. EM (m/e): 231,1 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A60

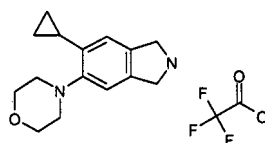
trifluoracetato de 5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A54(a) a partir de 5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A44(a)) y tributilciclopropilestannano. Sólido amarillo. EM (m/e): 345,4 ([M+H]⁺, 100%).

(b) trifluoracetato de 5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

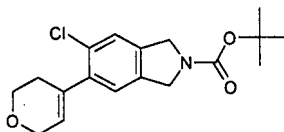


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoroacético. Sólido marrón. EM (m/e): 245,4 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A61

trifluor-acetato de 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

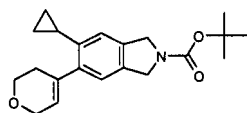
(a) 5-cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(a) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano. Sólido amarillo. EM (m/e): 282,3 ({Cl³⁷}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 49%), 280,3 ({Cl³⁵}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

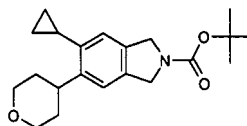
124
144

(b) 5-ciclopropil-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



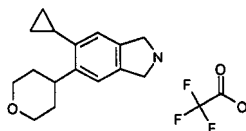
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 5 A54(a) a partir de 5-cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y tributilciclopropilestannano. Aceite amarillo. EM (m/e): 286,1 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(c) 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 5-ciclopropil-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y formiato amónico. Aceite incoloro. EM (m/e): 288,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(d) trifluor-acetato de 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 20 A2(c) a partir de 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido

125
28
1

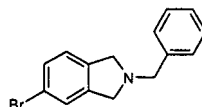
trifluoracético. Sólido marrón. EM (m/e): 244,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A62

4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-piran-4-ol

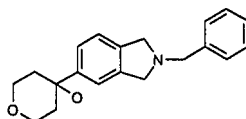
5

(a) 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(b) a partir de 2-bencil-5-bromo-isoindol-1,3-diona (CAS: 82104-06-1) y un complejo de borano-tetrahidrofurano. Sólido
10 blanco. EM (m/e): 290,0 ($\{Br^{81}\}[M+H]^+$, 100%), 288,1 ($\{Br^{79}\}[M+H]^+$, 100%).

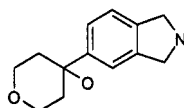
(b) 4-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahi-
dro-piran-4-ol



15 A una suspensión agitada de 1,54 mmoles de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol en 3 ml de THF se le añaden por goteo a -78°C 3,85 mmoles de una solución de butil-litio (1,6 M en hexano) y se continúa la agitación a -78°C durante 1 h. A la solución amarilla resultante se le añade por goteo
20 una solución de 3,08 mmoles de tetrahidro-4H-piran-4-ona en 0,7 ml de THF y se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción por adición de HCl acuoso 1 M, se diluye con acetato de etilo y después se basifica por adición de NaOH
25 acuoso 2 M. Se separan las fases y se seca la fase orgánica

con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 25 %). EM (m/e): 310,3 ([M+H]⁺, 100%).

(c) 4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-piran-4-ol

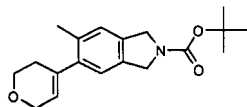


A una solución agitada de 0,39 mmoles de 4-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-piran-4-ol en 20 ml de metanol se le añaden 40 mg de paladio al 10% sobre carbón y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 100 %). EM (m/e): 220,3 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A63

trifluor-acetato de 5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

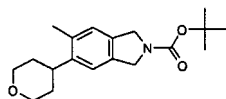


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A54(a) a partir de 5-cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo

A61(a)) y tetrametilestannano. Sólido blanco. EM (m/e): 260,3 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

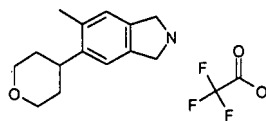
(b) 5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-iso-indol-2-carboxilato de tert-butilo

5



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y formiato amónico. Sólido amarillo. EM (m/e): 262,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(c) 5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluor-acetato

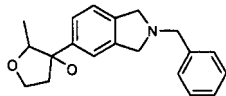


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluor-acético. Aceite amarillo. EM (m/e): 218,4 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A64

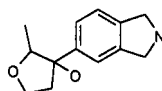
3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-metil-tetrahidro-furan-3-ol

(a) 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-metil-tetrahidro-furan-3-ol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(b) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A62(a)) y 2-metiltetrahidrofuran-3-ona. Aceite marrón. EM (m/e): 310,4 ($[M+H]^+$, 100%).

5 (b) 3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-metil-tetrahi-
dro-furan-3-ol

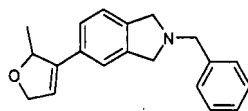


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(c) a partir de 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
10 2-metil-tetrahidro-furan-3-ol e hidrógeno. Aceite amarillo.
EM (m/e): 220,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A65

5-(2-metil-tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

15 (a) 2-bencil-5-(2-metil-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,3-di-
hidro-1H-isoindol

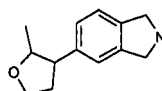


A una solución de 0,65 mmoles de 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-metil-tetrahidro-furan-3-ol (ejemplo
20 A64(a)) y 1,81 mmoles de trietilamina en 2 ml de diclorometano se le añade por goteo a 0 °C una solución de 0,84 cloruro de metanosulfonilo en 0,3 ml de diclorometano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y después se enfría de nuevo a 0 °C. Se le añaden 1,94 mmoles de DBU y
25 se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se

128
152

purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento: 33 %). EM (m/e): 292,1 ([M+H]⁺, 100%).

5 (b) 5-(2-metil-tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

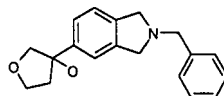


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(c) a partir de 2-bencil-5-(2-metil-2,5-dihidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol e hidrógeno. Aceite amarillo. EM (m/e): 204,1 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A66

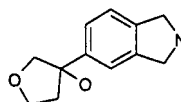
3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-furan-3-ol

15 (a) 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahi-
dro-furan-3-ol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(b) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A62(a)) y tetrahidrofuran-3-ona. Aceite marrón. EM (m/e): 296,4 ([M+H]⁺, 100%).

(b) 3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-furan-
3-ol



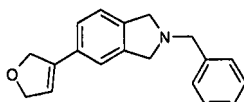
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(c) a partir de 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-

tetrahidro-furan-3-ol e hidrógeno. Aceite marrón. EM (m/e):
206,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A67

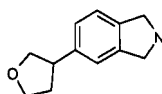
5-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

5 (a) 2-bencil-5-(2,5-dihidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A65(a) a partir de 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
10 tetrahidro-furan-3-ol (ejemplo A66(a)) y cloruro de metano-
sulfonilo, trietilamina y DBU. Sólido marrón. EM (m/e): 278,0
($[M+H]^+$, 100%).

(b) 5-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

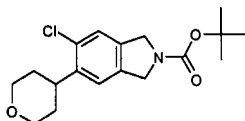


15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A62(c) a partir de 2-bencil-5-(2,5-dihidro-furan-3-il)-2,3-
dihidro-1H-isoindol e hidrógeno. Aceite marrón. EM (m/e):
190,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A68

20 trifluor-acetato del 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-
2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-iso-
indol-2-carboxilato de tert-butilo

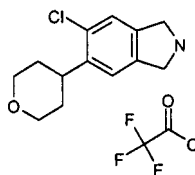


13
15

- 121 -

A una solución agitada de 0,81 mmoles de 5-cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A61(a)) en 40 ml de metanol se le añaden 0,41 mmoles de óxido de platino (IV) y se agita la
5 mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 38 %). EM
10 (m/e): 284,3 ({Cl³⁷}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 49%), 282,3 ({Cl³⁵}[M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(b) trifluor-acetato del 5-cloro-6-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



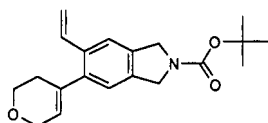
15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-cloro-6-(tetrahydro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. EM (m/e): 240,2 ({Cl³⁷}[M+H]⁺, 39%), 238,1 ({Cl³⁵}[M+H]⁺, 100%).

20 Ejemplo A69

trifluor-acetato de 5-etil-6-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

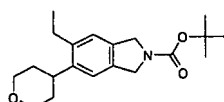
(a) 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

- 122 -



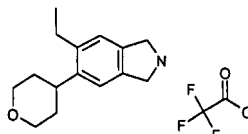
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A54(a) a partir de 5-cloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 5 A61(a)) y viniltributylestannano. Sólido blanco. EM (m/e): 272,4 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) 5-etil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-vinil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y formiato amónico. Aceite amarillo. EM (m/e): 276,3 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

15 (c) trifluor-acetato del 5-etil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

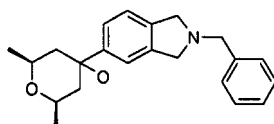


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-etil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluor-acético. Aceite amarillo. EM (m/e): 232,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A70

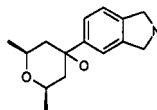
(2S,6R)-4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ol

(a) (2S,6R)-4-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
5 2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(b) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A62(a)) y de (2R,6S)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ona. Sólido marrón. EM (m/e): 338,4 ([M+H]⁺, 100%).

(b) (2S,6R)-4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2,6-dime-
til-tetrahidro-piran-4-ol

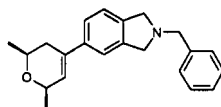


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(c) a partir del (2S,6R)-4-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ol e hidrógeno. Aceite marrón. EM (m/e): 248,3 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo A71

5-((2S,6R)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

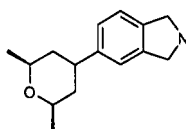
(a) 2-bencil-5-((2S,6R)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pi-
ran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A65(a) a partir del (2S,6R)-4-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ol (ejemplo A70(a)) y cloruro de metanosulfonilo, trietilamina y DBU.

5 Aceite marrón. EM (m/e): 320,3 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 5-((2S,6R)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

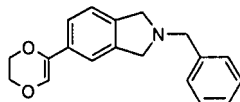


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A62(c) a partir de 2-bencil-5-((2S,6R)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol e hidrógeno. Aceite marrón. EM (m/e): 232,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A72

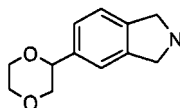
5-[1,4]dioxan-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

15 (a) 2-bencil-5-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(a) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A62(a)) y tributil-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-estannano. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 294,4 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 5-[1,4]dioxan-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

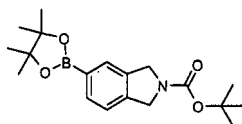


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 2-bencil-5-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol y formiato amónico. Sólido púrpura. EM (m/e): 206,3 ($[M+H]^+$, 100%).

5 Ejemplo A73

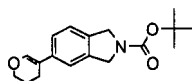
5-(tetrahidro-piran-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



10 A una solución de 17,1 mmoles de 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A10(a)) en 50 ml de DMF se le añaden 19,3 mmoles de bis(pinacolato)diboro, 56,0 mmoles de acetato potásico y 0,57 mmoles de aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II)-dicloro-
15 metano. Se agita la mezcla a 70 °C durante 17 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se agita el residuo en 50 ml de diclorometano. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato
20 de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 76%).

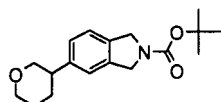
(b) 5-(5,6-dihidro-4H-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



- 126 -

A una solución agitada de 1,59 mmoles de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y 1,44 mmoles de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano (CAS: 26274-19-1) en 9 ml de etanol y 21 ml de tolueno se le añaden 0,08 mmoles del aducto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II)-dicloro-metano. Se calienta la mezcla a 80 °C y después se le añaden por goteo 10 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h más, se diluye con 50 ml de agua y se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (rendimiento: 40 %). EM (m/e): 246,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

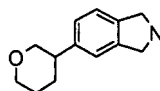
(c) rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de 5-(5,6-dihidro-4H-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y formiato amónico. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 248,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

(d) rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

- 127 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(e) a partir de rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido clorhídrico.

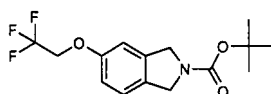
5 Aceite marrón. EM (m/e): 204,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A74

trifluoracetato de 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-

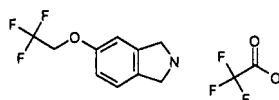
10 carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 2,2,2-trifluoretanol.

15 Sólido amarillo. EM (m/e): 262,0 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) trifluoracetato del 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

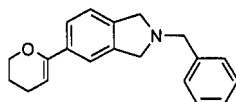


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir del 5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite marrón. EM (m/e): 218,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A75

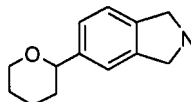
5-(tetrahidro-piran-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 2-bencil-5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
5 A49(a) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol
(ejemplo A62(a)) y tributil-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-
estannano. Aceite anaranjado. EM (m/e): 292,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 5-(tetrahidro-piran-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

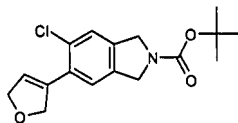


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A49(b) a partir de 2-bencil-5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-
2,3-dihidro-1H-isoindol y formiato amónico. Sólido ligera-
mente marrón. EM (m/e): 204,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A76

15 trifluoracetato del 5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-
2,3-dihidro-1H-isoindol

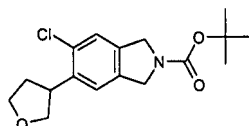
(a) 5-cloro-6-(2,5-dihidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-iso-
indol-2-carboxilato de tert-butilo



20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A49(a) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-
carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y tributil-(2,5-
dihidro-furan-3-il)-estannano. Sólido blanco mate. EM (m/e):

268,3 ($[Cl^{37}] M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 32%), 266,1 ($[Cl^{35}] M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) 5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-iso-indol-2-carboxilato de tert-butilo

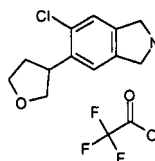


5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A68(a) a partir de 5-cloro-6-(2,5-dihidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y óxido de platino (IV). Sólido blanco mate. EM (m/e): 270,3 ($[Cl^{37}] M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 38%), 268,3 ($[Cl^{35}] M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

10

(c) trifluoracetato del 5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite marrón. EM (m/e): 226,2 ($[Cl^{37}] M+H]^+$, 33%), 224,2 ($[Cl^{35}] M+H]^+$, 100%).

15

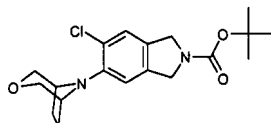
Ejemplo A77

20 trifluor-acetato del 8-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

(a) 5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

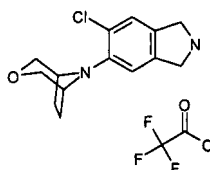
140
163

- 130 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y clorhidrato del 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano. Sólido amarillo. EM (m/e): 367,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$, 35%), 365,1 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$, 100%).

(b) trifluor-acetato del 8-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

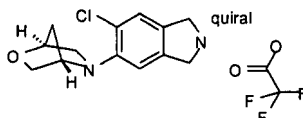


10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite marrón. EM (m/e): 267,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$, 43%), 265,1 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$, 100%).

15 Ejemplo A78

trifluoracetato del 5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

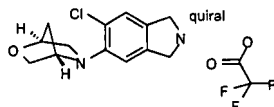


20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y clorhidrato del 5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo.

boxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y trifluoracetato del (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 353,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$, 36%), 351,1 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$, 100%).

5 (b) trifluoracetato del 5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-2,3-dihidro-1H-isoindol

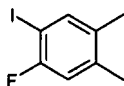


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo-
10 [2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite marrón. EM (m/e): 253,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$, 26%), 251,1 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A79

5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-iso-
15 indol

(a) 1-fluor-2-yodo-4,5-dimetil-benceno



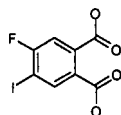
A una suspensión agitada de 50,8 mmoles de 2-fluor-4,5-dimetil-fenilamina (comercial, CAS: 117832-17-4) en 70 ml de
20 agua se le añade por goteo a 0 °C una solución de 5 ml de ácido sulfúrico concentrado en 15 ml de agua. Después se añade por goteo una solución de 66,0 mmoles de nitrito sódico en 15 ml de agua y se continúa la agitación a 0 °C durante 60 min. Luego se añade por goteo durante 30 min una solución de
25 173 mmoles de yoduro potásico en 50 ml de agua, manteniendo

142
165

- 132 -

la temperatura de la mezcla reaccionante entre 0 y 5 °C. Después se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h, a continuación se interrumpe la reacción con una solución acuosa de tiosulfito sódico y se diluye con acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua, después se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (rendimiento: 69 %). EM (m/e): 251 ([M+H]⁺, 100%).

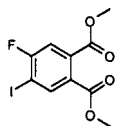
10 (b) ácido 4-fluor-5-yodo-ftálico



A una solución agitada de 34,7 mmoles de 1-fluor-2-yodo-4,5-dimetil-benceno en 200 ml de ácido acético se le añaden por goteo a 0 °C 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después se añaden en pequeñas porciones 277 mmoles de óxido de cromo (VI). Después se calienta cuidadosamente la mezcla reaccionante a 40 °C, entonces se inicia una reacción exotérmica y la temperatura sube hasta 95 °C. Una vez ha pasado la exotermia inicial, se agita la mezcla reaccionante a 60 °C durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, tetrahidrofurano y salmuera. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 60 %). EM (m/e): 309,0 ([M-H]⁻, 100%).

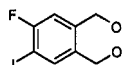
(c) 4-fluor-5-yodo-ftalato de dimetilo

- 133 -



A una solución agitada de 19,4 mmoles de ácido 4-fluor-5-yodo-ftálico en 60 ml de DMF se le añaden 58,1 mmoles de carbonato potásico. Después se calienta la mezcla a 35 °C y se le añaden por goteo 38,7 mmoles de yoduro de metilo. Se calienta la mezcla a 35 °C durante 2 h y luego a 60 °C durante 4 h, a continuación se concentra con vacío. Se suspende de nuevo el residuo en acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico y con salmuera, después se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado (rendimiento: 53 %). EM-EI (m/e): 338,0 (M⁺, 50%), 307,0 ([M-OMe]⁺, 100%).

(d) (5-fluor-2-hidroximetil-4-yodo-fenil)-metanol



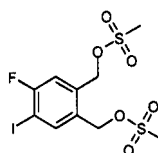
A 9,38 mmoles de 4-fluor-5-yodo-ftalato de dimetilo en 25 ml de etanol absoluto se les añaden 9,38 mmoles de cloruro cálcico. Después se añaden en pequeñas porciones 18,8 mmoles de borhidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h, luego a reflujo durante 2 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se interrumpe la reacción por adición de 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se diluye con agua y acetato de etilo. Se

144
167

- 134 -

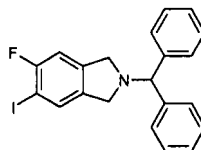
separan las fases y se extrae la fase orgánica cuatro veces con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo
5 (rendimiento: 98 %). EM (m/e): 283,1 ($[M+H]^+$, 100%).

(e) metanosulfonato de 4-fluor-5-yodo-2-metanosulfoniloximetil-bencilo



A una suspensión de 8,86 mmoles de (5-fluor-2-
10 hidroximetil-4-yodo-fenil)-metanol en 30 ml de diclorometano se le añaden por goteo a 0 °C 22,2 mmoles de trietilamina y 19,5 mmoles de cloruro de metanosulfonilo. Se agita la mezcla a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae
15 cuatro veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (rendimiento: 67 %) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

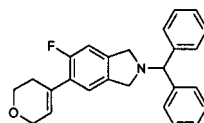
20 (f) 2-benzhidril-5-fluor-6-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol



A una mezcla de 5,93 mmoles de metanosulfonato de 4-fluor-5-yodo-2-metanosulfoniloximetil-bencilo y 14,8 mmoles de N,N-diisopropiletilamina en 7 ml de DMF se le añade por

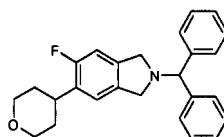
goteo a 0 °C una solución de 6,53 mmoles de difenilmetilamina en 5 ml de DMF. Se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h y después se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica sucesiva-
5 mente con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 55 %).

10 (g) 2-benzhidril-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(a) a partir de 2-benzhidril-5-fluor-6-yodo-2,3-dihidro-
15 1H-isoindol y tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano. Sólido amarillo. EM (m/e): 386,1 ([M+H]⁺, 100%).

(h) 2-benzhidril-5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

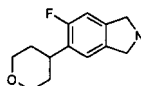


20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A68(a) a partir de 2-benzhidril-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol. Sólido blanco. EM (m/e): 388,1 ([M+H]⁺, 100%).

(i) 5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

146
169

- 136 -



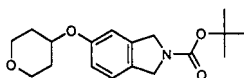
A una solución agitada de 0,12 mmoles de 2-benzhidril-5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol en 4 ml de metanol se le añaden 4 mg de paladio al 10% sobre carbón y se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 100 %). EM (m/e): 222,1 ([M+H]⁺, 100%).

10 Ejemplo A80

trifluoracetato del 5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

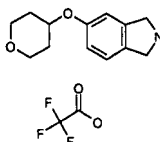
(a) 5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

15



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y tetrahidro-4H-piran-4-ol. Sólido blanco. EM (m/e): 264,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺, 100%).

20 (b) trifluoracetato del 5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol



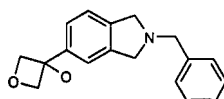
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-

isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluor-
acético. Aceite amarillo. EM (m/e): 220,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A81

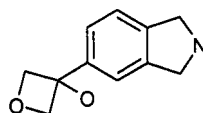
5- (3-fluor-oxetan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol

5 (a) 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-oxetan-3-
ol



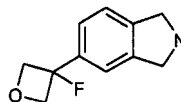
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A62(b) a partir de 2-bencil-5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol
10 (ejemplo A62(a)) y oxetan-3-ona (CAS: 6704-31-0). Sólido
marrón. EM (m/e): 282,4 ($[M+H]^+$, 100%).

(b) 3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-oxetan-3-ol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
15 A62(c) a partir de 3-(2-bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
oxetan-3-ol e hidrógeno. Sólido marrón. EM (m/e): 192,3
($[M+H]^+$, 100%).

(c) 5-(3-fluor-oxetan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol



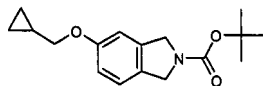
20 A 0,58 mmoles de 3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-
oxetan-3-ol en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de nitrometano se
les añaden a -60 °C 1,15 mmoles de trifluoruro de
dietilaminoazufre y se deja calentar la mezcla a 0 °C durante
30 min. Se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -60 °C y

se interrumpe la reacción por adición de 5 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se calienta la mezcla a t.a. y se diluye con THF y acetato de etilo, después se lava sucesivamente con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (rendimiento: 67 %). EM (m/e): 194,3 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A82

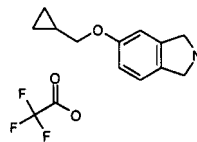
10 trifluoracetato del 5-ciclopropilmetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-ciclopropilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y ciclopropilmetanol. Sólido blanco mate. EM (m/e): 234,1 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) trifluoracetato del 5-ciclopropilmetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol

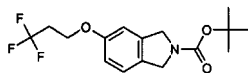


 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-ciclopropilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. EM (m/e): 190,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A83

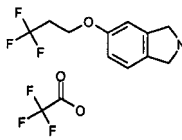
trifluoracetato del 5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

(a) 5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A38(b)) y 3,3,3-trifluoropropanol.
10 Sólido blanco mate. EM (m/e): 276,3 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) trifluoracetato del 5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

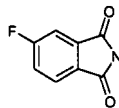


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoroacético. Aceite marrón. EM (m/e): 232,1 ($[M+H]^+$, 100%).
15

Ejemplo A84

trifluoracetato del 5-fluor-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol
20

(a) 5-fluor-isoindol-1,3-diona



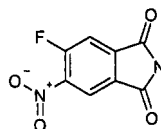
Se calienta a 200°C durante 2 h una mezcla de 144 mmoles de anhídrido 4-fluorftálico y 1,16 moles de formamida.

150
173

- 140 -

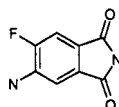
Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se recogen los cristales resultantes por filtración y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 100 %). EM (m/e): 164,4 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) 5-fluor-6-nitro-isoindol-1,3-diona



A 753 mmoles de ácido nítrico fumante se le añaden por goteo a 0 °C 150 ml de óleum del 20%. Después se le añaden en porciones 150,6 mmoles de 5-fluor-isoindol-1,3-diona y se deja calentar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, después se agita a temperatura ambiente durante 16 h más y finalmente se calienta a 50 °C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se filtra la mezcla resultante y se seca con vacío la torta del filtro, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 68 %). EM (m/e): 209,1 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) 5-amino-6-fluor-isoindol-1,3-diona

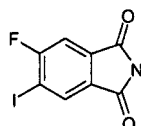


A una suspensión de 99,9 mmoles de 5-fluor-6-nitro-isoindol-1,3-diona en 400 ml de ácido clorhídrico concentrado se le añaden 350 mmoles de cloruro de estaño (II) dihidratado y se calienta la mezcla resultante a 60 °C durante 2 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y entonces se le añade con agitación hidróxido sódico

131
174

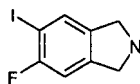
acuoso del 28% hasta que se forma una suspensión. Se recogen los cristales por filtración y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (rendimiento: 80 %). EM (m/e): 179,1 ($[M-H]^-$, 100%).

5 (d) 5-fluor-6-yodo-isoindol-1,3-diona



A 99,9 mmoles de yoduro de cobre (I) en acetonitrilo seco se le añaden 112 mmoles de nitrito de tert-butilo y se calienta la suspensión resultante a 65 °C. Entonces se le añaden en porciones 66,6 mmoles de 5-amino-6-fluor-isoindol-1,3-diona, se agita la mezcla reaccionante a 65 °C durante 2 h y entonces se deja enfriar a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre ácido clorhídrico acuoso 1 M frío y entonces se elimina el acetonitrilo con vacío. Se agita el residuo acuoso a 0 °C durante 20 min, se recoge por filtración el sólido resultante y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (rendimiento: 87 %). EM (m/e): 290,0 ($[M-H]^-$, 100%).

15 (e) 5-fluor-6-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol

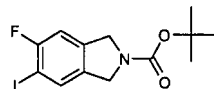


20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1 a partir de la 5-fluor-6-yodo-isoindol-1,3-diona y un complejo de borano-tetrahidrofurano. Aceite amarillo. EM (m/e): 264,0 ($[M+H]^+$, 100%).

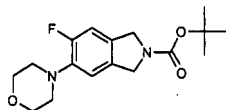
152
175

(f) 5-fluor-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(c) a partir de 5-fluor-6-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol y dicarbonato de di-tert-butilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 308,1 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

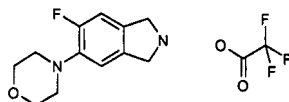
(g) 5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A3(d) a partir de 5-fluor-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y morfolina. Sólido amarillo. EM (m/e): 323,4 ($[M+H]^+$, 100%).

15 (h) trifluoracetato de 5-fluor-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol



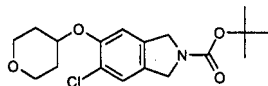
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir del 5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. EM (m/e): 223,4 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A85

trifluoracetato de 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

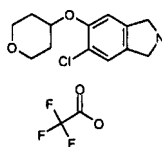
- 143 -

(a) 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-cloro-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo (ejemplo A3(c)) y tetrahidro-4H-piran-4-ol. Sólido blanco mate. EM (m/e): 300,1 ($[\{Cl^{37}\}M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 36%), 298,3 ($[\{Cl^{35}\}M+H-Me_2C=CH_2]^+$, 100%).

(b) trifluoracetato del 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

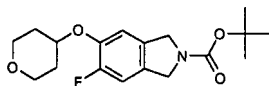


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2(c) a partir de 5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido trifluoracético. Aceite amarillo. 256,3 ($[\{Cl^{37}\}M+H]^+$, 50%), 254,3 ($[\{Cl^{35}\}M+H]^+$, 100%).

Ejemplo A86

trifluoracetato de 5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol, R05083128-001

(a) 5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo

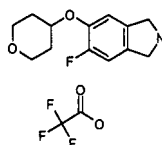


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de 5-fluor-6-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-car-

- 144 -

boxilato de tert-butilo (ejemplo A84(f)) y tetrahydro-4H-pi-
ran-4-ol. Sólido amarillo. EM (m/e): 282,3 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$,
100%).

(b) trifluoracetato del 5-fluor-6-(tetrahydro-piran-4-
5 iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol

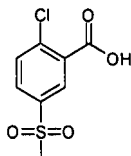


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A2(c) a partir de 5-fluor-6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-1,3-
dihidro-isoindol-2-carboxilato de tert-butilo y ácido
10 trifluoracético. Aceite amarillo. 238,1 ($[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo B1

ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

(a) ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico

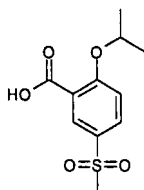


15 A 99 mmoles de ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico
(adquirido a Aldrich) en 400 ml de metanol se le añaden a 0
°C 296 mmoles de Oxone® y se mantiene la mezcla en agitación
a t.a. durante 3,5 h. Se separa el precipitado por filtración
y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se
20 extrae el residuo 3 veces con 400 ml de acetato de etilo, se
reúnen las fases orgánicas, se lavan con 300 ml de HCl 1 N y
con 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y se secan
con MgSO₄. Por concentración a presión reducida se obtiene el

- 145 -

compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

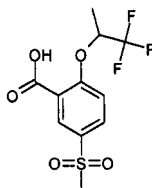
(b) ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico



5 En un tubo sellado se calienta a 120°C durante 16 h una mezcla de 2,13 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,64 mmoles de Cu(I)Br en 5 ml de trietilamina y 25 ml de isopropanol. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se recoge el residuo en 70 ml de HCl 1 N. Por
10 extracción con acetato de etilo, secado de las fracciones orgánicas reunidas y concentración se obtiene un residuo, que se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Por concentración de las fracciones que contienen producto se obtiene el compuesto
15 epigrafiado. EM (m/e): 257,0 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B2

ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico



20 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B1 (b) a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1(a)) y del rac-1,1,1-trifluor-propan-2-ol. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa, obtenién-

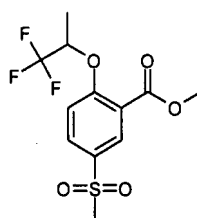
- 146 -

dose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM
(m/e): 311,3 ($[M-H]^-$, 100%).

Ejemplo B3

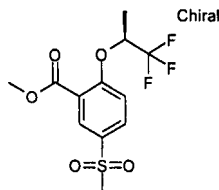
ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-
5 etoxi)-benzoico

(a) rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-benzoato de metilo



Se agita a 80°C durante 48 horas una mezcla de 21,7
10 mmoles de 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo (WO
2002074774), 32,5 mmoles de trifluor-metanosulfonato de
2,2,2-trifluor-1-metil-etilo [212556-43-9] y 43,4 mmoles de
carbonato potásico en 87 ml de DMF. Se enfría la mezcla a
temperatura ambiente, se concentra con vacío, se suspende de
15 nuevo en agua y se agita durante 1 hora. Por filtración se
obtiene el compuesto epigrafiado.

(b) 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-benzoato de metilo

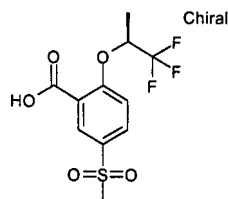


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado por separación del
rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoa-
to de metilo mediante HPLC quiral (Chiralcel OD, etanol al 15

- 147 -

% en heptano, caudal: 35 ml x min⁻¹, 220 nm, tiempo de retención: 86 min).

(c) ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico



5

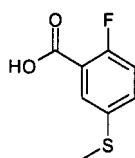
A 0,604 mmoles de 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo en 1,97 ml de etanol se les añaden 1,21 mmoles de una solución acuosa 2 N de NaOH y se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 0,5 horas.

10 Pasado este tiempo se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en agua y se acidifica por adición de HCl 2N, obteniéndose después de la filtración el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (88%). EM (m/e): 311,0 ([M-H]⁻, 100%).

15 Ejemplo B4

ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico

a) ácido 2-fluor-5-metilsulfanil-benzoico



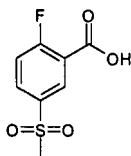
Se obtiene compuesto epigrafiado aplicando el procedimiento descrito en: Journal of Organometallic Chemistry 419(1-2), 1-8, 1991.

b) ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico

20

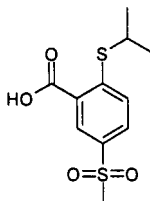
150
181

- 148 -



A 2,68 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfanil-
benzoico en 5 ml de metanol se le añaden a 0 °C 8,05 mmoles
de Oxone® y se mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante
5 72 h. Se separa el precipitado por filtración y se concentra
el líquido filtrado a presión reducida. Se trata el residuo
con agua y se extrae 3 veces con 400 ml de diclorometano. Se
reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico.
Por concentración a presión reducida se obtiene el compuesto
10 epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (rendimien-
to: 79%). EM (m/e): 217,2 (M-H⁺, 100%).

c) ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico



A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-
15 metanosulfonil-benzoico en 6 ml de N,N-dimetilacetamida se le
añaden 15,2 moles de carbonato de cesio y 10,1 mmoles de 2-
propanotiol y se agita la mezcla a 90 °C durante 3 h. Después
se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se
acidifica hasta pH = 1 por adición de ácido clorhídrico y
20 después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen
las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se
concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado
en forma de líquido ligeramente amarillo que se emplea en el

159
162

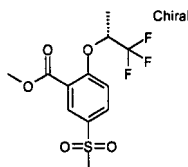
- 149 -

paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 99%). EM-EI (m/e): 274,1 (M^+ , 35%), 232,1 ($[M-C_3H_6]^+$, 30%, 214,1 ($[M-C_3H_6-H_2O]^+$, 100%).

Ejemplo B5

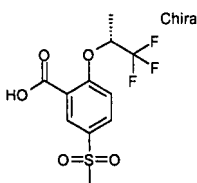
5 ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico

(a) 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado por separación del rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo (ejemplo B3(a)) mediante HPLC quiral (Chiralcel OD, etanol al 15 % en heptano, caudal: 35 ml x min⁻¹, 220 nm, tiempo de retención: 74 min.).

15 (b) ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico

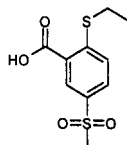


 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B3(c) a partir de 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo. EM (m/e): 311,0 ($[M-H]^-$, 100%).

Ejemplo B6

 ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico

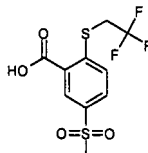
- 150 -



A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) en 6 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 13,8 moles de carbonato de cesio y 9,25 mmoles de etanotiol y se agita la mezcla a 90 °C durante 30 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se acidifica hasta pH = 1 por adición de ácido clorhídrico, después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 99%). EM (m/e): 259,0 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B7

ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico

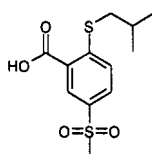


A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) en 6 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 13,8 moles de carbonato de cesio y 9,16 mmoles de 2,2,2-trifluor-etanotiol y se agita la mezcla a 90 °C durante 30 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se acidifica hasta pH = 1 por adición de ácido clorhídrico, después se extrae tres veces

con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón rojizo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación
5 (rendimiento: 99%). EM (m/e): 312,9 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B8

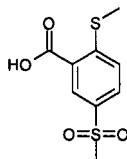
ácido 2-isobutilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico



A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-
10 metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) en 6 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 13,8 moles de carbonato de cesio y 9,97 mmoles de 2-metil-1-propanotiol y se agita la mezcla a 90 °C durante 30 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se acidifica hasta pH = 1 por
15 adición de ácido clorhídrico, luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 99%).
20 EM (m/e): 287,0 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B9

ácido 5-metanosulfonil-2-metilsulfanil-benzoico



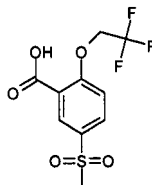
162
188

- 152 -

A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) en 6 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 13,8 moles de carbonato de cesio y 10,0 mmoles de metanotiolato sódico y se agita la mezcla a 90
5 °C durante 30 min. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se acidifica hasta pH = 1 por adición de ácido clorhídrico, a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el
10 compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 99%). EM (m/e): 244,9 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B10

ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico
15 co

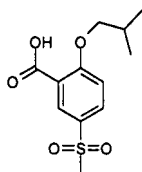


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B1 (b) a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1(a)) y 2,2,2-trifluor-etanol. Se purifica el
20 material en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 297,0 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B11

ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico

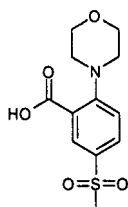
- 153 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B1 (b) a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1(a)) e isobutanol. Se purifica el material en
5 bruto por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 271,1 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B12

ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico



10

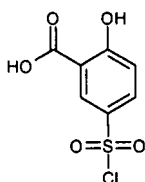
Se calienta a 110°C durante 15 h una mezcla de 4,26 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1(a)) en 8 ml de morfolina. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles se acidifica el residuo por
15 adición de HCl 1 N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con HCl 1 N y solución acuosa saturada de salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo
20 de color ligeramente amarillo (58%). EM (m/e): 284,1 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B13

ácido 2-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico

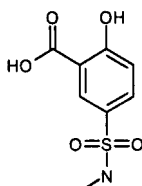
164
188

(a) ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico



A 3,26 moles del ácido clorosulfónico se les añaden en
pequeñas porciones a 0 °C 652 mmoles de ácido salicílico y se
5 mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante 1 h, después a
50 °C durante 1 h y finalmente a 70 °C durante 1 h. A
continuación se añade la mezcla por goteo sobre 1000 ml de
agua-hielo con agitación y se continúa la agitación durante
30 min más. Se recogen por filtración los cristales blancos
10 resultantes, se lavan tres veces con agua y a continuación se
secan con vacío a 45 °C durante 16 h, obteniéndose el com-
puesto epigrafiado. EM (m/e): 236,8 ([{Cl³⁷}M-H]⁻, 33%), 235,0
([{Cl³⁷}M-H]⁻, 100%).

(b) ácido 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoico



15

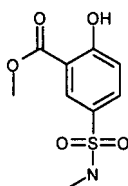
A 63 mmoles del ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-
benzoico en 120 ml de diclorometano se les añaden por goteo a
0°C 317 mmoles de metilamina (solución 8 M en etanol) y se
mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante 1 h. Luego se
20 concentra la mezcla con vacío. Se suspende de nuevo el
residuo en una solución acuosa 1 M de NaOH y se extrae dos
veces con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso 5

165
187

- 155 -

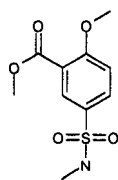
M, se satura con NaCl y se extrae 3 veces con THF. Se reúnen los extractos THF, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de NaCl y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 249,0
5 (M+NH₄⁺, 100%), 231,9 (M+H⁺, 63%).

(c) 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo



A 77 mmoles del ácido 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoico en 300 ml de THF se les añaden 85 mmoles de CDI y se
10 calienta la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después se le añaden
770 mmoles de metanol y se calienta la mezcla a 70 °C durante
16 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel
de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano/diclorometano
15 45:45:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e):
244,1 ([M-H]⁻, 100%).

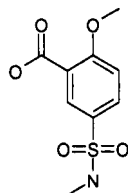
d) 2-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo



A una mezcla de 2,04 mmoles de 2-hidroxi-5-
20 metilsulfamoil-benzoato de metilo, 2,2 mmoles de metanol y
2,34 mmoles de trifenilfosfina en 10 ml de THF se le añaden
2,24 mmoles de azodicarboxilato de di-tert-butilo y se agita

la mezcla a t.a. durante 2 h. Después se concentra la mezcla con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

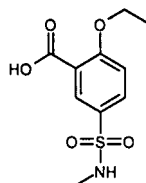
5 e) ácido 2-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B3(c) a partir del 2-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo. EM (m/e): 244,1 ($[M-H]^-$, 100%).

10 Ejemplo B14

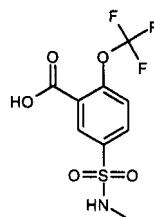
ácido 2-etoxi-5-metilsulfamoil-benzoico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B13(d-e) a partir del 2-hidroxí-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo y etanol. EM (m/e): 257,9 ($[M-H]^-$, 100%).

Ejemplo B15

ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluormetoxi-benzoico



(a) ácido 5-clorosulfonil-2-trifluormetoxi-benzoico

- 157 -

Se añade a 0°C una solución del ácido 2-trifluormetoxi-benzoico [1979-29-9] (1,0 g) en pequeñas porciones al ácido clorosulfónico (3,2 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 horas, se deja
5 en reposo a temperatura ambiente durante una noche y se calienta a 75°C durante 3 horas más. Después de este tiempo se vierte la mezcla reaccionante lentamente sobre hielo, se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,2
10 g). EM (m/e): 303,3 (M-H, 100%).

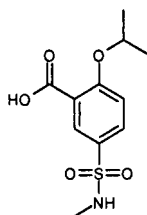
(b) ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluormetoxi-benzoico

A una solución del ácido 5-clorosulfonil-2-trifluormetoxi-benzoico (0,15 g) en diclorometano (1,5 ml) se le añade una solución de metilamina en metanol (8M, 0,31 ml) y
15 se agita la mezcla reaccionante durante 2 minutos después de que la precipitación haya sido completa. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve el residuo en NaOH 1N (2 ml) y se extrae con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con una solución 3 N de ácido clorhídrico (2
20 ml) y se extrae la solución con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,12 g). EM (m/e): 298,0 (M-H, 100%).

25 Ejemplo B16

ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico

- 158 -

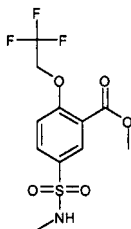


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B13(d-e) a partir del 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo y 2-propanol. EM (m/e): 272,2 ($[M-H]^-$, 100%).

5 Ejemplo B17

ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico

(a) 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoato de metilo

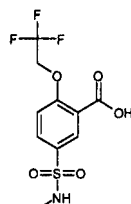


10

A una mezcla de 3,3 mmoles de 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo (ejemplo B13c)) y 3,3 mmoles de carbonato potásico en 50 ml de acetona se le añaden por goteo 4,9 mmoles de trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluor-etilo y se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h. Después se concentra la mezcla con vacío. Se suspende el residuo en diclorometano y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano = 3:7), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 328,0 ($M+H^+$, 100%).

(b) ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico

- 159 -

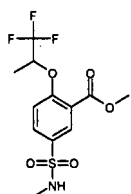


A 2,3 mmoles de 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-
etoxi)-benzoato de metilo en 10 ml de THF se les añaden 20
mmoles de una solución acuosa 2 M de NaOH y se calienta la
5 mezcla a 50 °C durante 2 h. Después se enfría la mezcla a
t.a. y se extrae dos veces con éter. Se acidifica la fase
acuosa con ácido cítrico acuoso del 10% y se extrae 3 veces
con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se
secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío y posterior
10 trituración en éter se obtiene el compuesto epigrafiado. EM
(m/e): 312,0 ([M-H]⁻, 100%).

Ejemplo B18

ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-benzoico

15 (a) rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-benzoato de metilo

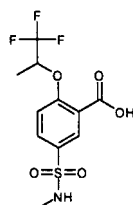


A 4,1 mmoles de 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de
metilo y 4,1 mmoles de carbonato potásico en 5 ml de DMF se
20 les añaden por goteo 6,1 mmoles de trifluor-metanosulfonato
de 2,2,2-trifluor-1-metil-etilo y se calienta la mezcla a 90
°C durante 16 h. A continuación se enfría la mezcla a t.a.,

- 160 -

se vierte sobre agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío y posterior cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 359,2 (M+NH₄⁺, 80%), 342,0 (M+H⁺, 100%).

(b) ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico

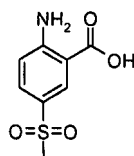


10 A 1,6 mmoles de rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo en 10 ml de THF se les añaden 20 mmoles de NaOH acuoso 2 M y se calienta la mezcla a 50 °C durante 2 h. Después se enfría la mezcla a t.a. y se extrae dos veces con éter. Se acidifica la fase acuosa con
15 ácido cítrico acuoso del 10% y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío y posterior trituración en éter y hexano se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 326,2 ([M-H]⁻, 100%).

20 Ejemplo B19

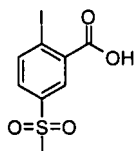
ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico

(a) ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico



Se trata a 125-130°C con agitación durante 18 horas una mezcla de 4,26 mmoles del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo Bla)), paso 1), 0,39 mmoles de cobre en polvo y 10 ml de hidróxido amónico del 25%. Se
5 enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido con metanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se acidifica el residuo con HCl 1N hasta pH = 2. Se lava el sólido así obtenido con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto
10 epigrafiado. EM (m/e): 214,1 (M-H, 100%).

(b) ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico

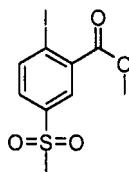


A una suspensión de 3,0 mmoles del ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido
15 sulfúrico y 1,7 ml de agua se le añade por goteo una solución de 3,92 mmoles de nitrito sódico en 1,7 ml de agua, a un velocidad tal que la temperatura no supere los 3°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añade por goteo a 0°C una solución de 3,0 mmoles de KI en 1,7 ml de agua. Se deja
20 calentar la suspensión marrón a t.a. y se agita durante 30 minutos. Se destruye el exceso de yodo por adición de unas pocas gotas de una solución de hidrogenosulfito sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM
25 (m/e): 325,0 (M-H, 100%).

(c) 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo

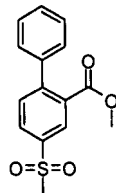
172
1a5

- 162 -



A 30,7 mmoles del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico en 250 ml de THF se les añaden 33,7 mmoles de CDI y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 h. Después se añade el etanol (12,4 ml) y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 h más. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/diclorometano 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (86%) en forma de sólido cristalino blanco.

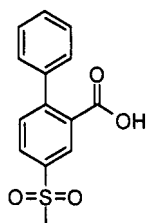
(d) 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxilato de metilo



Se calienta a 90°C durante 16 horas una mezcla de 3,53 mmoles de 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo, 3,88 mmoles de feniltrí-n-butil-estaño, 0,25 mmoles de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,35 mmoles de trifenilarsina y 1,62 mmoles de yoduro de cobre en N,N-dimetilformamida (30 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (gradiente de acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (99%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (m/e): 291,0 (MH⁺, 100%).

(e) ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico

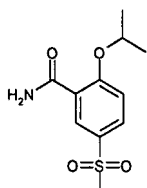
- 163 -



A 3,44 mmoles de 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxilato de metilo en 5 ml de THF se les añaden 37,9 mmoles de una solución acuosa 5 M de NaOH y se calienta la mezcla a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfría la mezcla a t.a., se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico conc. y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (95%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (m/e): 275,1 (M-H, 100%).

Ejemplo B20

2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzamida



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A17(a) a partir del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1) e hidróxido amónico. EM (m/e): 258,1 ([M+H⁺, 100%).

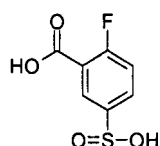
Ejemplo B21

ácido rac-5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metiletoksi)-benzoico

(a) ácido 2-fluor-5-sulfino-benzoico

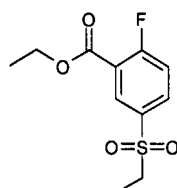
174
197

- 164 -



Se añaden en porciones 264 mmoles del ácido 5-clorosulfonyl-2-fluor-benzoico (CAS: 37098-75-2) a una solución de 1,98 moles de sulfito sódico en 1 l de agua. Se
5 mantiene la mezcla reaccionante en condiciones básicas por adición de una cantidad apropiada de NaOH del 20% y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Pasado este tiempo se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo y se acidifica mediante la adición de una solución de H₂SO₄ al 20
10 % hasta alcanzar un pH de 2. Se evapora el agua y se añaden 600 ml de metanol. Se agita la mezcla durante una noche y se filtra. Se concentra el líquido filtrado y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (72%). EM (m/e): 203,0 ([M-H, 100%]).

15 (b) 5-etanosulfonyl-2-fluor-benzoato de etilo



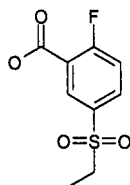
A 24 mmoles del ácido 2-fluor-5-sulfinobenzoico en 200 ml de DMF se les añaden 73 mmoles de carbonato potásico y 86 mmoles de yoduro de etilo. A continuación se agita la mezcla
20 reaccionante a temperatura ambiente durante 50 horas. Pasado este tiempo se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en 100 ml de agua. Se extrae la fase acuosa 2x50 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se elimina el

145
198

- 165 -

disolvente con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (gradiente de acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (51%) en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 261,1 ([M+H]⁺, 100%).

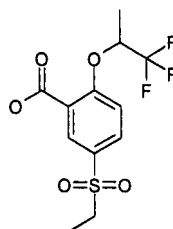
5 (c) ácido 5-etanosulfonil-2-fluor-benzoico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B3(c) a partir de 5-etanosulfonil-2-fluor-benzoato de etilo empleando hidróxido de litio en lugar de hidróxido sódico.

10 Sólido blanco. EM (m/e): 232,1 (M⁺, 100%).

(d) ácido rac-5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico

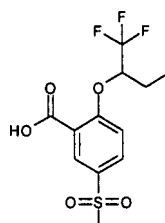


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B4(c) a partir del ácido 5-etanosulfonil-2-fluor-benzoico y rac-1,1,1-trifluor-propan-2-ol (comercial). Sólido blanco. EM (m/e): 325,1 ([M-H], 100%).

Ejemplo B22

ácido rac-5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-
20 benzoico

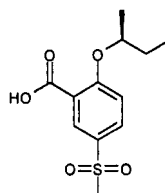
- 166 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B4(c) a partir del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) y rac-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (CAS: 431-36-7). Sólido blanco. EM (m/e): 325,0 ([M-H], 100%).

Ejemplo B23

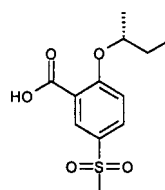
ácido 2-((S)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-benzoico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B4(c) a partir del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) y S-(+)-2-butanol. Sólido blanco. EM (m/e): 271,1 ([M-H], 100%).

Ejemplo B24

ácido 2-((R)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-benzoico



15

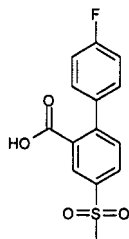
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B4(c) a partir del ácido 2-fluor-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4(b)) y R-(-)-2-butanol. Sólido blanco. EM (m/e): 271,1 ([M-H], 100%).

147
700

- 167 -

Ejemplo B25

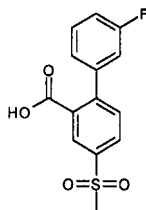
ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas una
5 mezcla de 6,1 mmoles del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-
benzoico (ejemplo B19(b)), 12,2 mmoles del ácido 4-
fluorbencenoborónico, 18,4 mmoles de carbonato sódico y 0,3
mmoles de acetato de paladio (II) en 30 ml de agua. Se filtra
la mezcla y se acidifica el líquido filtrado con HCl del 37%.
10 Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos.
Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose
el compuesto epigrafiado (92%). Sólido amarillo. EM (m/e):
293,2 ([M-H], 100%).

Ejemplo B26

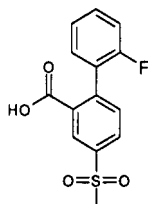
15 ácido 3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
B25 a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico
(ejemplo B19(b)) y del ácido 3-fluorbencenoborónico. Sólido
20 amarillo. EM (m/e): 293,2 ([M-H], 100%).

Ejemplo B27

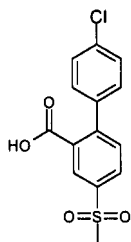
ácido 2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 5 B25 a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B19(b)) y del ácido 2-fluorbencenoborónico. Sólido ligeramente marrón.

Ejemplo B28

ácido 4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico



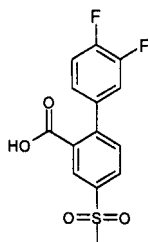
10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B25 a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B19(b)) y del ácido 4-cloro-bencenoborónico. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 309,1 ([M-H], 100%).

15

Ejemplo B29

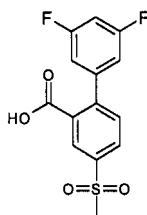
ácido 3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B25 a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B19(b)) y del ácido 3,4-difluor-bencenoborónico. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 311,1 ([M-H], 100%).

5 Ejemplo B30

ácido 3',5'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxi-
lico

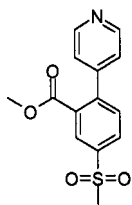


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B25 a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B19(b)) y del ácido 3,5-difluor-bencenoborónico. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 311,1 ([M-H], 100%).

Ejemplo B31

ácido 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzoico

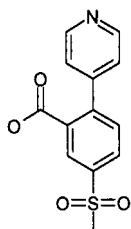
15 a) 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzoato de metilo



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B19(d) a partir de 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo (ejemplo B19(c)) y 4-tributylestannano-piridina (comercial). Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 291,9([M+H]⁺, 100%).

(b) ácido 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzoico

- 170 -

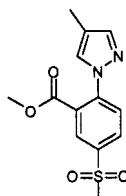


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B3(c) a partir del 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzoato de metilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 276,1 ([M-5 H], 100%).

Ejemplo B32

ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico

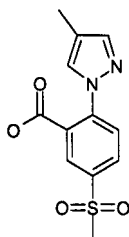
a) 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoato de metilo



En un tubo de vidrio se introducen sucesivamente 0,29 mmoles de 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo (ejemplo B19(c)), 0,35 mmoles de 4-metilpirazol, 0,59 mmoles de carbonato potásico, 0,06 mmoles de CuI y una solución de 0,12 mmoles de trans-1,2-diaminociclohexano en 0,4 ml de dioxano (desgasificado). Se lleva el tubo con argón y se sella con un tapón. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden diclorometano y agua. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se

purifica el compuesto en bruto a través de un cartucho de 10 g de Flashpack, eluyente: heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (57%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 295,0 ([M+H]⁺, 100%).

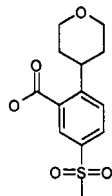
5 (b) ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B3(c) a partir de 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoato de metilo. Sólido blanco. EM (m/e): 279,1 ([M-H], 100%).

Ejemplo B33

ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-benzoico



15

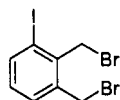
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo B49(b) a partir del ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 847547-05-1). Aceite incoloro. EM (m/e): 283,2 ([M-H], 100%).

20

Ejemplo C1

(4-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metilo etoxi)-fenil]-metanona

(a) 1,2-bis-bromometil-3-yodo-benceno

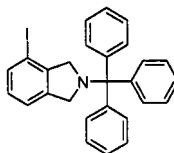


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2

(a) a partir de 1-yodo-2,3-dimetil-benceno (comercial) y NBS.

5 Aceite marrón.

(b) 4-yodo-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2

(b) a partir de 1,2-bis-bromometil-3-yodo-benceno y
10 trifenilmetilamina. Sólido blanco.

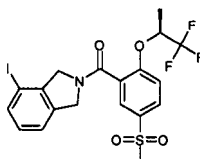
(c) 4-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A2

(c) a partir de 4-yodo-2-tritil-2,3-dihidro-1H-isoindol y
15 ácido trifluoracético. Sólido ligeramente amarillo.

(d) (4-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
nil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metilo etoxi)-fenil]-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1

20 a partir de 4-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol y ácido 5-metano-

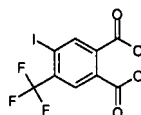
- 173 -

sulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3). Sólido blanco mate. EM (m/e): 540,0 (MH^+ , 100%).

Ejemplo C2

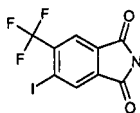
(5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

(a) ácido 4-yodo-5-trifluormetil-ftálico



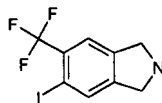
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 10 A15 (a) a partir de 1-yodo-4,5-dimetil-2-trifluormetil-benceno (CAS: 165323-73-9) y óxido de cromo (VI). Sólido gris. EM (m/e): 359,0 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) 5-yodo-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 15 A15 (b) a partir de ácido 4-yodo-5-trifluormetil-ftálico y urea. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 339,9 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) 5-yodo-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol



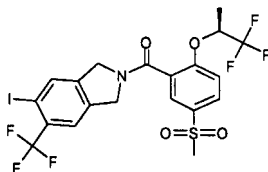
20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A1 a partir de 5-yodo-6-trifluormetil-isoindol-1,3-diona y un

- 174 -

complejo de borano-tetrahidrofurano. Sólido marrón. EM (m/e):
313,9 ([M+H⁺, 100%).

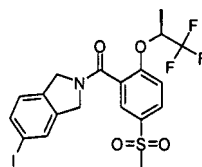
(d) (5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
5 nil]-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1
a partir del 5-yodo-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol y
del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-
10 etoxi)-benzoico (ejemplo B3). Espuma amarilla. EM (m/e):
607,0 (M⁺, 100%).

Ejemplo C3

(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-
((S)-2,2,2-trifluor-1-metilo etoxi)-fenil]-metanona



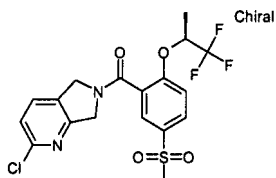
15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1
a partir del 5-yodo-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A38(a))
y del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-benzoico (ejemplo B3). Sólido blanco mate. EM (m/e):
20 539,1 (M⁺, 100%).

185
708

Ejemplo C4

(2-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, RO4988168-000

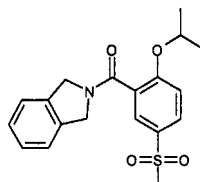


5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (ejemplo A8(b)) y del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3). Espuma amarilla. EM (m/e): 451,0 ($\{Cl^{37}\}[M+H]^+$, 41%), 449,2 ($\{Cl^{35}\}[M+H]^+$, 100%).

Ejemplo 1

Obtención de la (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



15

Se agita a t.a. durante 2 h una mezcla de 0,387 mmoles del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1), 0,464 mmoles de 2,3-dihidro-1H-isoindol (comercial), 0,426 mmoles de TBTU y 1,935 mmoles de DIPEA en 1,4 ml de DMF. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se recoge el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secan con sulfato

20

186
789

magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento: 88 %). EM (m/e): 5 360,2 [M+H]⁺, 100%).

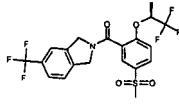
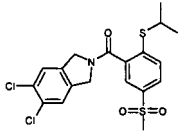
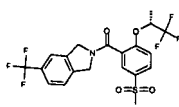
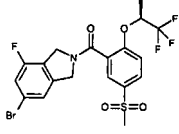
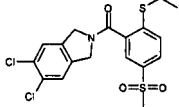
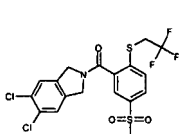
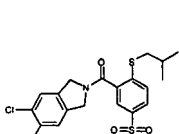
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 2 a 91 de la tabla siguiente a partir de los derivados ácidos y los derivados aminas siguientes:

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
2		(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 394,1	5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-76-7) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	393,9
3		(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 440,2 (Br ⁸¹), 438,3 (Br ⁷⁹)	5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-84-7) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	438,3
4		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 405,4	5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 46053-72-9) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	404,4
5		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 432,2 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 430,3 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 428,3 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	428,3
6		(5-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 375,5	2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina (CAS: 45766-35-6) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	374,5

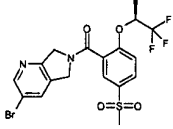
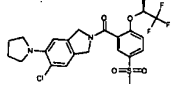
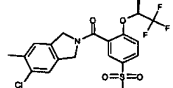
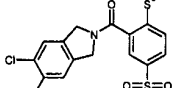
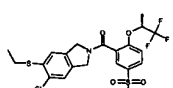
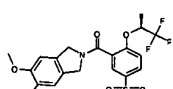
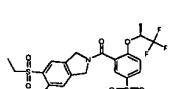
187
710

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
7		(5-amino-6-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 411,1 (Cl ³⁷), 409,1 (Cl ³⁵)	6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina (ejemplo A1) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	408,9
8		rac-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 448,3	5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-76-7) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	447,9
9		rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 486,2 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 484,3 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 482,3 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	482,3
10		rac-(5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 494,2 (Br ⁸¹), 492,1 (Br ⁷⁹)	5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-84-7) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	492,3
11		rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 458,1 (M ⁺)	5-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 46053-72-9) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	458,4
12		rac-(5-amino-6-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 464,1 (Cl ³⁷ , M ⁺), 462,1 (Cl ³⁵ , M ⁺)	6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina (ejemplo A1) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	462,9
13		rac-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 414,3	2,3-dihidro-1H-isoindol (comercial) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B2)	413,4
14		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 428,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	427,4

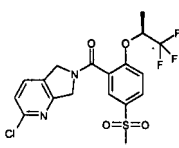
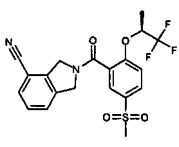
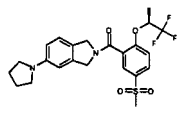
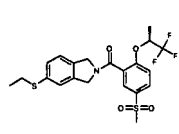
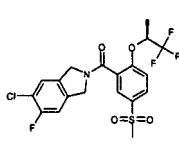
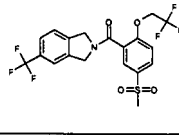
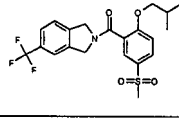
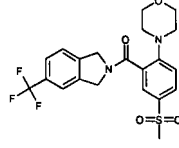
188
21

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
15		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-2-(S)-2,2,2-trifluor-1-metil-indol-2-il)-metanona 482,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	481,4
16		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 447,9 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 445,9 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 444,0 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4)	444,4
17		[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-2-(R)-2,2,2-trifluor-1-metil-indol-2-il)-metanona 482,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	481,4
18		(6-bromo-4-fluor-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 510,2	6-bromo-4-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 689214-92-4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	510,3
19		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 434,0 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 432,0 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 430,0 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B6)	430,4
20		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-fenil]-metanona 487,9 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 485,9 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 483,9 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	484,3
21		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 462,0 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 460,0 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 458,1 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 2-isobutilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B8)	458,4

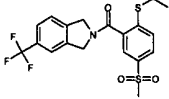
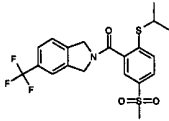
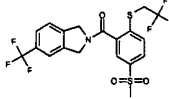
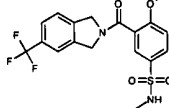
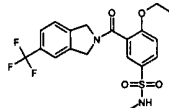
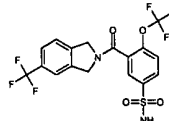
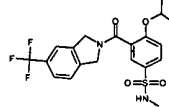
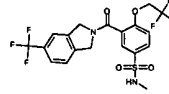
189
712

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
22		(3-bromo-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]-piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 493,0	3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina (ejemplo A2) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	493,3
23		(5-cloro-6-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 519,3 (Cl ³⁷), 517,2 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-clorhidrato (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	517,0
24		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 464,0 (Cl ³⁷), 462,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	461,9
25		(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-metilsulfanil-fenil]-metanona 419,9 (Cl ³⁷ , Cl ³⁷), 418,0 (Cl ³⁷ , Cl ³⁵), 416,0 (Cl ³⁵ , Cl ³⁵)	5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 15997-90-7) y ácido 5-metanosulfonil-2-metilsulfanil-benzoico (ejemplo B9)	416,3
26		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 510,0 (Cl ³⁷), 508,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	508,0
27		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 480,0 (Cl ³⁷), 477,9 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	477,9
28		(5-cloro-6-etanosulfonil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 542,0 (Cl ³⁷), 540,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A7) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	540,0

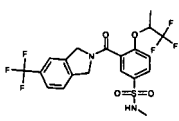
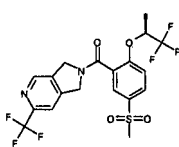
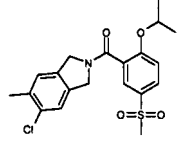
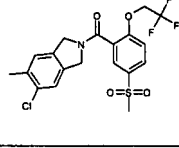
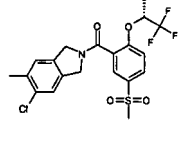
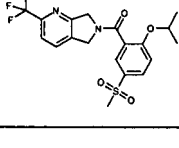
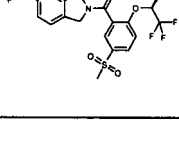
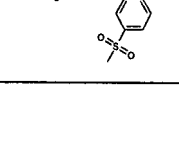
213

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
29		(2-cloro-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]-piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 448,9	2-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina (ejemplo A8) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	448,9
30		2-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo 439,4	2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carbonitrilo (ejemplo A9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	438,4
31		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 483,1	5-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A10) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	482,5
32		(5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 474,1	5-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A11) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	473,5
33		(5-cloro-6-fluor-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 466,1	5-cloro-6-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A12) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	465,9
34		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 468,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	467,4
35		(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 442,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	441,5
36		(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 455,3	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	454,5

199
214

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
37		(2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 430,1	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B6)	429,5
38		(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 444,4	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4)	443,5
39		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)-fenil]-(5-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 484,5	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	483,5
40		4-metoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 415,1	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo B13)	414,4
41		4-etoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 429,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-etoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo B14)	428,4
42		N-metil-4-trifluorometoxi-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 469,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluormetoxi-benzoico (ejemplo B15)	468,4
43		4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 443,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo B16)	442,5
44		N-metil-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 483,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B17)	482,4

192
215

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
45		rac-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida 497,0	5-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 342638-03-3) y ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B18)	496,4
46		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona 483,0	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	482,4
47		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 410,1 (Cl ³⁷), 408,3 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	407,9
48		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-metanona 449,9 (Cl ³⁷), 447,9 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	447,9
49		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 463,9 (Cl ³⁷), 462,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	461,9
50		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona 429,5	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina (ejemplo A14) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	428,4
51		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona 483,4	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina (ejemplo A14) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	482,4
52		(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona 456,4	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina (ejemplo A14) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	455,5

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
53		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 425,8 (Cl ³⁷), 424,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B4)	424,0
54		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-fenil]-metanona 465,9 (Cl ³⁷), 463,9 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	463,9
55		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-etilsulfanil-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 411,9 (Cl ³⁷), 410,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B6)	410,0
56		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 424,2 (Cl ³⁷), 422,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B11)	421,9
57		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 456,3 (Cl ³⁷), 454,2 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	454,0
58		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-metanona 496,3 (Cl ³⁷), 494,2 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	494,0
59		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 510,3 (Cl ³⁷), 508,2 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	508,0

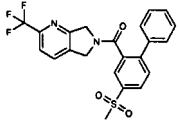
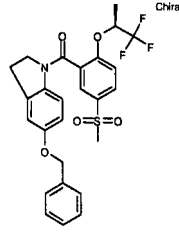
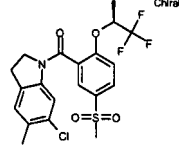
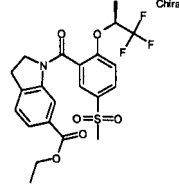
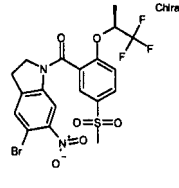
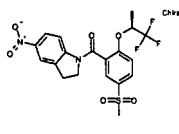
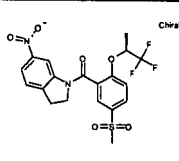
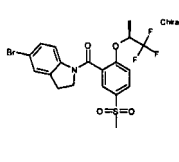
184
277

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
60		(5-amino-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 497,1	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina (ejemplo A15) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	496,4
61		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-bispiridin-6-il]-metanona 483,5	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-bispiridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	482,4
62		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 472,1 (Cl ³⁷), 470,3 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4)	470,1
63		(4-fluor-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 517,1 (M+NH ₄ ⁺)	4-fluor-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A17) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	499,4
64		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-fenil]-metanona 512,1 (Cl ³⁷), 510,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	510,0
65		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 458,2 (Cl ³⁷), 456,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B6)	456,0
66		(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 470,3 (Cl ³⁷), 468,2 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	468,0

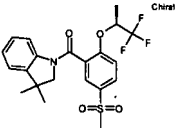
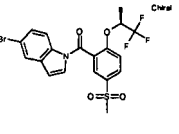
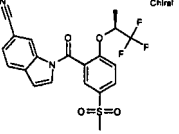
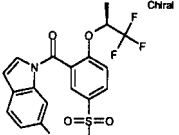
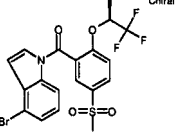
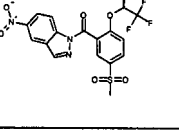
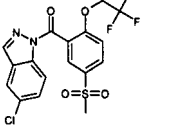
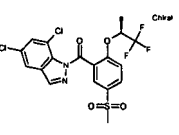
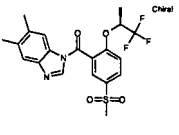
195
218

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
67		(5-cloro-6-etilsulfonyl-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona 483,2 (Cl ³⁷), 481,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-etilsulfanil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	481,0
68		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 426,1 (Cl ³⁷), 424,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	423,9
69		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-metanona 466,1 (Cl ³⁷), 464,0 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	463,9
70		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona 453,2 (Cl ³⁷), 451,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	450,9
71		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfonyl-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 442,0 (Cl ³⁷), 440,1 (Cl ³⁵)	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 2-isopropilsulfonyl-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B4)	440,0
72		(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona 429,2	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	428,4
73		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 444,0	5-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-88-1) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	443,4
74		(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona 390,0	5-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (CAS: 127168-88-1) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	389,5

196
2/4

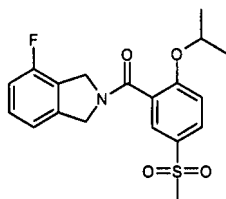
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
75		(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona 447,0	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina (ejemplo A14) y ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	446,5
76		(5-benciloxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 520,3	5-benciloxi-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 92818-36-5) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	519,5
77		(6-cloro-5-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 462,2	6-cloro-5-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 162100-44-9) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	461,9
78		1-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de etilo 486,4	2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxilato de etilo (CAS: 350683-40-8) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	485,5
79		(5-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 537,5	5-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 72159-65-0) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	537,3
80		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona 459,4	5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 32692-19-6) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	458,4
81		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[6-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona 459,4	6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 19727-83-4) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	458,4
82		(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 492,2	5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 22190-33-6) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	492,3

147
270

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H ⁺]	Materiales de partida	PM
83		(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 442,1	3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 1914-02-9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	441,5
84		(5-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 492,1	5-bromoindol (comercial) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	490,3
85		1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo 454,4 (M+NH ₄ ⁺)	1H-Indol-6-carbonitrilo (CAS: 15861-36-6) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	436,4
86		(6-cloro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 446,1	6-cloro-1H-indol (comercial) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	445,9
87		(4-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 490,1	4-bromo-1H-indol (comercial) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	490,3
88		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-nitro-indazol-1-il]-metanona 475,2 (M+NH ₄ ⁺)	5-nitro-1H-indazol (CAS:161287-82-7) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	457,4
89		(5-cloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 447,1	5-cloro-1H-indazol (CAS:698-26-0) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	446,8
90		(5,7-dicloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 481,2	5,7-dicloro-1H-indazol (CAS: 50477-27-5) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	481,3
91		(5,6-dimetil-benzimidazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 441,4	5,6-dimetil-1H-benzimidazol (CAS: 117140-27-9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	440,4

Ejemplo 92

Obtención de la (4-fluor-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



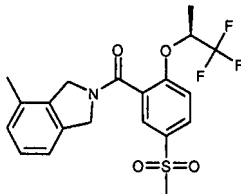
5 A una suspensión a t.a. de 0,61 mmoles de hidruro
sódico (al 50% en aceite mineral) en 0,5 ml de DMF seca se le
añade por goteo una solución de 0,29 mmoles de 2-isopropoxi-
5-metanosulfonil-benzamida (ejemplo B20) en 1 ml de DMF seca.
Después de 15 minutos a t.a. y 15 minutos a 50 °C, se enfría
10 la mezcla reaccionante a 0 °C y se trata una solución de 0,29
mmoles de 1,2-bis-bromometil-3-fluor-benceno (CAS: 62590-16-
3) en 1 ml de DMF seca. Se deja calentar la mezcla reaccio-
nante a t.a. y se agita durante 15 minutos, después se enfría
a 0°C, se interrumpe la reacción con agua y se extrae con
15 acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concen-
tran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía
(SiO₂, heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 27 %). EM
20 (m/e): 378,3 [M+H⁺], 100%).

De modo similar al descrito en el ejemplo 92 se
obtienen los compuestos de 93 a 96 de la tabla siguiente a
partir de la 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzamida (ejemplo
B20) y de los correspondientes derivados de 1,2-bis-bromo-
25 metil-arilo.

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado (MH ⁺)	Materiales de partida	PM
93		(4-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 440,2	1-bromo-2,3-bis-bromometil-benceno (CAS: 127168-82-5) y 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzamida (ejemplo B20)	438,3
94		(6-bromo-4-fluor-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 458,3	5-bromo-1,2-bis-bromometil-3-fluor-benceno (CAS: 194805-17-9) y 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzamida (ejemplo B20)	456,3
95		2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo 385,1	3,4-bis-bromometil-benzonitrilo (CAS: 66126-17-8) y 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzamida (ejemplo B20)	384,5
96		(5,6-dimetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona 420,3	1,2-bis-bromometil-4,5-dimetoxi-benceno (CAS: 26726-81-8) y 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzamida (ejemplo B20)	419,5

Ejemplo 97

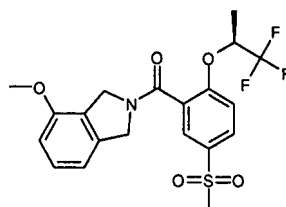
[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(4-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A4(a) a partir de la (4-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1). Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 428,3 [M+H]⁺, 100%).

10 Ejemplo 98

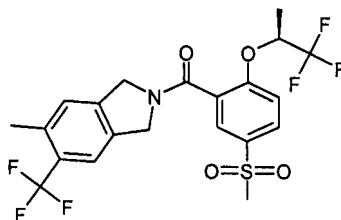
[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(4-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de la (4-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1). Sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 444,4 [M+H⁺], 100%).

Ejemplo 99

[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

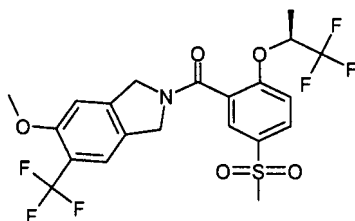


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A4(a) a partir de la (5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C2). Sólido blanco. EM (m/e): 496,0 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 100

[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

301
274

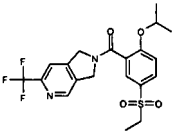
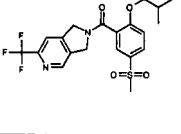
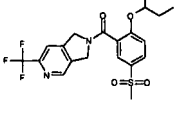
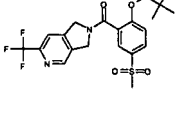
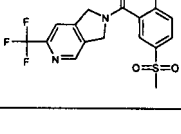
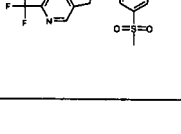
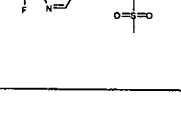
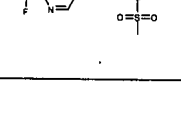


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A6(a) a partir de la (5-yodo-6-trifluormetil-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-5 etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C2). Sólido blanco. EM (m/e): 512,0 [M+H]⁺, 100%).

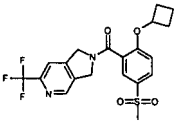
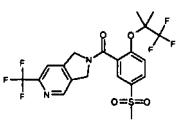
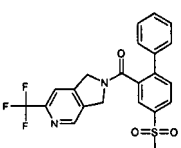
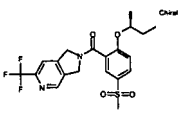
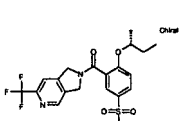
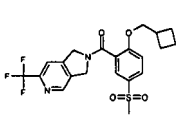
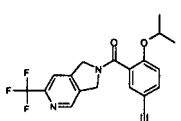
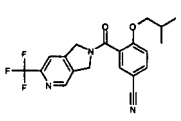
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 101 a 312 de la tabla siguiente a partir de los derivados ácidos y derivados aminas:

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
101		(2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	2,3-dihidro-1H-indol (comercial) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	359,4	359,1
102		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	428,4	429,2
103		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	5-trifluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A18) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	497,4	498,0
104		rac-[5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido rac-5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B21)	496,4	496,9

202
7-5

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
105		(5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxibenzoico (CAS: 845617-27-8)	442,4	443,0
106		(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonilbenzoico (ejemplo B11)	442,5	442,1
107		rac-[5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)benzoico (ejemplo B22)	496,4	496,1
108		[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonilbenzoico (CAS: 845616-85-5)	456,5	456,2
109		(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-ilbenzoico (ejemplo B12)	455,5	456,3
110		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)benzoico (ejemplo B10)	468,4	468,0
111		(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonilbenzoico (CAS: 845616-03-7)	440,4	441,1
112		(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonilbenzoico (CAS: 845616-05-9)	454,5	454,1

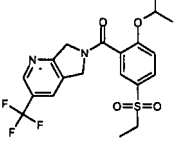
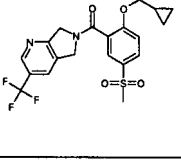
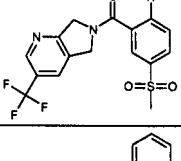
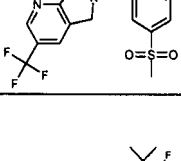
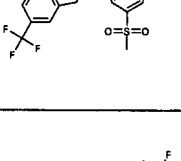
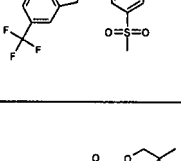
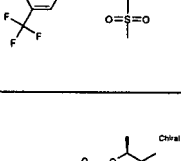
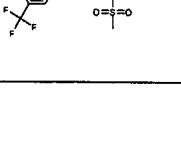
203
276

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
113		(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-ciclobutoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (CAS: 845616-86-6)	440,4	440,1
114		[5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (CAS: 845618-01-1)	496,4	496,1
115		(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	446,4	464,0 (M+NH ₄ ⁺)
116		[2-((S)-sec-butoxi)-5-metanosulfonyl-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-((S)-sec-butoxi)-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B23)	442,5	442,2
117		[2-((R)-sec-butoxi)-5-metanosulfonyl-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-((R)-sec-butoxi)-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B24)	442,5	442,1
118		(2-ciclobutil-metoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2-ciclobutil-metoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (CAS: 845616-33-3)	454,5	471,9 (M+NH ₄ ⁺)
119		4-isopropoxi-3-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridina-2-carbonil)-benzonitrilo	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-ciano-2-isopropoxi-benzoico (CAS: 845616-14-0)	375,3	375,3
120		4-isobutoxi-3-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridina-2-carbonil)-benzonitrilo	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-ciano-2-isobutoxi-benzoico (CAS: 845616-16-2)	389,4	390,0

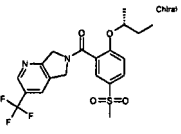
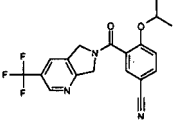
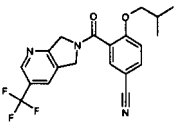
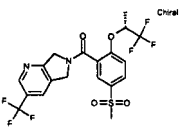
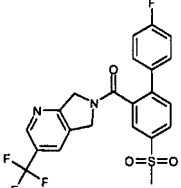
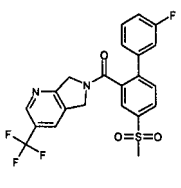
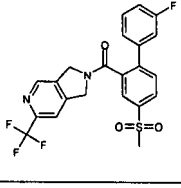
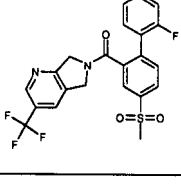
304
727

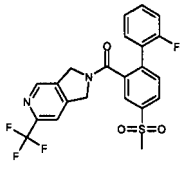
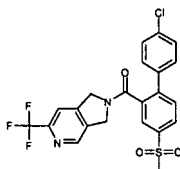
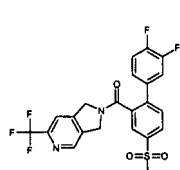
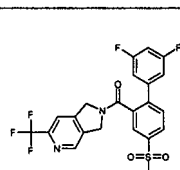
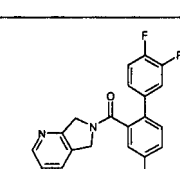
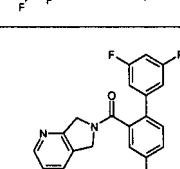
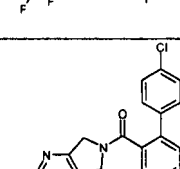
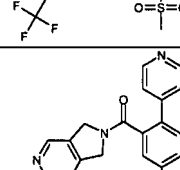
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
121		(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrólo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B25)	464,4	465,0
122		(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-05-9)	454,5	455,2
123		(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-86-6)	440,4	441,1
124		(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-33-3)	454,5	471,9 (M+NH4 ⁺)
125		(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	442,5	443,0
126		rac-[5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-benzoico (ejemplo B22)	496,4	497,0
127		rac-[5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido rac-5-etanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B21)	496,4	497,1

205
728

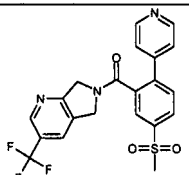
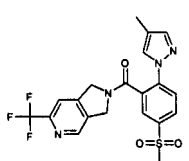
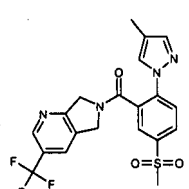
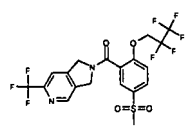
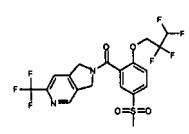
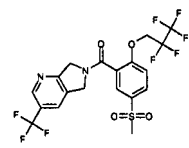
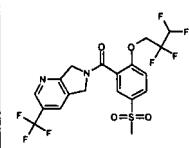
Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
128		(5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxibenzoico (CAS: 845617-27-8)	442,5	443,0
129		(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-03-7)	440,4	441,0
130		(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	455,5	456,0
131		(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 4-metanosulfonilbifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	446,4	446,9
132		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetiletoxi)-benzoico (CAS: 845618-01-1)	496,4	497,3
133		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	468,4	468,9
134		[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-85-5)	456,5	473,9 (M+NH4 ⁺)
135		[2-((S)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-((S)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B23)	442,4	443,3

206
774

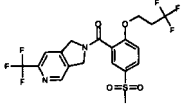
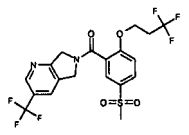
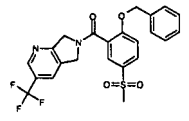
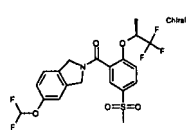
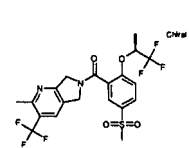
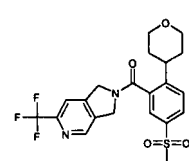
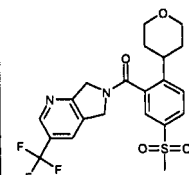
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
136		[2-((R)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-((R)-sec-butoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B24)	442,5	443,3
137		4-isopropoxi-3-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridina-6-carbonil)-benzonitrilo	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-ciano-2-isopropoxi-benzoico (CAS: 845616-14-0)	375,3	375,1
138		4-isobutoxi-3-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridina-6-carbonil)-benzonitrilo	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-ciano-2-isobutoxi-benzoico (CAS: 845616-16-2)	389,4	390,0
139		[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	482,4	483,1
140		(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B25)	464,4	482,2 (M+NH ₄ ⁺)
141		(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B26)	465,4	482,2 (M+NH ₄ ⁺)
142		(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrólo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B26)	464,4	465,0
143		(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B27)	464,4	465,0

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
144		(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B27)	464,4	465,0
145		(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B28)	480,9	481,2
146		(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B29)	482,4	483,4
147		(3',5'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 3',5'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B30)	482,4	483,4
148		(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B29)	482,4	483,0
149		(3',5'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 3',5'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B30)	482,4	483,0
150		(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B28)	480,9	480,9
151		(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo-[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzóico (ejemplo B31)	447,4	448,0

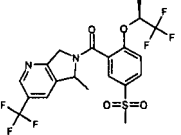
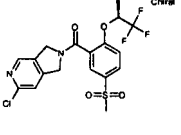
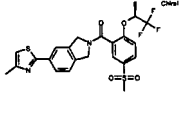
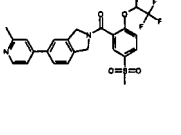
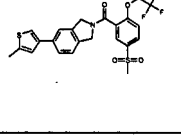
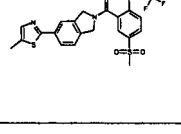
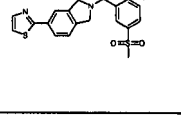
208
731

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
152		[5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-(3-trifluorometil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-benzoico (ejemplo B31)	447,4	448,0
153		[5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico (ejemplo B32)	450,4	451,0
154		[5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico (ejemplo B32)	450,4	451,0
155		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	518,4	519,2
156		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-52-6)	500,4	501,2
157		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	518,4	519,0
158		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-52-6)	500,4	501,0

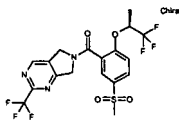
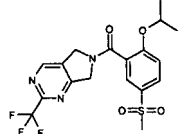
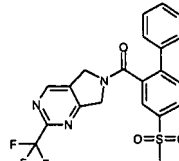
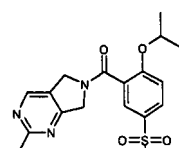
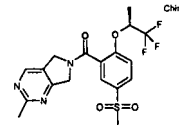
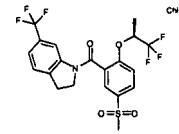
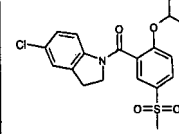
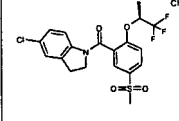
209
730

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
159		[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-30-0)	482,4	483,0
160		[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-30-0)	482,4	483,0
161		(2-benciloxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 2-benciloxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845618-06-6)	476,5	477,0
162		(5-difluormetoxi-1,3-dihidro-indol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-difluormetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindolina, sal del ácido trifluor-acético (ejemplo A19) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	479,4	479,9
163		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	2-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (ejemplo A20) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	496,4	497,0
164		[5-metanosulfonil-2-(tetrahidropiran-4-il)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]piridina (ejemplo A13) y ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidropiran-4-il)-benzoico (ejemplo B33)	454,5	455,1
165		[5-metanosulfonil-2-(tetrahidropiran-4-il)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona	3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridina (ejemplo A16) y ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidropiran-4-il)-benzoico (ejemplo B33)	454,5	455,0

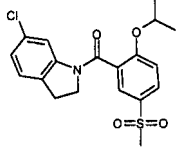
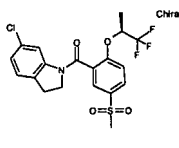
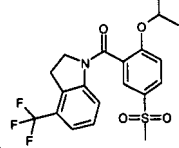
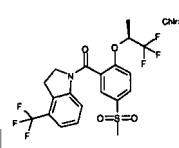
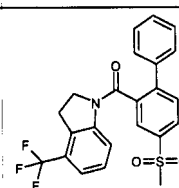
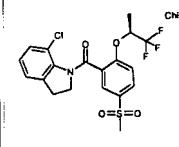
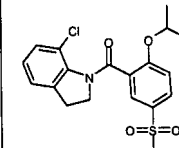
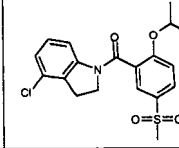
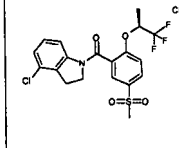
210
-33

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
166		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-b)piridin-6-il)-metanona	rac-5-metil-3-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-b)piridina (ejemplo A21) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	496,4	497,1
167		(6-cloro-1,3-dihidro-pirrol-3,4-c)piridin-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c)piridina (ejemplo A22) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	448,8	449,2
168		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(4-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A23) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	510,5	511,1
169		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2-metil-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A24) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	504,5	501,1
170		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(5-metil-tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A25) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	509,6	510,4
171		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(5-metil-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A26) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	510,6	511,2
172		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	5-tiazol-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A27) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	496,5	496,9

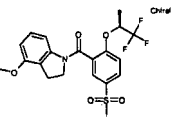
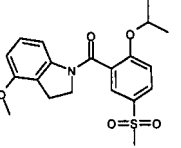
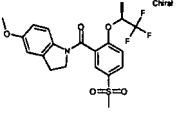
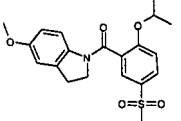
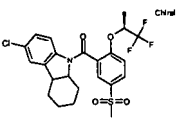
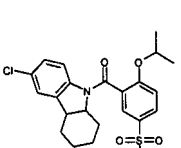
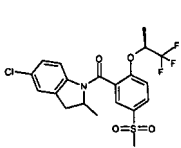
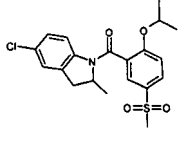
211
234

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
173		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d)pirimidin-6-il)-metanona	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidina (ejemplo A28) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	483,4	484,5
174		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d)pirimidin-6-il)-metanona	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidina (ejemplo A28) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	429,4	428,1
175		(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d)pirimidin-6-il)-metanona	2-trifluormetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidina (ejemplo A28) y ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	447,4	448,3
176		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-metil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d)pirimidin-6-il)-metanona	2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidina (CAS: 424819-90-9) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	375,4	376,0
177		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metil-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d)pirimidin-6-il)-metanona	2-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidina (CAS: 424819-90-9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	429,4	430,5
178		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 181513-29-1) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	481,4	482,5
179		(5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 25658-80-4) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	393,9	394,0
180		(5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 25658-80-4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	447,9	448,1

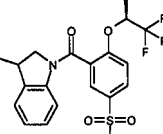
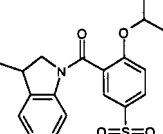
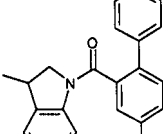
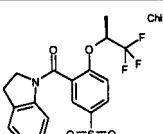
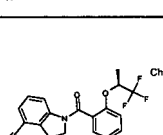
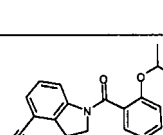
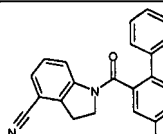
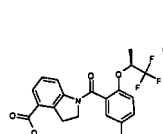
412
235

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
181		(6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 52537-00-5) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	393,9	394,1
182		(6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 52537-00-5) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	447,9	448,1
183		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-trifluormetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A29) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	427,4	428,1
184		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(4-trifluormetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A29) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	481,4	482,0
185		(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-trifluormetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A29) y ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	445,4	446,0
186		(7-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	7-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 114144-22-8) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	447,9	448,3
187		(7-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	7-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 114144-22-8) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	393,9	393,9
188		(4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 41910-64-9) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	393,9	394,9
189		(4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 41910-64-9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	447,9	448,9

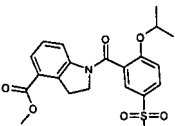
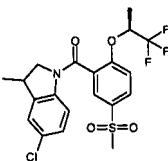
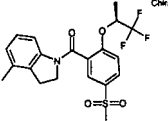
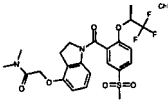
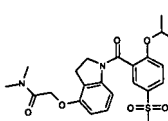
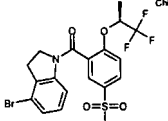
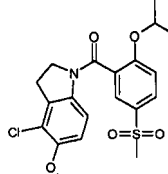
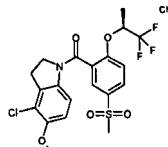
213
236

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
190		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 7555-94-4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	443,4	444,1
191		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 7555-94-4) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	389,5	390,2
192		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 21857-45-4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	443,4	444,1
193		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 21857-45-4) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	389,5	390,1
194		(6-cloro-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-carbazol-9-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	rac-6-cloro-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazol (CAS: 216856-80-3) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	502,0	502,1
195		(6-cloro-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-carbazol-9-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	rac-6-cloro-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazol (CAS: 216856-80-3) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	448,0	448,3
196		(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	rac-5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 68579-13-5) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	461,9	462,0
197		(5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	rac-5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 68579-13-5) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	407,9	465,8 M+CH ₃ C O

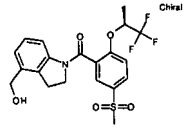
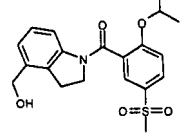
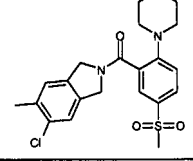
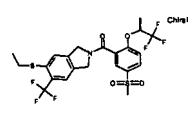
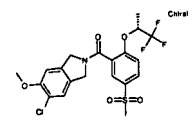
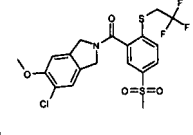
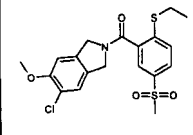
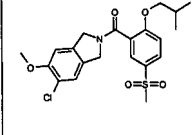
214
737

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
198		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	rac-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 4375-15-9) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	427,4	428,0
199		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	rac-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 4375-15-9) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	373,5	374,4
200		(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	rac-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 4375-15-9) y ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	391,5	392,3
201		1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo	2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (CAS: 15861-23-1) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	438,4	497,3
202		1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo	2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo (ejemplo A30) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	438,4	439,1
203		1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo	2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo (ejemplo A30) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	384,5	385,3
204		1-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo	2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo (ejemplo A30) y ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	402,5	403,3
205		metil éster del ácido 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico	2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxilato de metilo (CAS: 155135-61-8) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	471,5	472,1

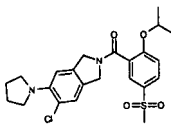
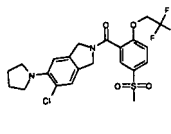
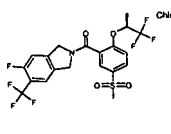
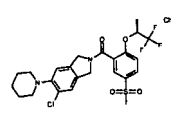
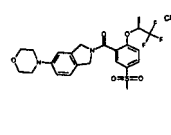
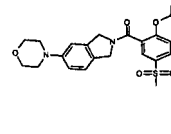
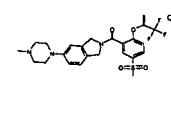
2/5
238

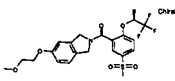
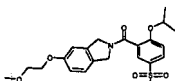
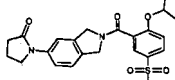
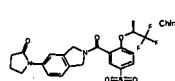
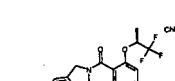
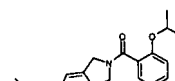
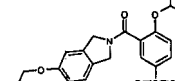
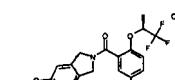
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
206		metil éster del ácido 1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoyl)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico	2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxilato de metilo (CAS: 155135-61-8) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	417,5	418,2
207		(5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	rac-5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A31) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	461,9	462,2
208		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(4-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	4-metil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 62108-16-1) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	427,4	428,0
209		2-{1-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoyl]-2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi}-N,N-dimetil-acetamida	2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida (ejemplo A32) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	514,5	515,3
210		2-[1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoyl)-2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida	2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida (ejemplo A32) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	460,5	461,4
211		(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	4-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (CAS: 86626-38-2) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	492,3	494,0
212		(4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona	4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A33) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo B1)	423,9	424,1
213		(4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo A33) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	477,9	478,0

216
239

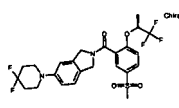
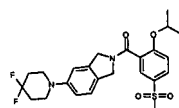
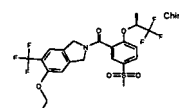
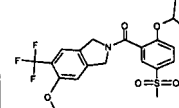
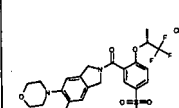
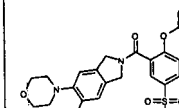
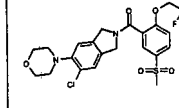
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
214		(4-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-metanol (ejemplo A34) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	443,4	444,1
215		(4-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-metanol (ejemplo A34) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	389,5	390,2
216		(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	5-cloro-6-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A4) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo B12)	434,9	437,1 (Cl ³⁷) 435,2 (Cl ³⁵)
217		(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-etilsulfanil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A35) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	541,5	542,2
218		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	477,9	479,9 (Cl ³⁷) 477,9 (Cl ³⁵)
219		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-fenil]-metanona	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	480,0	481,9 (Cl ³⁷) 479,8 (Cl ³⁵)
220		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B6)	426,0	427,9 (Cl ³⁷) 425,8 (Cl ³⁵)
221		(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A6) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	437,9	440,1 (Cl ³⁷) 438,0 (Cl ³⁵)

217
240

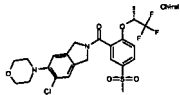
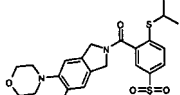
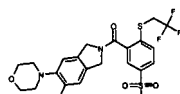
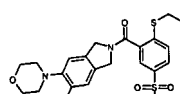
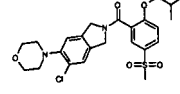
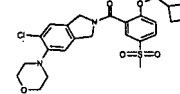
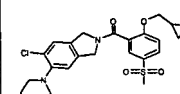
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
222		(5-cloro-6-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-6-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-clorhidrato (ejemplo A3) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	463,0	465,1 (C1 ³⁷) 463,1 (C1 ³⁵)
223		(5-cloro-6-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-pirrolidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol-clorhidrato (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	502,9	505,2 (C1 ³⁷) 503,2 (C1 ³⁵)
224		(5-fluor-6-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A36) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	499,4	500,0
225		(5-cloro-6-piperidin-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A37) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	531,0	533,2 (C1 ³⁷) 31,2 (C1 ³⁵)
226		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (CAS: 850876-30-1) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	498,5	499,3
227		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	5-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (CAS: 850876-30-1) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	444,5	445,2
228		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol diclorhidrato (CAS: 850877-57-5) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	511,6	512,5

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
229		[5-(metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A38) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	487,5	488,3
230		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2-metoxi-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A38) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	433,5	434,2
231		1-[2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-pirrolidin-2-ona	1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-pirrolidin-2-ona clorhidrato (ejemplo A39) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	442,5	443,3
232		1-[2-[5-(metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-pirrolidin-2-ona	1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-pirrolidin-2-ona clorhidrato (ejemplo A39) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	496,5	497,3
233		(5-isopropoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A40) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	471,5	472,2
234		(5-isopropoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A40) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	417,5	418,3
235		(5-etoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-etoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A41) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	403,5	404,3
236		(5-etoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-etoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A41) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	457,5	458,3

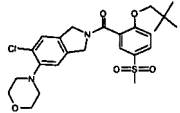
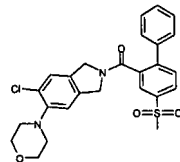
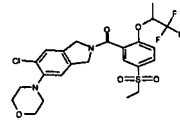
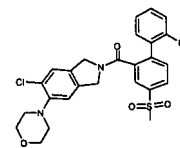
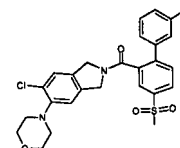
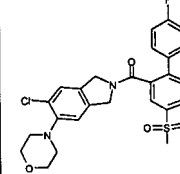
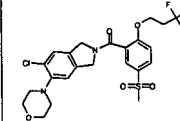
219
X2

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
237		[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A42) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	532,5	533,2
238		[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A42) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	478,6	479,3
239		(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-etoxi-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A43) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	525,5	526,3
240		(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-etoxi-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A43) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	471,5	472,2
241		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	533,0	535,0 (Cl ³⁷) 532,8 (Cl ³⁵)
242		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	479,0	481,2 (Cl ³⁷) 479,3 (Cl ³⁵)
243		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	518,9	521,3 (Cl ³⁷) 519,2 (Cl ³⁵)

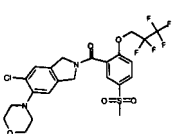
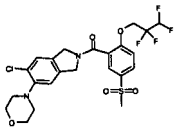
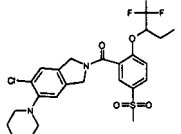
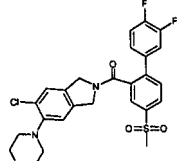
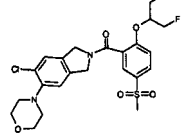
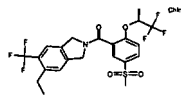
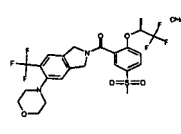
220
243

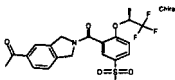
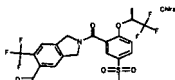
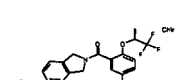
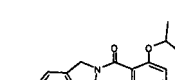
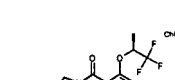
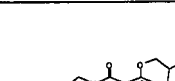
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
244		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B5)	533,0	535,3 (Cl ³⁷) 533,2 (Cl ³⁵)
245		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B4)	495,1	497,3 (Cl ³⁷) 495,3 (Cl ³⁵)
246		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etilsulfanil)-benzoico (ejemplo B7)	535,0	537,3 (Cl ³⁷) 535,3 (Cl ³⁵)
247		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-etilsulfanil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B6)	481,0	483,4 (Cl ³⁷) 481,2 (Cl ³⁵)
248		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-isobutoksifonil-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-isobutoksifonil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	493,0	495,4 (Cl ³⁷) 493,3 (Cl ³⁵)
249		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-(ciclobutilmetoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-33-3)	505,0	507,3 (Cl ³⁷) 505,3 (Cl ³⁵)
250		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-03-7)	491,0	493,3 (Cl ³⁷) 491,3 (Cl ³⁵)

221
244

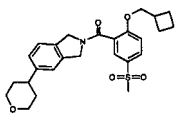
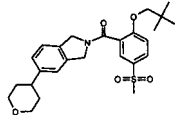
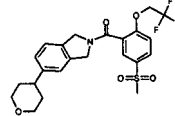
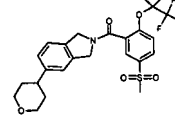
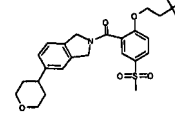
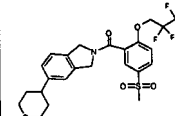
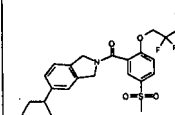
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
251		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonyl-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonyl-benzoico (CAS: 845616-85-5)	507,0	509,4 (Cl ³⁷) 507,3 (Cl ³⁵)
252		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B19)	497,0	499,3 (Cl ³⁷) 497,4 (Cl ³⁵)
253		rac-(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-etanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido rac-5-etanosulfonyl-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B21)	547,0	549,3 (Cl ³⁷) 547,2 (Cl ³⁵)
254		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B27)	515,0	517,2 (Cl ³⁷) 515,3 (Cl ³⁵)
255		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 3'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B26)	515,0	517,2 (Cl ³⁷) 515,3 (Cl ³⁵)
256		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 4'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B25)	515,0	517,2 (Cl ³⁷) 515,3 (Cl ³⁵)
257		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonyl-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-30-0)	533,0	535,3 (Cl ³⁷) 533,2 (Cl ³⁵)

272
245

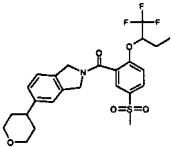
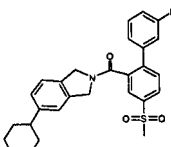
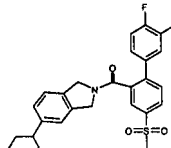
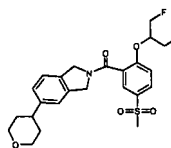
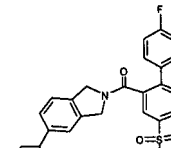
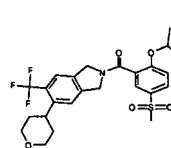
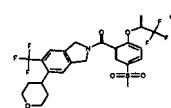
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
258		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	568,9	571,2 (C1 ³⁷) 569,2 (C1 ³⁵)
259		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-52-6)	551,0	553,1 (C1 ³⁷) 551,3 (C1 ³⁵)
260		rac-(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(1-trifluormetil-propoxi)-benzoico (ejemplo B22)	547,0	549,3 (C1 ³⁷) 547,3 (C1 ³⁵)
261		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B29)	533,0	535,3 (C1 ³⁷) 533,2 (C1 ³⁵)
262		(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[2-(2-fluor-1-fluormetil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-metanona	5-cloro-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A44) y ácido 2-(2-fluor-1-fluormetil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico CAS:845616-41-3)	515,0	517,2 (C1 ³⁷) 515,3 (C1 ³⁵)
263		(5-etil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-etil-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A45) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	509,5	510,4
264		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	5-morfolin-4-il-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A46) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	566,5	567,2

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
265		1-(2-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-etanona	1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-etanona (ejemplo A47) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	455,4	456,4
266		1-(2-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-6-trifluor-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-etanona	1-(6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-etanona (ejemplo A48) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	523,4	524,2
267		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-pirrolidin-1-il-metanona clorhidrato (CAS: 685565-22-4) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	510,5	511,3
268		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	443,6	444,3
269		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	497,5	498,3
270		(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B11)	457,6	458,4
271		(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-03-7)	455,6	456,5

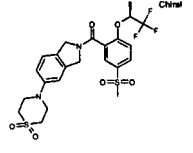
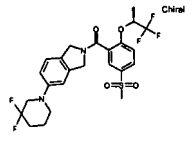
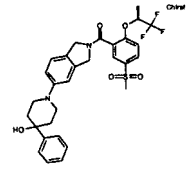
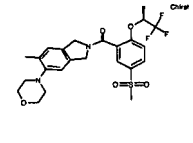
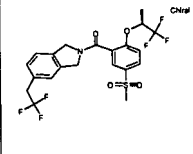
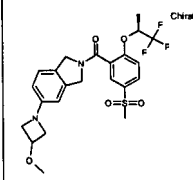
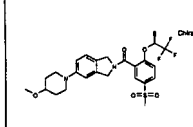
224
247

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
272		(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-33-3)	469,6	470,4
273		[2-(2,2-dimetilpropoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-85-5)	471,6	472,4
274		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoico (ejemplo B10)	483,5	484,5
275		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (CAS: 845618-01-1)	511,6	512,4
276		[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-30-0)	497,5	498,5
277		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	533,5	534,3
278		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-tetrafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-52-6)	515,5	516,3

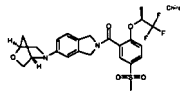
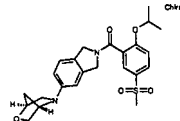
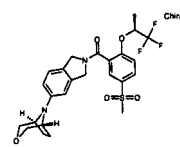
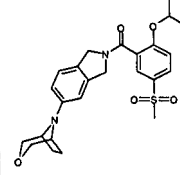
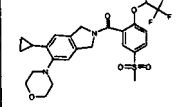
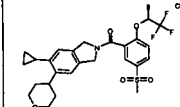
225
748

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
279		rac-[5-(4-(2-(4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-5-metanosulfonil-2-propoxy)-phenyl)-1,3-dihydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido rac-5-(4-(2-(4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-5-metanosulfonil-2-propoxy)-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzoico (ejemplo B22)	511,6	512,5
280		(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B26)	479,6	480,5
281		(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B29)	497,6	498,4
282		[2-(2-fluor-1-fluormetil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A49) y ácido 2-(2-fluor-1-fluormetil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-41-3)	479,5	480,3
283		(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A 49) y ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B25)	479,6	480,1
284		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A50) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	511,6	512,5
285		[5-(4-(2-(4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-5-metanosulfonil-2-propoxy)-phenyl)-1,3-dihydro-pyran-4-yl)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-il)-6-trifluormetil-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A50) y ácido 5-metanosulfonil-2-(4-(2-(4-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-5-metanosulfonil-2-propoxy)-phenyl)-1,3-dihidro-isoindol-2-yl)-benzoico (ejemplo B3)	565,5	566,5

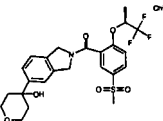
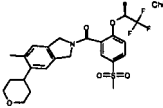
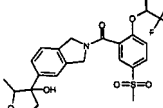
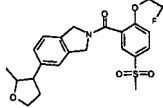
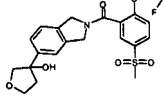
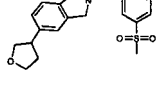
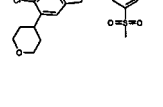
226
249

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
286		[5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A51) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	546,6	547,2
287		[5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A52) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	532,5	533,3
288		[5-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	1-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-fenil-piperidin-4-ol clorhidrato (ejemplo A53) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	588,6	589,4
289		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-metil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-metil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A54) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	512,5	513,3
290		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A55) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	495,4	496,3
291		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metoxi-azetid-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(3-metoxi-azetid-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluor-acetato (ejemplo A56) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	498,5	499,4
292		[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(4-metoxi-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A57) y ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	526,6	527,2

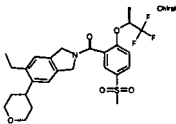
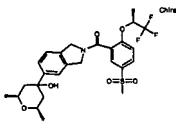
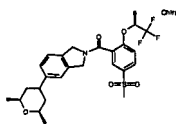
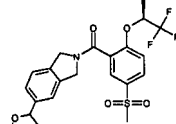
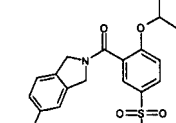
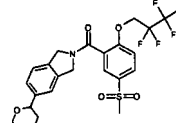
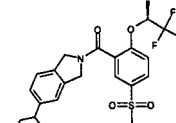
227
250

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
293		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[(1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol, ácido trifluor-acético (ejemplo A58) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	510,5	511,5
294		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[(1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(1S,4S)-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-ácido trifluor-acético (ejemplo A58) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	456,6	457,3
295		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	8-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]octano trifluor-acetato (ejemplo A59) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	524,6	525,3
296		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	'8-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]octano trifluor-acetato (ejemplo A59) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	470,6	471,3
297		(5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-ciclopropil-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A60) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	538,6	539,3
298		[5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluor-acetato (ejemplo A61) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	537,6	538,3

228
251

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
299		[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-piran-4-ol (ejemplo A62) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	513,5	514,5
300		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A63) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	511,6	512,5
301		[5-(3-hidroxi-2-metil-tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-metil-tetrahidro-furan-3-ol (ejemplo A64) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	513,5	514,2
302		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metil-tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2-metil-tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A65) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	497,5	498,4
303		[5-(3-hidroxi-tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-tetrahidro-furan-3-ol (ejemplo A66) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	499,5	500,3
304		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A67) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	483,5	484,5
305		[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A68) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	532,0	534,1 (C1 ³⁷) 532,0 (C1 ³⁵)

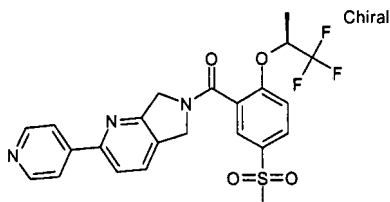
229
252

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
306		[5-etil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-etil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluor-acetato (ejemplo A69) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	525,6	526,3
307		[4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-ol (ejemplo A70) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	541,6	542,3
308		[2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A71) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	525,6	526,3
309		(5-[1,4]dioxan-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	rac-5-[1,4]dioxan-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A72) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	499,5	500,4
310		(5-[1,4]dioxan-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	rac-5-[1,4]dioxan-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A72) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	445,5	446,3
311		(5-[1,4]dioxan-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona	rac-5-[1,4]dioxan-2-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A72) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	535,5	536,3
312		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A73) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	497,5	498,3

230
233

Ejemplo 313

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil]-(2-piridin-4-il-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-
il)-metanona



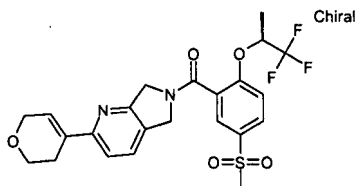
5

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A54(a) a partir del (2-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-
b]piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-
metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C4) y 4-
10 tributilestannanilpiridina. Sólido blanco. EM (m/e): 492,1
[M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 314

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil]-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-
15 b]piridin-6-il]-metanona

(a) [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-pirrolo-
[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-
1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

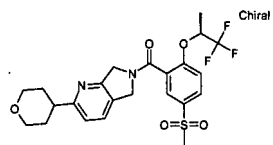


20

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo
A54(a) a partir de la (2-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]pi-
ridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-
etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C4) y tributil-(3,6-dihidro-

2H-piran-4-il)-estannano. Sólido blanco. EM (m/e): 497,4 [M+H]⁺, 100%).

(b) [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-5,7-dihidro-pirrolo-
5 [3,4-b]piridin-6-il]-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A49(b) a partir de la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y formiato amónico. Sólido blanco. EM (m/e): 499,3 [M+H]⁺, 100%).

De modo similar al descrito en el ejemplo A4(a) se obtienen los compuestos de 315 a 320 de la tabla siguiente a partir de la (5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y de un derivado organoestannano:

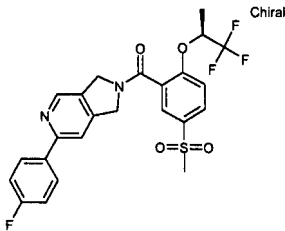
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
315		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	4-tributiles-tannilpiridina	490,5	491,2
316		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2-tributiles-tannilpiridina	490,5	491,3

232
25

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
317		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	3-tributiles-tannilpiridina	490,5	491,2
318		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-pirazin-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2-tributiles-tannilpirazina	491,5	492,1
319		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-pirimidin-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2-tributiles-tannilpirimídina	491,5	492,1
320		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-oxazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	2-tributiles-tannanil-oxazol (CAS: 145214-05-7)	480,5	481,1

Ejemplo 321

[6-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



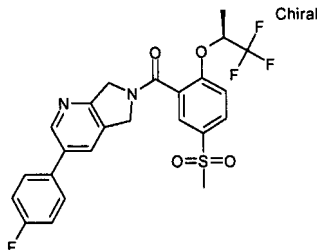
5

Se introducen en un tubo de vidrio 0,07 mmoles de la 6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-[5-metanosul-
fonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona
(ejemplo 167), 0,07 mmoles de ácido 4-fluorfenil-borónico,
10 0,2 mmoles de carbonato sódico, 0,003 mmoles de Pd(OAc)₂,
0,07 mmoles de bromuro de tetrabutylamonio, 0,15 ml de agua y
una varilla agitadora magnética. Se cierra el recipiente con
un septo y se coloca en un horno microondas. La temperatura

sube desde la temperatura ambiente hasta 150°C. Una vez alcanzados los 150°C se mantiene la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 5 minutos. Después se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se abre el recipiente reactor y se vierte su contenido en un embudo. Se añaden agua y diclorometano y se extrae la capa acuosa 3 veces con diclorometano. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo a través de un cartucho de 5,0 g de Flashpack; eluyente: Heptano/AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado (50%). Sólido blanco. EM (m/e): 509,3 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 322

[3-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



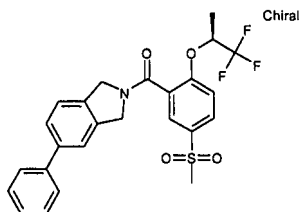
15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 321 a partir de la (3-bromo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo 22) y ácido 4-fluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (m/e): 509,2 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 323

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona

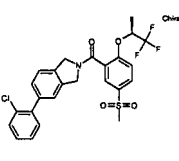
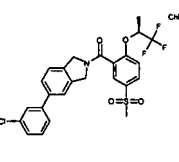
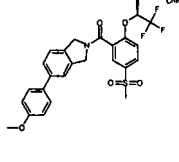
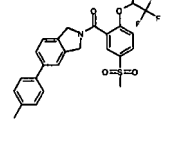
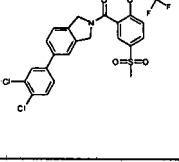
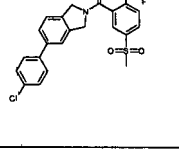
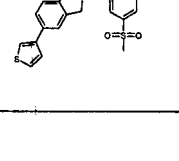
284
257



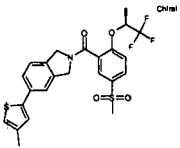
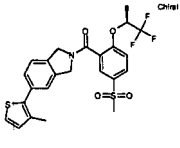
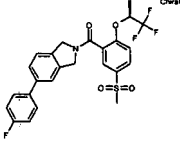
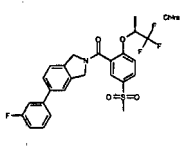
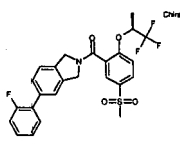
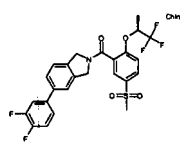
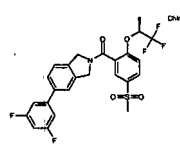
A una solución de 0,19 mmoles de (5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-me-
 5 añaden sucesivamente en atmósfera de argón 0,018 mmoles de tetrakistrifenilfosfina, 0,28 mmoles de ácido fenil-borónico y 0,56 mmoles de carbonato potásico. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 horas, a continuación se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se concentra el
 10 líquido filtrado a sequedad y se trata el residuo con una solución sat. de NaCl. Se extrae la mezcla resultante 3 veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto a través de un cartucho de 10 g de Si-amina: n-heptano/ace-
 15 tato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (50%). Sólido blanco mate. EM (m/e): 490,0 [M+H]⁺, 100%).

De modo similar al descrito en el ejemplo 323 se obtienen los compuestos de 324 a 346 de de la tabla siguiente partiendo de la (5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metano-
 20 sulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y de un derivado ácido borónico:

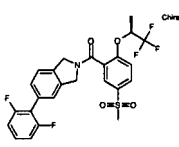
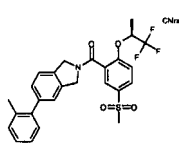
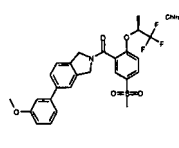
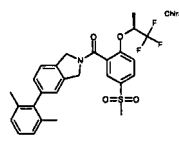
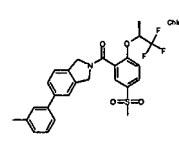
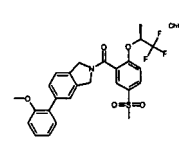
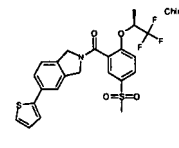
265
758

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
324		[5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2-cloro-fenilborónico	524,0	524,3
325		[5-(3-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-cloro-fenilborónico	524,0	524,3
326		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 4-metoxi-fenilborónico	519,6	520,1
327		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(p-tolil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 4-metil-fenilborónico	503,5	504,0
328		[5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y 3,4-ácido dicloro-fenilborónico	558,4	557,9
329		[5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 4-cloro-fenilborónico	524,0	524,3
330		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-tienil-borónico	495,5	496,1

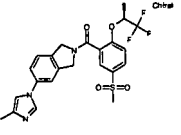
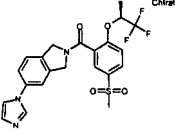
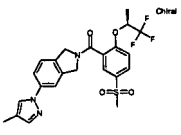
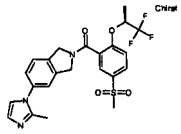
236
759

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
331		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 4-metiltiofeno-2-borónico	509,6	510,1
332		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-metiltiofeno-2-borónico	509,6	510,1
333		[5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 4-fluor-fenilborónico	507,5	508,1
334		[5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-fluor-fenilborónico	507,5	508,1
335		[5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2-fluor-fenilborónico	507,5	508,1
336		[5-(3,4-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3,4-difluor-fenilborónico	525,5	526,2
337		[5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3,5-difluor-fenilborónico	525,5	526,2

237
260

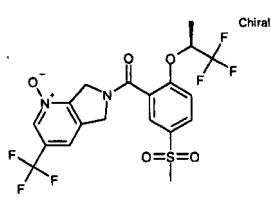
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
338		[5-(2,6-difluorfenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2,6-difluor-fenilborónico	525,5	526,2
339		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(o-tolil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2-metil-fenilborónico	503,5	504,0
340		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-metoxi-fenilborónico	519,5	520,1
341		[5-(2,6-dimetilfenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2,6-dimetil-fenilborónico	517,6	518,2
342		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(m-tolil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 3-metil-fenilborónico	503,5	504,0
343		[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2-metoxi-fenilborónico	519,5	520,1
344		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y ácido 2-tienil-borónico	495,5	496,0

289
262

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
349		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-imidazol-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y 4-metilimidazol y 1,10-fenantrolina como ligando	493,5	494,1
350		(5-Imidazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) e imidazol y 1,10-fenantrolina como ligando	479,5	480,0
351		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-pirazol-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y metilpirazol y 1,10-fenantrolina como ligando	493,5	494,1
352		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metil-imidazol-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	(5-yodo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C3) y 2-metilimidazol y 1,10-fenantrolina como ligando	493,5	494,4

Ejemplo 353

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(1-oxi-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona



5

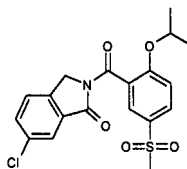
A una solución de 0,21 mmoles de [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-

- 230 -

5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona (ejemplo 61) en 2 ml de diclorometano se le añaden 0,31 mmoles de ácido 3-cloroperbenzoico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano. Se lava la solución dos veces con una solución sat. de bicarbonato y una vez con una solución de carbonato sódico al 10% para destruir los peróxidos residuales, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el sólido en bruto a través de un cartucho de 5 g de Flashpack; eluyente: heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (92%). Espuma blanca. EM (m/e): 516,1 $[M+NH_4]^+$, 100%).

Ejemplo 354

6-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se disuelven 0,4 mmoles de la 6-cloro-1-isoindolinona (CAS: 58083-59-3) en 3 ml de piridina. Se añaden 0,05 mmoles de 4-dimetilaminopiridina y después se realiza una adición lenta de una solución de 0,5 mmoles de cloruro de 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoílo (obtenido a partir del compuesto del ejemplo B1 y cloruro de oxalilo en diclorometano) en 2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se elimina el diclorometano en un evaporador rotatorio. Se mantiene la solución restante en

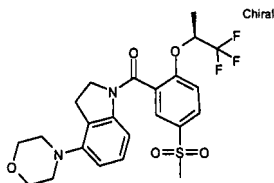
241
764

- 231 -

ebullición a reflujo durante 3 horas. Se interrumpe la
reacción de la solución de color rojo oscuro con agua, se
acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae 3 veces
con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concen-
5 tra. Por cromatografía (gel de sílice; acetato de etilo /
heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
sólido ligeramente amarillento. Rendimiento = 55 %. EM (m/e):
408,2 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 355

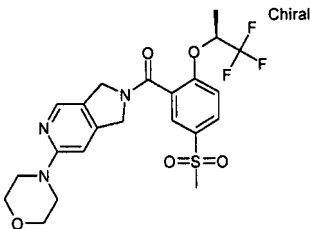
10 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil]-(4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona



Se calienta a 80°C durante 3 horas una mezcla de 0,2
mmoles de (4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-
15 2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo
211), 0,4 mmoles de morfolina, 0,3 mmoles de tert-butilato
sódico, 2,5 mg de BINAP rac. y 2,0 mg de un complejo de tris-
(dibencilidenoacetona)-dipaladio-cloroformo en 5 ml de
tolueno. Se añade morfolina fresca (0,4 mmoles) y se mantiene
20 la mezcla a 80° durante una noche. Se concentra la mezcla
reaccionante. Por cromatografía del residuo (gel de sílice;
acetato de etilo / heptano) se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
Rendimiento = 57 %. EM (m/e): 499,3 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 356

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona



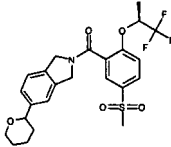
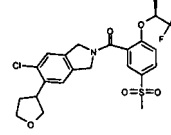
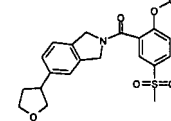
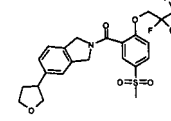
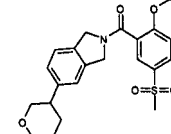
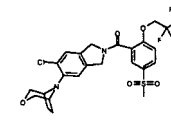
5

En un horno microondas se calienta a 180°C durante 30 minutos una mezcla de 0,33 mmoles de (6-cloro-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo 167), 0,67 mmoles de morfolina y 2 ml de dimetilacetamida. Se elimina el disolvente con vacío. Por cromatografía del residuo (gel de sílice; acetato de etilo / heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. Rendimiento = 13 %. EM (m/e): 500,1 [M+H]⁺, 100%).

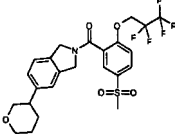
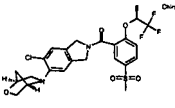
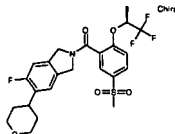
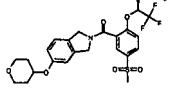
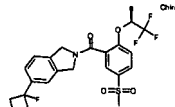
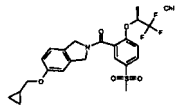
De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtienen los compuestos de 357 a 380 de de la tabla siguiente a partir de derivados ácidos y derivados aminas:

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
357		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol clorhidrato (ejemplo A74) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	511,4	512,2

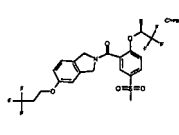
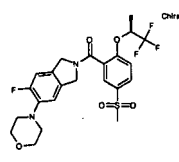
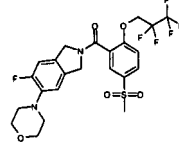
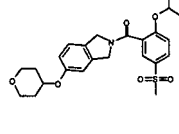
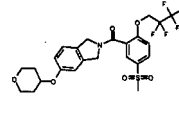
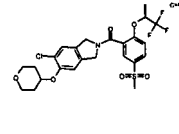
243
266

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
358		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-piran-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A75) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	497,5	498,5
359		[5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	rac-5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A76) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	518,0	520,1 (Cl ³⁷) 518,2 (Cl ³⁵)
360		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A67) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	429,5	430,0
361		rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-furan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A67) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	519,5	520,0
362		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A73) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	443,6	444,3
363		[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona	8-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-3-oxa-8-aza-biciclo-[3.2.1]octano trifluoracetato (ejemplo A77) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	595,0	597,2 (Cl ³⁷) 595,1 (Cl ³⁵)

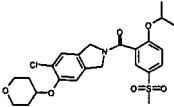
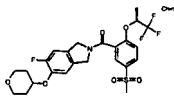
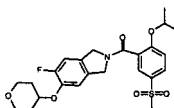
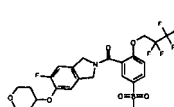
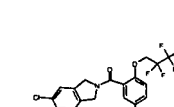
244
267

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
364		rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	rac-5-(tetrahidro-piran-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A73) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	533,5	534,3
365		((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A78) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	545,0	547,2 (Cl ³⁷) 545,3 (Cl ³⁵)
366		[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A79) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	515,5	516,3
367		[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A80) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	513,5	514,5
368		[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-(3-fluor-oxetan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (ejemplo A81) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	487,5	488,0
369		(5-ciclopropilmetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-ciclopropilmetoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A82) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	483,5	484,3

245
260

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
370		[5-(3,3,3-trifluoropropoxy)-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3,3,3-trifluoropropoxy)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(3,3,3-trifluoropropoxy)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A83) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	525,5	526,2
371		(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A84) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	516,5	517,3
372		(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A84) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	552,5	553,3
373		(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A80) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	459,6	460,1
374		[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona	5-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A80) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	549,5	550,2
375		[5-cloro-6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol trifluoracetato (ejemplo A85) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	548,0	550,2 (Cl ³⁷) 548,1 (Cl ³⁵)

246
247
769

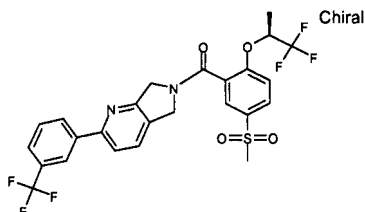
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM calc.	PM hallado [M+H] ⁺
376		[5-cloro-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-cloro-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol tri-fluoracetato (ejem-plo A85) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	494,0	496,1 (Cl ³⁷) 494,1 (Cl ³⁵)
377		[5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-fonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol tri-fluoracetato (ejemplo A86) y ácido 5-metanosul-fonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo B3)	531,5	532,0
378		[5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol tri-fluoracetato (ejemplo A86) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B1)	477,6	478,0
379		[5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-fonil-2-(2,2,3,3,3-penta-fluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-fluor-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol tri-fluoracetato (ejemplo A86) y ácido 5-metanosul-fonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	567,5	568,2
380		[5-cloro-6-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-fonil-2-(2,2,3,3,3-penta-fluor-propoxi)-fenil]-metanona	5-cloro-6-(tetrahi-dro-piran-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-iso-indol tri-fluor-acetato (ejemplo A85) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-penta-fluor-propoxi)-ben-zoico (CAS: 845616-42-4)	584,0	586,1 (Cl ³⁷) 584,0 (Cl ³⁵)

Ejemplo 381

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-metanona

247
270

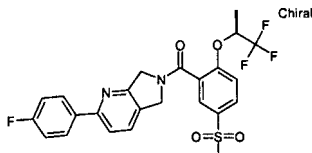
- 237 -



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A54(a) a partir de la (2-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C4) y tributil-[3-(trifluormetil)fenil]-estannano. Sólido blanco. EM (m/e): 559,2 [M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 382

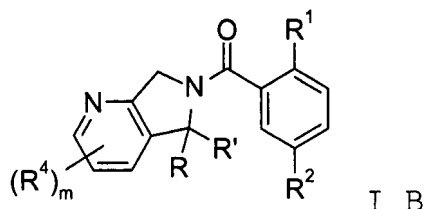
[2-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo A54(a) a partir de la (2-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C4) y tributil(4-fluorfenil)estannano. Sólido blanco. EM (m/e): 509,1 [M+H]⁺, 100%).

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula IB



5

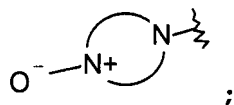
en la que

R^1 es $-OR^{1'}$, morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, o pirazolilo;

10 $R^{1'}/R^{1''}$ son alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} o $-(CH_2)_x$ -fenilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , o CN;

15 y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en su forma de óxido



20 R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} , tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, o alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno;

R y R' , con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

25 y en la que todos los grupos morfolinilo, tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno,

29
272

alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

m es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

5 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general I B según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

- 10 (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
15 nil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluor-
20 metil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(3-
25 trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]pi-
ridin-6-il)-metanona,
30 [3-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

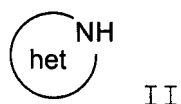
250
277

nil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona

[2-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
5 nil]-metanona.

3. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula IB, definido en las reivindicaciones de 1 y 2, dicho proceso consiste en:

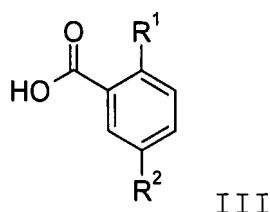
10 a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



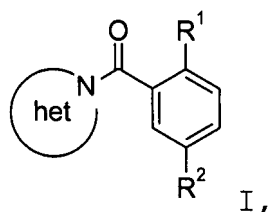
elegido entre el grupo formado por



con un compuesto de la fórmula

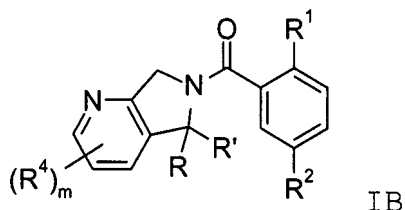


en presencia de un agente activador, por ejemplo TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula



que incluye la estructura siguiente:

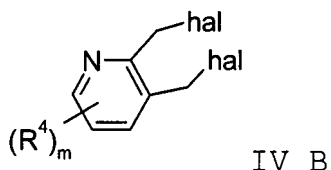
274



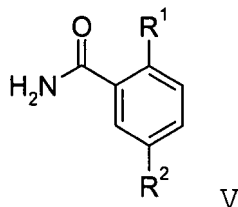
en las que las definiciones se han establecido en la reivindicación 1,

o

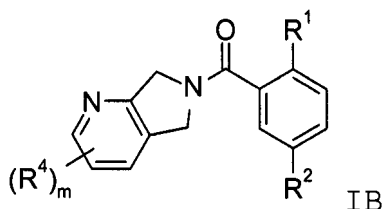
- 5 b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



en las que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl, con un compuesto de la fórmula



- 10 en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, para obtener un compuesto de la fórmula



- 15 en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y,

si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 20 4. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 y 2 y excipientes farmacéuticamente adecuados.

252
275

TRADUCCIÓN OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CONTRATO DE TRASPASO DE INVENCION

Legalización de un contrato de traspaso de la invención **"FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCICLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA"** a **F. HOFFMANN – LA ROCHE AG**, documento escrito en inglés.

(firmas: varias)

Certificado Notarial y Apostilla de la CANCELLERÍA DE ESTADO DEL CANTÓN DE BASILEA-CIUDAD (**F. HOFFMANN – LA ROCHE AG**), documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN

Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Basilea, Suiza
este día 19 de diciembre de 2005
(firma: Dr. Peter Kuster)
Abogado y Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 19 días del mes de julio de 2007.

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

-- 0 --

263
276

Caso 22977

Traspaso

NOSOTROS, los suscritos

Synese Jolidon, química, una ciudadana suiza

Stutzhalde 2

CH-4223 Blauen, Suiza

Robert Narquizian, químico, un ciudadano francés

72, rue de Mulhouse

F-68300 St Louis, Francia

Roger David Norcross, químico, un ciudadano británico

Maetteli 244

CH-4305 Olsberg, Suiza

Emmanuel Pinard, químico, un ciudadano francés

7 rue de Pujo

F-68480 Linsdorf, Francia

CEDENTES, declaramos por este medio que somos los inventores conjuntos de
la invención titulada:

254
277

**FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCICLICO COMO
INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA**

para la cual la primera solicitud fue radicada como sigue:

<u>País</u>	<u>Fecha de radicación</u>	<u>Número de serial</u>
22977 EP	07.02.2005	05100813.4

y que, a cambio de una contraprestación apropiada y de valor cierto, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado todos los derechos y título sobre y de dicha invención y de dicha(s) solicitud(es) en todos los países del mundo a la CESIONARIA:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no está limitada a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza,

Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos de América, Venezuela.

En virtud de este traspaso, dicha CESIONARIA tiene pleno derecho de solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios propósitos y cuenta PATENTE DE PRIVILEGIO en todo el mundo, especialmente en los países mencionados más arriba, y para reivindicar por ello el derecho de prioridad de la(s) primera(s) solicitudes radicada(s) en los países mencionados más arriba de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Véanse las firmas al respaldo

Firmada en Basilea, Suiza

El 16 de marzo de 2005

(fdo.) ilegible	Synese Jolidon
(fdo.) ilegible	Robert Narquizian
(fdo.) ilegible	Roger David Norcross
(fdo.) ilegible	Emmanuel Pinard

Legalización

Certificamos por este medio que la firma de los mencionados más arriba

286
279

Synese Jolidon, química

Robert Narquizian, químico

Roger David Norcross, químico

Emmanuel Pinard, químico

al servicio de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es
auténtica.

Basilea, Suiza, 6 de abril de 2005

No. 5499

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

(fdo.) ilegible

ilegible

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de
Basilea-Ciudad.

-- 0 --

Colombia

Caso 22977

Declaración

Yo, el, suscrito Notario público de Basilea/Suiza, por este medio declaro que el documento al respaldo más arriba titulado "Traspaso" es una copia auténtica del documento original que me ha sido presentado por

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este 19-12-2005 (décimo noveno día de diciembre de dos mil cinco)

(fdo.) Dr. Peter Kuster, Notario, con aposición de su sello oficial redondo en altorrelieve

Dr. Peter Kuster, Abogado y Notario, Peterskirchplatz 12, Apartado Aéreo CH-4001 Basilea

Registrado en el protocolo de 2005 bajo el número 378

-- 0 --

280
281

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. está firmado por el Dr. (en derecho) P. Kuster

3. en su calidad de Notario Público

4. se halla provisto con sello/timbre del notario en Basilea

Certificado

5. en Basilea

6. el 20 de diciembre de 2005

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el número 12028 / 20272

9. Sello/timbre

10. Firma

(fdo.) ilegible

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.


GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

2002 JUL 23 AM: 16

JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

633034

GOB. ALEXANDER FORSTER

Assignment

I/WE, the undersigned

Synese Jolidon, chemist, a Swiss citizen
Stutzhalde 2
CH-4223 Blauen, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
~~4 Rue de Montreux~~ 72, rue de Mulhouse
F-68300 St. Louis, France

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
Maetteli 244
CH-4305 Olsberg, Switzerland

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7 rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Heterocyclic substituted phenyl methanones as Inhibitors of
the Glycine transporter 1
for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22977 EP	07.02.2005	05100813.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

260
283

Signed at Basel, Switzerland

On March 16, 2005

<u>Synese Jolidon</u>	Synese Jolidon
<u>Robert Narquizian</u>	Robert Narquizian
<u>Roger David Norcross</u>	Roger David Norcross
<u>Emmanuel Pinard</u>	Emmanuel Pinard

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Synese Jolidon, chemist
Robert Narquizian, chemist
Roger David Norcross, chemist
Emmanuel Pinard, chemist



in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 06. April 2005

No. 5499

State Chancery of the
Canton of Basle-City

[Signature]

Colombia

Case 22977

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that the reverse ^{above} ~~copy~~ of document entitled "Assignment" is a true copy of the original document which has been presented to me by ~~two persons~~ ^{two persons} ~~at the~~ ^{at the} ~~of~~ ^{of} ~~the~~ ^{the} ~~notary~~ ^{notary} ~~public~~ ^{public} ~~of~~ ^{of} ~~Basel~~ ^{Basel} ~~Switzerland~~ ^{Switzerland} ~~on~~ ^{on} ~~the~~ ^{the} ~~19th~~ ^{19th} ~~day~~ ^{day} ~~of~~ ^{of} ~~December~~ ^{December} ~~2005~~ ²⁰⁰⁵ ~~and~~ ^{and} ~~five~~ ^{five}

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 19-12-2005 (nineteenth day of December two thousand and five)



Leg. Prot. 2005 No. 378

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

[Signature]
Möller

261
284

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Pr. iur. P. Hutter

3. in his/her function as all. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified 20. Dez. 2005

5. in Basel (Bâle)

6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 12228/2022

9. seal/stamp:

10. Signature:



[Signature]