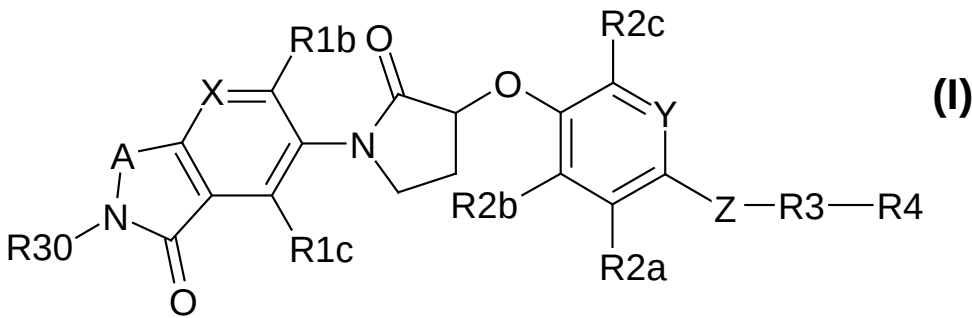


COMPUESTOS DE ISOINDOLINONA COMO MODULADORES DE GPR119 PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES, OBESIDAD, DISLIPIDEMIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

La presente invención se refiere a compuestos de isoindolinona de fórmula I



en la que A, X, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R3, R4, R30, Y y Z se definen como se indica más adelante. Los compuestos de isoindolinona I son moduladores de GPR119 y son útiles para la prevención y/o tratamiento de diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados. La invención se refiere además al uso de compuestos de isoindolinona de la fórmula I como principios activos en medicamentos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

GPR119 es un receptor acoplado a proteína G que es expresado fundamentalmente en las células beta del páncreas y en las células K y L del intestino. Estudios *in vitro* han demostrado que agonistas de GPR119, mediante la activación de la vía del AMPc en líneas celulares derivadas del intestino y el páncreas, median la secreción de GLP-1 e insulina, respectivamente. Esto apoya la hipótesis de que los moduladores de GPR119, los agonistas en particular, pueden tener utilidad para tratar diabetes y trastornos relacionados al aumentar la secreción de insulina y hormonas intestinales como GIP, GLP-1 y PYY. Puesto que se encontró que la secreción de insulina dependía estrictamente de la glucosa, en gran medida puede evitarse la inducción de episodios hipoglucémicos. Además, de la liberación de péptidos intestinales pueden esperarse efectos beneficiosos como una ingesta reducida de alimentos. La estimulación de las células beta por medio de la activación de GPR119 también puede mejorar la función de las células beta y la masa de células beta. Estudios de agonistas de GPR119 en roedores mostraron los efectos hipoglucemiantes predichos. Para algunos de dichos estudios en animales se informó de menor ingesta de alimentos y pérdida de peso. Recientemente, ensayos clínicos con agonistas de GPR119 añadieron evidencias de un impacto positivo sobre los parámetros lipídicos, es decir, elevación del HDL junto con disminución de LDL y triglicéridos en seres

humanos. El documento WO2013/070463A2 describe que pueden usarse agonistas de GPR119 para tratar alteraciones en los lípidos sanguíneos. En resumen, los moduladores de GPR119, los agonistas en particular, pueden tener utilidad terapéutica en la prevención y/o el tratamiento de trastornos metabólicos en mamíferos y, en especial, en seres humanos. Ejemplos de tales trastornos y enfermedades incluyen diabetes sacarina tipo 2, diabetes sacarina tipo 1, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, pérdida de función de las células beta, hiperglucemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, síndrome metabólico, obesidad, hígado graso, esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis, trastornos micro- y macrovasculares, hipertensión arterial, inflamación leve crónica, retinopatía, neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, disfunción endotelial y enfermedades óseas tales como osteoporosis, artritis reumatoide u osteoartritis.

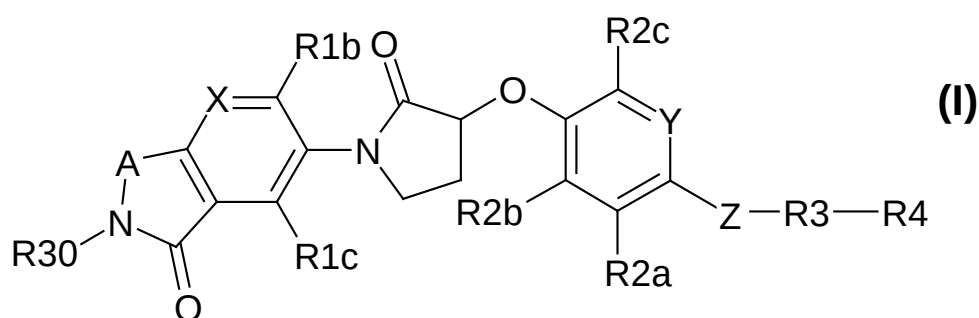
Se conocen varios moduladores de GPR119. Por ejemplo, los documentos WO2011146335 y WO2012037393 describen lactamas sustituidas con piperidinilo como moduladores de GPR119. El documento WO2010048149 describe moduladores heterocíclicos de GPR119 para el tratamiento de enfermedades y su preparación. El documento WO2004110994 describe la preparación de piperazinil-ariloxi y piperazinil-heteroariloxi-N-aril lactamas como ligandos 5-HT1B.

El objetivo de esta invención fue proporcionar compuestos novedosos como principios activos en medicamentos.

Otro objetivo de la invención fue proporcionar compuestos novedosos que redujeran la glucosa en sangre en mamíferos y que fueran adecuados para la prevención y/o tratamiento de diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados.

Otro objetivo más fue proporcionar moduladores de GPR119 novedosos, en especial agonistas, que puedan usarse de forma terapéutica para la prevención y/o tratamiento de diabetes, obesidad, dislipidemia y trastornos relacionados.

Por consiguiente, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I



en la que

X es N o C-R1a;

A es CR31R33, NR31, CR31R33-NR31 o CR31=N;

5

R30 es H o (CR11R12)_n-R32;

R31 es H o (CR11R12)_n-R32;

10 R33 es H o alquilo (C₁-C₆);

R11, R12 son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

15

R32 es alquilo (C₁-C₆), COOR13, CONR14R15, S(O)_mR16, OH, CN, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

20

donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

25

m es 0, 1 o 2;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

30

R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista OR17, COOR19 y un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;

o R14 y R15 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR18;

35

donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR17;

R16 es alquilo (C₁-C₆);

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

5

R1a, R1b, R1c son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

10

R2a, R2b, R2c son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃) sustituido con COOR₁₉ o CN;

R19 es H o alquilo (C₁-C₆);

15

Y es N o CH;

Z es un enlace, O, CR₅R₅', NR₆, C=O, S, SO o SO₂;

R₅, R₅', R₆ son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₄);

20

R₃ es un enlace o (CR₇R₇')_p;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

25

R₇, R₇' son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

30

R₄ es F, Cl, SF₅, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), OR₈, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

35

R₈ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

donde, en cada aparición, los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones

5 la posición 3 del anillo de pirrolidinona central tiene configuración (*R*).

En otro grupo de realizaciones

X es C-R1a.

10 En otro grupo de realizaciones

X es CH.

En otro grupo de realizaciones

A es CR31R33 o NR31.

15

En otro grupo de realizaciones

A es CH₂.

En otro grupo de realizaciones

20 R32 es COOR13, CONR14R15, SO₂R16 o OH.

En otro grupo de realizaciones

R32 es COOR13 o CONR14R15.

25 En otro grupo de realizaciones

R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);

o R14 y R15 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR18;

30

donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR17.

35 En otro grupo de realizaciones

R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17.

En otro grupo de realizaciones

R16 es CH₃.

En otro grupo de realizaciones

R1a, R1c son, independientemente uno de otro, H, F o CH₃.

5

En otro grupo de realizaciones

R1b es H.

En otro grupo de realizaciones

10 R1a es H o F.

En otro grupo de realizaciones

R1b y R1c son H.

15 En otro grupo de realizaciones

R2a es H, F o CH₃.

En otro grupo de realizaciones

R2b y R2c son H.

20

En otro grupo de realizaciones

R2a, R2b y R2c son H.

En otro grupo de realizaciones

25 Y es N.

En otro grupo de realizaciones

Z es O.

30 En otro grupo de realizaciones

R7, R7' son H.

En otro grupo de realizaciones

p es 0, 1 o 2.

35

En otro grupo de realizaciones

R4 es alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 grupos F, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈) o fenilo;

donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈) y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y F.

En otro grupo de realizaciones

5 R₄ es cicloalquilo (C₃-C₆).

En otro grupo de realizaciones

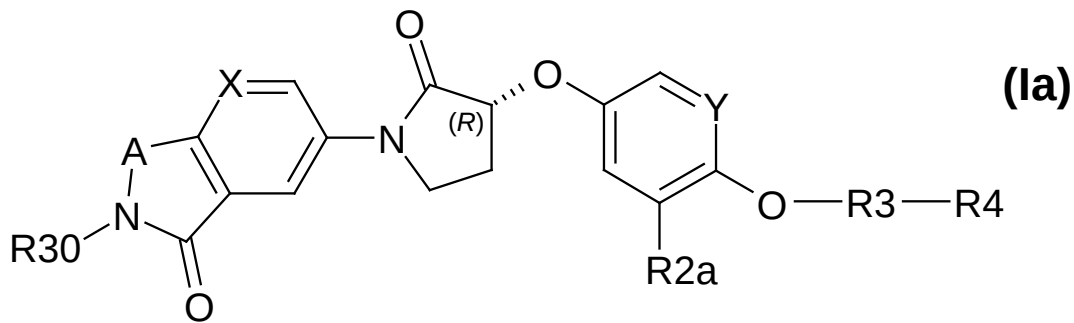
R₃ es CH₂ o CH₂-CH₂.

10 En otro grupo de realizaciones

R₃ es CH₂.

En otro grupo de realizaciones, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la

15 fórmula Ia



en la que

20

X es N o C-R_{1a};

A es CR₃₁R₃₃, NR₃₁, CR₃₁R₃₃-NR₃₁ o CR₃₁=N;

25 R₃₀ es H o (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₃₁ es H o (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₃₃ es H o alquilo (C₁-C₆);

30

R₁₁, R₁₂ son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

- R32 es alquilo (C₁-C₆), COOR₁₃, CONR₁₄R₁₅, S(O)_mR₁₆, OH, CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxil, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;
- m es 0, 1 o 2;
- R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆);
- R₁₄, R₁₅ son, independientemente uno de otro, H, cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista OR₁₇, COOR₁₉ y un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros;
 o R₁₄ y R₁₅ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR₁₈;
 donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR₁₇;
- R₁₆ es alquilo (C₁-C₆);
- R₁₇ es H o alquilo (C₁-C₆);
- R₁₈ es H o alquilo (C₁-C₆);
- R_{1a} es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;
- R_{2a} es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;
- Y es N o CH;
- R₃ es un enlace o (CR₇R_{7'})_p;
- p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R7, R7' son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

R4 es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

R8 es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

donde, en cada aparición, los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor; en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

X es N o C-R1a;

A es CR₃₁R₃₃, NR₃₁, CR₃₁R₃₃-NR₃₁ o CR₃₁=N;

R₃₀ es H o (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₃₁ es H o (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂;

R₃₃ es H o alquilo (C₁-C₆);

R₁₁, R₁₂ son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

R₃₂ es alquilo (C₁-C₆), COOR₁₃, CONR₁₄R₁₅, S(O)_mR₁₆, OH, CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1

a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

5 m es 0, 1 o 2;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

10 R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);

o R14 y R15 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR18;

15 donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR17;

R16 es alquilo (C₁-C₆);

20 R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

25 R1a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

Y es N o CH;

30 R3 es un enlace o (CR₇R_{7'})_p;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 R7, R7' son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

R4 es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar

opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

5 R8 es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

donde, en cada aparición, los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

10 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

15 X es C-R1a;

A es CR31R33 o NR31;

20 R30 es H o (CR11R12)_n-R32;

R31 es H o (CR11R12)_n-R32;

R33 es H o alquilo (C₁-C₆);

25 R11, R12 son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

30 R32 es alquilo (C₁-C₆), COOR13, CONR14R15, S(O)_mR16, OH, CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

35 m es 0, 1 o 2;

R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

- R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);
 o R14 y R15 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un
 5 heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR18;
 donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR17;
 10
- R16 es alquilo (C₁-C₆);
- R17 es H o alquilo (C₁-C₆);
- 15 R18 es H o alquilo (C₁-C₆);
- R1a es H o F;
- R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;
- 20 Y es N o CH;
- R3 es un enlace o (CR₇R_{7'})_p;
- 25 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
- R7, R7' son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);
- R4 es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), OR8, cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-
 30 C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₅-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, fenilo, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar
 opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₃)-
 35 alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;
- R8 es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄);

donde, en cada aparición, los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;
 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

5

En otro grupo de realizaciones, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

10 X es C-R1a;

A es CH₂, CH-alquilo (C₁-C₆) o C(alquilo (C₁-C₆))₂;

R30 es H o (CR11R12)_n-R32;

15

R11, R12 son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3;

20 R32 es alquilo (C₁-C₆), COOR13, CONR14R15, S(O)_mR16, OH, CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

donde los grupos cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄), alcanilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₄), oxo, F y Cl;

25

m es 0, 1 o 2;

30 R13 es H o alquilo (C₁-C₆);

R14, R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR17, o cicloalquilo (C₃-C₆);

o R14 y R15 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de la lista O, S y NR18;

35

donde el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de la lista alquilo (C₁-C₄) y OR17;

40

R16 es alquilo (C₁-C₆);

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

5 R18 es H o alquilo (C₁-C₆);

R1a es H o F;

R2a es H, F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆) o CN;

10

Y es N o CH;

R3 es CH₂ o CH₂-CH₂;

15 R4 es cicloalquilo (C₃-C₈);

donde, en cada aparición, los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos de flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

20

En otro grupo de realizaciones, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia, en la que

25

X es CH;

A es CH₂;

30 R30 CH₂-CONR₁₄R₁₅;

R14 es H o alquilo (C₁-C₆);

R15 es alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con OR₁₇, o cicloalquilo (C₃-C₆);

35

R17 es H o alquilo (C₁-C₆);

R2a es H o F;

Y es N;

R3 es CH₂ o CH₂-CH₂;

5 R4 es cicloalquilo (C₃-C₈);

o su sal fisiológicamente aceptable.

10

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la lista de Ejemplos 1-01 a 1-49, 2-01 a 2-48, 3-01 a 3-04, 4-01 a 4-35, 5-01 a 5-06 y 6-01 a 6-04.

15

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de terc-butilo,

ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoico,

20

ácido 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]acético,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoato de metilo,

2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]acetato de metilo,

25

6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)isoindolin-1-ona,

2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida,

30

6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-propil-isoindolin-1-ona,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(isopropilsulfanil-3-piridil]oxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-metiltetrazol-5-il)isoindolin-1-ona,

35

2-[3-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

40

- ácido 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 5 2-[3-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[(2-metiltetrazol-10 5-il)metil]isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfanilmetil)isoindolin-1-ona,
- 15 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-metil-isoindolin-20 1-ona,
- 5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1,2-dihidroindazol-3-ona,
- 2-[6-[(3S)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-[(3S)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-indazol-2-25 il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-indazol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[3-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo,
- 2-terc-butil-6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 2-terc-butil-6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-isoindolin-1-ona,

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-hidroxietyl)isoindolin-1-ona,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,1-trimetil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-carboxamida (Estereómero I),
- 15 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,1-trimetil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-carboxamida (Estereómero II),
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,3-trimetil-4-oxo-quinazolin-2-carboxamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-4-oxo-3H-quinazolin-2-carboxamida,
- 20 N-(2-hidroxietyl)-N-metil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-1-ona,
- 25 2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2,4-difluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[5-oxo-3-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]acetamida,
- 30 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(3-ciclopropilpropil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-(4-fluorofenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-cloro-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-propanoilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 15 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pentanoilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-(4-butanoilfenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-
- 20 dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-fluorobenzoil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 25 2-[6-[(3R)-3-[(6-fluoro-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-[[[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetilsulfanil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[(6-ciclopropilsulfanil-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 35 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(trifluorometilsulfanil)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2-piridiloxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,

- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-(4-morfolinofenoksi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(pentafluoro-λ{6}-sulfanil)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 10 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 15 N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(4-metiltiazol-2-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-[(4-oxotiazol-2-il)amino]fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 20 2-[6-[(3R)-3-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 25 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-(4-oxazol-5-ilfenoksi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pirazin-2-ilfenoksi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[4-(1-etiltetrazol-5-il)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(tiadiazol-4-il)fenoksi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[3-cloro-4-(trifluorometoksi)fenoksi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-tiazol-2-ilfenoksi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,

- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 5 3-[2-cloro-5-[(3R)-1-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-il]oxi-fenil]propanoato de etilo,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[4-(ciclopropanocarbonil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 15 ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- ácido 2-[[2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetil]amino]acético,
- 20 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 25 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 35 N-ciclopropil-2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,

- 6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-
- 10 dietil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 15 6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-
- 20 oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-
- dimetil-acetamida,
- 25 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-
- 30 isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-oxo-2-
- pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)acetamida,
- 5 2-[[2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetil]amino]acetato de metilo,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
- 15 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetonitrilo,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]isoindolin-1-ona,
- 20 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-metil-isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-isopropil-isoindolin-1-ona,
- 25 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(3-hidroxiopropil)isoindolin-1-ona,
- 2-[4-fluoro-1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2,2-dimetilpropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[(6-aliloxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

35

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de terc-butilo,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoico,
- 5 ácido 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]acético,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]propanoato de metilo,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]acetato de metilo,
- 10 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)isoindolin-1-ona,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metil-3-oxo-isoindolin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 15 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-propil-isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(isopropilsulfanil-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-metiltetrazol-5-il)isoindolin-1-ona,
- 20 2-[3-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 25 ácido 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 30 2-[3-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]isoindolin-1-ona,
- 35 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(metilsulfanilmetil)isoindolin-1-ona,

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 5 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-metil-isoindolin-1-ona,
- 5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1,2-dihidroindazol-3-ona,
- 2-[6-[(3S)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 10 2-[5-[(3S)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-indazol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[5-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxo-indazol-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[3-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrololo[3,4-
- 15 b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo,
- 2-terc-butil-6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 20 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 2-terc-butil-6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-isoindolin-1-ona,
- 25 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de metilo,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,1-trimetil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-carboxamida (Estereómero I),

- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,1-trimetil-4-oxo-2,3-dihidroquinazolin-2-carboxamida (Estereómero II),
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N,3-trimetil-4-oxo-quinazolin-2-carboxamida,
- 5 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-4-oxo-3H-quinazolin-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[[6-(3-ciclopropilpropil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-[[[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-
- 15 dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 20 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-(4-fluorofenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-
- 25 acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-cloro-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-propanoilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 30 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pentanoilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-(4-butanoilfenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-
- 35 dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-fluorobenzoil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

- 2-[6-[(3R)-3-[(6-fluoro-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetilsulfanil)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-ciclopropilsulfanil-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[4-(2-ciclopropilacetil)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(trifluorometilsulfanil)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2-piridiloxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 15 N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-(4-morfolinofenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 20 2-[6-[(3R)-3-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(pentafluoro-λ{6}-sulfanil)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 25 N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(4-metiltiazol-2-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 30 N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-[(4-oxotiazol-2-il)amino]fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,

- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-(4-oxazol-5-ilfenoxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 5 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pirazin-2-ilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[4-(1-etiltetrazol-5-il)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(tiadiazol-4-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-tiazol-2-ilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 15 N,N-dimetil-2-[6-[(3R)-3-[4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]fenoxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 3-[2-cloro-5-[(3R)-1-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-il]oxi-fenil]propanoato de etilo,
- 20 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 25 ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 35 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 5 N-ciclopropil-2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 10 6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida,
- 15 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dietil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
- 20 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,
- 6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 25 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 30 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,
- 35 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,

- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)isoindolin-1-ona,
- 5 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
- 10 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetonitrilo,
- ácido 2-[6-[(3R)-3-[(6-etoxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acético,
- 15 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-metil-isoindolin-1-ona,
- 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-isopropil-isoindolin-1-ona,
- 20 6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2-(3-hidroxipropil)isoindolin-1-ona,
- 2-[4-fluoro-1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 25 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2,2-dimetilpropoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,
- 2-[6-[(3R)-3-[(6-aliloxi-3-piridil)oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y
- 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.
- 30

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

- N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 35 N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,
- 2-[4-fluoro-1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y

N,N-dimetil-2-[5-oxo-3-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]acetamida.

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,

N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida,

2-[4-fluoro-1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es N,N-dimetil-2-[1-oxo-6-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]isoindolin-2-il]acetamida.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es N,N-dimetil-2-[5-oxo-3-[(3R)-2-oxo-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]acetamida.

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,

6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-metil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida y

2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida.

5

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(2-ciclopropiletoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

10

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

En otra realización, están incluidos compuestos de la fórmula I seleccionados de la siguiente lista:

15

2-[3-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida,

20

6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona,

6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-oxo-etil]isoindolin-1-ona y

25

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida.

30

En otra realización, el compuesto de la fórmula I es 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]oxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-acetamida.

Todos los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos tales como R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'}, números tales como w o y, etc., que pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener cada vez que aparecen, independientemente entre sí, cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o

35

diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

En el presente documento, los términos “que incluye” y “que comprende” se usan en su sentido abierto y no limitante. Tal como se usa en el presente documento, los términos “(C₁-C₆)” y similares, se refieren a restos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y similares, respectivamente. En términos combinados como “hidroxi-alquilo (C₀-C₄)” la opción “alquilo (C₀)” se refiere a un enlace (es decir, en este caso un grupo hidroxilo unido directamente), o en el caso de un “alquilo (C₀)” no sustituido, este se refiere a un hidrógeno.

El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados. El término “alquenilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, donde cada doble enlace puede tener configuración E o Z. El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir de cadena recta, o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquilo (= grupos alquilo, grupos O-alquilo), grupos alquilo-carbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4. Los ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Pueden estar presentes dobles enlaces y triples enlaces en grupos alquenilo y grupos alquinilo, respectivamente, en cualquier posición. Son ejemplos de alquenilo y alquinilo, etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y sea adecuado para el propósito deseado tal como su uso como sustancia farmacéutica. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados para el propósito deseado, tal como su uso como una sustancia farmacéutica, se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I.

Independientemente uno de otro, e independientemente de cualquier otro sustituyente, los grupos alquilo, grupos alquilo divalentes, grupos alqueno, grupos alquino, grupos cicloalquilo y grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden estar localizados en cualquier posición, es decir, los citados grupos pueden estar no sustituidos con sustituyentes flúor o sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo, con 1, 2 o 3, con 1 o 2, o con 1 sustituyentes flúor. Ejemplos de los citados grupos sustituidos con flúor son trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

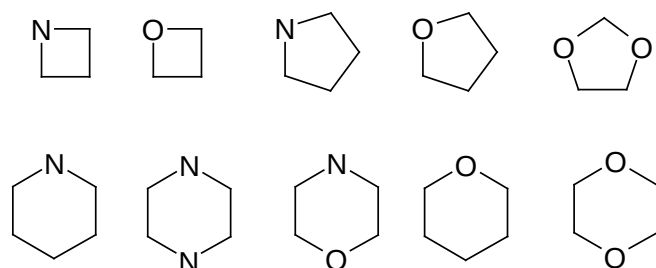
El término “alcanodiilo” o “alquilenio”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes saturados. El término “alquendiilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, donde cada doble enlace puede tener configuración E o Z. El término “alquindiilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En la medida en que puedan aplicarse, las explicaciones precedentes referidas a grupos alquilo, alqueno y alquino son de aplicación a los correspondientes grupos alcanodiilo, alquendiilo y alquindiilo, que así, pueden ser igualmente, lineales y ramificados. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes $-\text{CH}_2-$ (= metileno), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a un radical monovalente de un sistema de anillo hidrocarbonado saturado, que es monocíclico. En un grupo cicloalquilo monocíclico el número de átomos de carbono de anillo puede ser, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7 o 8. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono de anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono de anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo, es 3, 4, 5 o 6, en otra realización 3 o 4, en otra realización 3, en otra realización 5 o 6, en otra realización 5, en otra realización 6. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “heterociclo”, tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido antes, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono están reemplazados por átomos de nitrógeno u oxígeno, con la condición de que el sistema heterocicloalquilo sea estable y adecuado como subgrupo para el fin deseado del compuesto de la fórmula I tal como su uso como sustancia farmacéutica. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención, el número de heteroátomos de anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos de anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1 o 2, en otra realización 2, en otra

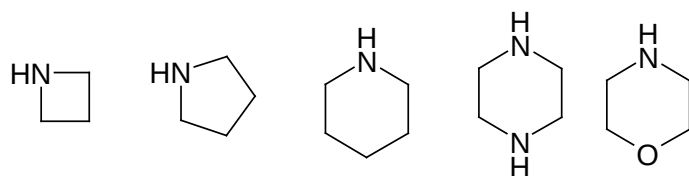
realización 1, donde los heteroátomos de anillo pueden ser iguales o distintos. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido por cualquier átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo saturado, con la excepción de átomos espiro o cabeza de puente.

- 5 Grupos heterocicloalquilo monocíclicos a modo de ejemplo derivan de, aunque sin quedar limitados a los mismos, los sistemas de anillo azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o 1,4-dioxano:



10

En una realización, los grupos heterocicloalquilo monocíclicos derivan de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina:

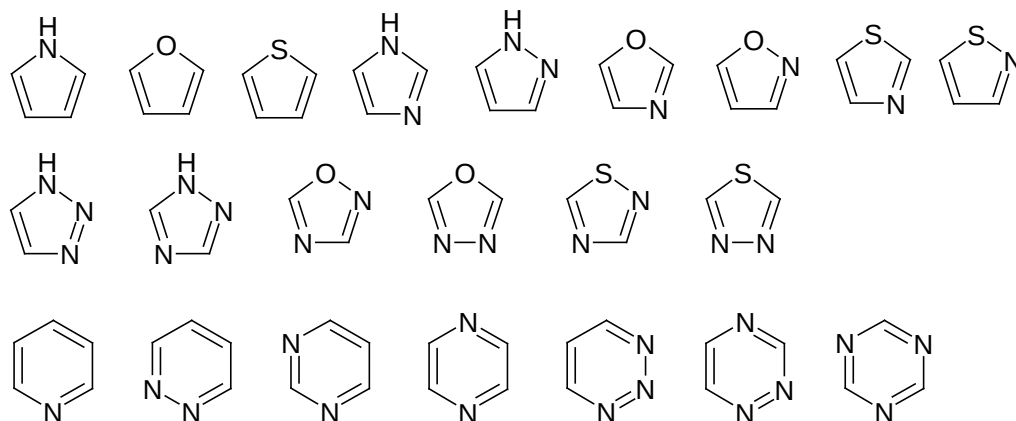


- 15 El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical derivado de un compuesto hidrocarbonado aromático por retirada de un hidrógeno tal como fenilo.

- 20 El término “heteroarilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo monocíclico totalmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los heteroátomos de anillo se eligen por lo general de N, O y S, donde N incluye átomos de nitrógeno de anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, así como átomos de nitrógeno de anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Los heteroátomos de anillo
- 25 pueden estar localizados en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea estable y adecuado como un subgrupo para el fin deseado del compuesto de la fórmula I tal como su uso como sustancia farmacéutica. Radicales heteroarilo se derivan de anillos monocíclicos de 5 miembros o de 6 miembros.

- 30 Sistemas heteroarilo a modo de ejemplo derivan de, aunque sin quedar limitados a los mismos, los siguientes sistemas de anillo: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol),

[1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina o [1,3,5]triazina:



5

10

15

20

25

30

Grupos como fenilo y restos de heterociclos aromáticos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1, sustituyentes idénticos o diferentes que pueden estar localizados en cualquier posición. Los heterociclos de nitrógeno aromáticos que en el sistema de anillos precursor llevan un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros, tales como un anillo pirrol, imidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos en átomos de carbono del anillo y/o en dichos átomos de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes en dichos átomos de nitrógeno del anillo se eligen entre grupos alquilo (C_1 - C_4), es decir, dichos átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1 - C_4). Cuando se establece con respecto a átomos de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos y cualquier otro heterociclo que puede llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, dichos átomos de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o no llevan un átomo de hidrógeno o sustituyente. Los átomos de nitrógeno del anillo que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente aparecen en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como está presente en pirrol o imidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático, incluyendo un anillo saturado. Los átomos de nitrógeno del anillo que no llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno adicional del anillo además de átomos de nitrógeno del anillo que llevan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, aparecen en un anillo aromático como está presente en tiazol, imidazol o piridina, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son parte de un doble enlace, y aparecen como átomos de nitrógeno del anillo a través de los cuales se une un anillo. En general, los átomos de nitrógeno adecuados del anillo en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I, tales como el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de piridina, también pueden estar presentes en forma de N-óxido o en forma de sal cuaternaria, por ejemplo en forma de sal de N-alquilo (C_1 - C_4) tal

como sal de N-metilo, donde en una realización de la invención, el contraión de dicha sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se obtiene a partir de un ácido que forma una sal fisiológicamente aceptable.

5 En los grupos fenilo monosustituídos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituídos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituídos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5.

Los heteroátomos del anillo pueden situarse en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de fórmula I, tal como su uso como una sustancia farmacéutica. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno del anillo no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo, en otra realización dos heteroátomos del anillo seleccionados de oxígeno y azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de ningún heterociclo. Los sustituyentes sobre grupos heterocíclicos se pueden situar en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden situarse en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo el sustituyente puede situarse en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo los sustituyentes pueden situarse en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6.

25 Cuando un grupo oxo está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema precursor. Por lo tanto, si un grupo CH₂ en una cadena o un anillo está sustituido con oxo, es decir, con un átomo de oxígeno doblemente enlazado, se convierte en un grupo CO. Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer como un sustituyente sobre un átomo de carbono en un anillo aromático tal como, por ejemplo, en un grupo fenilo.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en configuración S o sustancialmente en configuración S, o en configuración R o sustancialmente en configuración R, o en forma de una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier relación. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas

de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir en forma de enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodos levorrotatorios como dextrorrotatorios, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo sobre dobles enlaces o anillos tales como anillos de cicloalquilo, la invención incluye tanto la forma E como la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. En una realización de la invención, un compuesto que puede aparecer en dos o más formas estereoisómeras es un estereoisómero individual puro o prácticamente puro. La preparación de estereoisómeros individuales se puede realizar, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, por el uso de materiales de partida de la síntesis estereoquímicamente uniformes, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede realizar una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede realizar en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un material de partida o de un intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

En el caso de que los compuestos de fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir, grupos formadores de sal, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también incluye todos los solvatos de compuestos de fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C₁-C₄), metabolitos activos de los compuestos de fórmula I, y también profármacos y derivados de los compuestos de fórmula I que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica *in vitro* pero que se convierten *in vivo* en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar ampliamente con otros compuestos farmacológicamente activos, tales como todos los fármacos mencionados en Rote Liste 2014 (Libro rojo de 2014), por ejemplo, todos los antidiabéticos mencionados en Rote Liste 2014, capítulo 12, todos los reductores de peso o supresores del apetito mencionados en Rote Liste 2014, capítulo 06, todos los hipolipemiantes mencionados en Rote Liste 2014 17, capítulo 58, todos los hipotensivos mencionados en Rote Liste 2014,

capítulo 17, todos los nefroprotectores, mencionados en Rote Liste 2014, o todos los diuréticos mencionados en Rote Liste 2012, capítulo 36.

Las combinaciones del ingrediente activo se pueden aplicar, bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente o en forma de productos de combinación, en los que está presente una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. Cuando se administran por separado, la administración puede producirse de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. La cantidad del compuesto de la invención y el resto de ingrediente(s) farmacéuticamente aceptables y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de la combinación puede ser concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye todos los principios farmacéuticamente activos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluye cada una al menos uno de los principios farmacéuticos activos. De forma alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una forma secuencial en la que primero se administra un agente de tratamiento y segundo el otro o vice versa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o lejana en el tiempo.

La mayoría de los ingredientes activos mencionados en lo sucesivo se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville 2014.

Los agentes terapéuticos que son adecuados para las combinaciones incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como:

Insulina y derivados de la insulina, por ejemplo: insulina glargina (por ejemplo, Lantus®), insulina glargina concentrada a más de 100 U/ml, por ejemplo 270 - 330U/ml de insulina glargina o 300U/ml de insulina glargina (como se describe en el documento EP 2387989), insulina glulisina (por ejemplo, Apidra®), insulina detemir (por ejemplo, Levemir®), insulina lispro (por ejemplo, Humalog®, Liprolog®), insulina degludec (por ejemplo, DegludecPlus®, IdegLira (NN9068)), insulina aspart y formulaciones de aspart (por ejemplo, NovoLog®), insulina basal y análogos (por ejemplo, LY2605541, LY2963016, NN1436), insulina lispro PEGilada (por ejemplo, LY-275585), insulinas de acción prolongada (por ejemplo, NN1436, Insumera (PE0139), AB-101, AB-102, Sensulin LLC), insulinas de acción intermedia (por ejemplo, Humulin®N, Novolin®N), insulinas de acción rápida y de acción corta (por ejemplo, Humulin®R, Novolin®R, Linjeta® (VIAject®), insulina PH20, NN1218, HinsBet®), insulinas premezcladas, SuliXen®, NN1045, insulina plus Symlin®, PE-0139, insulina hidrogel ACP-002, e insulinas orales, inhalables, transdérmicas y bucales o sublinguales (por ejemplo, Exubera®, Nasulin®, Afrezza®, insulina tregopil, insulina TPM-02, insulina oral

Capsulin®, Oral-lyn®, Cobalamin®, ORMD-0801, insulina oral Oshadi, NN1953, NN1954, NN1956, VIAtab®).

Además, son adecuados los derivados de la insulina que se fijan a la albúmina o a otra proteína mediante un enlazador bifuncional.

5

Análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, por ejemplo: lixisenatida (por ejemplo, Lyxumia®), exenatida (por ejemplo, exendin-4, rExendin-4, Byetta®, Bydureon®, exenatida NexP), liraglutida (por ejemplo, Victoza®), semaglutida, taspoglutida, albiglutida, dulaglutida, ACP-003, CJC-1134-PC, GSK-2374697, PB-1023, TTP-054, langlenatida (HM-11260C), CM-3, GLP-1 Eligen, AB-201, ORMD-0901, NN9924, NN9926, NN9927, Nodexen, Viador-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, ZP-3022, CAM-2036, DA-3091, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, exenatida-XTEN (VRS-859), exenatida-XTEN + Glucagón-XTEN (VRS-859 + AMX-808) y GLP-1 ligado a polímero y análogos de GLP-1.

10

15

Agonistas duales de GLP-1/GIP (por ejemplo, RG-7697 (MAR-701), MAR-709, BHM081, BHM089, BHM098).

Agonistas duales de GLP-1/receptor de glucagón (por ejemplo, BHM-034, OAP-189 (PF-05212389, TKS-1225), TT-401/402, ZP2929, LAPS-HMOXM25, MOD-6030).

20

Agonistas duales de GLP-1/gastrina (por ejemplo, ZP-3022).

Otros compañeros de combinación adecuados son:

25

Otros péptidos gastrointestinales tales como el péptido YY 3-36 (PYY3-36) o análogos del mismo y polipéptido pancreático (PP) o análogos del mismo.

Agonistas o antagonistas del receptor de glucagón, agonistas o antagonistas del receptor de polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), antagonistas o agonistas inversos de grelina, xenina y análogos de los mismos.

30

Inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4), por ejemplo: alogliptina (por ejemplo, Nesina®, Kazano®), linagliptina (por ejemplo, Ondero®, Trajenta®, Tradjenta®, Trayenta®), saxagliptina (por ejemplo, Onglyza®, Komboglyze XR®), sitagliptina (por ejemplo, Januvia®, Xelevia®, Tesavel®, Janumet®, Velmetia®, Juvisync®, Janumet XR®), anagliptina, teneligliptina (por ejemplo, Tenelia®), trelagliptina, vildagliptina (por ejemplo, Galvus®, Galvumet®), gemigliptina, omarigliptina, evogliptina, dutogliptina, DA-1229, MK-3102, KM-223, KRP-104, PBL-1427, hidrocloreto de pinoxacina, y Ari-2243.

35

Inhibidores del transportador 2 de glucosa dependiente del sodio (SGLT-2), por ejemplo: canagliflozina, dapagliflozina, remogliflozina, remogliflozina etabonato, sergliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, ertugliflozina, EGT-0001442, LIK-066, SBM-TFC-039, y KGA-3235 (DSP-3235).

5 Inhibidores duales de SGLT-2 y SGLT-1 (por ejemplo, LX-4211, LIK066).

Inhibidores de SGLT-1 (por ejemplo, LX-2761, KGA-3235) o inhibidores de SGLT-1 en combinación con fármacos contra la obesidad tales como inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) (por ejemplo, GSK-1614235 + GSK-2330672).

10 Biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina, fenformina).

Tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona), análogos de glitazona (por ejemplo, lobeglitazona).

15 Agonistas o moduladores de receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR-)(alfa, gamma o alfa/gamma) (por ejemplo, saroglitazar (por ejemplo, Lipaglyn®), GFT-505), o agonistas parciales de PPAR gamma (por ejemplo, Int-131).

20 Sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, Amaryl®, glipizida) y meglitinidas (por ejemplo, nateglinida, repaglinida, mitiglinida).

Inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol, voglibosa).

Amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida, Symlin®).

25

Agonistas del receptor acoplado a proteína G 119 (GPR119) (por ejemplo, GSK-1292263, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ARRY-981, ZYG-19, DS-8500, HM-47000, YH-Chem1).

30 Agonistas de GPR40 (por ejemplo, TUG-424, P-1736, P-11187, JTT-851, GW9508, CNX-011-67, AM-1638, AM-5262).

Agonistas de GPR120 y agonistas de GPR142.

35 Agonistas de TGR5 (GPBAR1 = receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G) sistémicos o poco absorbibles (por ejemplo INT-777, XL-475, SB756050).

Otros compañeros de combinación adecuados son:

Inmunoterápicos para la diabetes, por ejemplo: antagonistas del receptor tipo 2 de quimiocina C-C (CCR-2) (por ejemplo, CCX-140, JNJ-41443532), antagonistas de interleucina 1 beta (IL-1 β) (por ejemplo, AC-201), o anticuerpos monoclonales orales (MoA) (por ejemplo, metalozamida, VVP808, PAZ-320, P-1736, PF-05175157, PF-04937319).

Agentes antiinflamatorios para el tratamiento de síndrome metabólico y diabetes, por ejemplo: inhibidores del factor nuclear kappa B (por ejemplo, Triolex[®]).

Estimulantes de proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK), por ejemplo: Imeglimina (PXL-008), Debio-0930 (MT-63-78), R-118.

Inhibidores de 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 1 (11-beta-HSD-1) (por ejemplo, LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585).

Activadores de glucocinasa (por ejemplo, PF-04991532, TTP-399 (GK1-399), GKM-001 (ADV-1002401), ARRY-403 (AMG-151), TAK-329, TMG-123, ZYGK1).

Inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa (DGAT) (por ejemplo, pradigastat (LCQ-908)), inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 (por ejemplo, trodusquemina), inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de fosfoenol piruvato carbocinasa, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa.

Modulares del transportador 4 de glucosa, agonistas del receptor 3 de somatostatina (por ejemplo, MK-4256).

Uno o más hipolipemiantes son también adecuados como compañeros de combinación, por ejemplo: inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-reductasa (HMG-CoA-reductasa) tales como simvastatina (por ejemplo, Zocor[®], Inegy[®], Simcor[®]), atorvastatina (por ejemplo, Sortis[®], Caduet[®]), rosuvastatina (por ejemplo, Crestor[®]), pravastatina (por ejemplo, Lipostat[®], Selipran[®]), fluvastatina (por ejemplo, Lescol[®]), pitavastatina (por ejemplo, Livazo[®], Livalo[®]), lovastatina (por ejemplo, Mevacor[®], Advicor[®]), mevastatina (por ejemplo, Compactin[®]), rivastatina, cerivastatina (Lipobay[®]), fibratos tales como bezafibrato (por ejemplo, Cedur[®] retard), ciprofibrato (por ejemplo, Hyperlipen[®]), fenofibrato (por ejemplo, Antara[®], Lipofen[®], Lipanthyl[®]), gemfibrozilo (por ejemplo, Lopid[®], Gevilon[®]), etofibrato, simfibrato, ronifibrato, clinofibrato, clofibrada, ácido nicotínico y derivados del mismo (por ejemplo, niacina, incluyendo formulaciones de liberación lenta de niacina), agonistas del receptor 1 de ácido nicotínico (por ejemplo, GSK-256073), agonistas delta

de PPAR, inhibidores de acetil-CoA-acetiltransferasa (ACAT) (por ejemplo, avasimibe), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimibe, Ezetrol®, Zetia®, Liptruzet®, Vytorin®, S-556971), sustancias que se unen a ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colesevelam), inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (IBAT) (por ejemplo, GSK-2330672, LUM-002), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) (por ejemplo, lomitapida (AEGR-733), SLx-4090, granotapida), moduladores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (por ejemplo, alirocumab (REGN727/SAR236553), AMG-145, LGT-209, PF-04950615, MPSK3169A, LY3015014, ALD-306, ALN-PCS, BMS-962476, SPC5001, ISIS-394814, 1B20, LGT-210, 1D05, BMS-PCSK9Rx-2, SX-PCK9, RG7652), reguladores a mayores niveles de receptores de LDL, por ejemplo agonistas beta del receptor de hormona tiroidea selectiva del hígado (por ejemplo, eprotirome (KB-2115), MB07811, sobetirome (QRX-431), VIA-3196, ZYT1), compuestos que elevan los niveles de HDL tales como: inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) (por ejemplo, anacetrapib (MK0859), dalcetrapib, evacetrapib, JTT-302, DRL-17822, TA-8995, R-1658, LY-2484595, DS-1442), o inhibidores duales CETP/PCSK9 (por ejemplo, K-312), reguladores del módulo de unión a ATP (ABC1), moduladores del metabolismo de los lípidos (por ejemplo, BMS-823778, TAP-301, DRL-21994, DRL-21995), inhibidores de fosfolipasa A2 (PLA2) (por ejemplo, darapladib, Tyrisa®, varespladib, rilapladib), potenciadores de ApoA-I (por ejemplo, RVX-208, CER-001, MDCO-216, CSL-112), inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, ETC-1002), moduladores del metabolismo de los lípidos (por ejemplo, BMS-823778, TAP-301, DRL-21994, DRL-21995) y ácidos grasos omega-3 y derivados de los mismos (por ejemplo, icosapent etilo (AMR101), Epanova®, AKR-063, NKPL-66, PRC-4016, CAT-2003).

Otros compañeros de combinación adecuados son una o más sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, tales como por ejemplo:

Bromocriptina (por ejemplo, Cycloset®, Parlodel®), fentermina y formulaciones o combinaciones de fentermina (por ejemplo, Adipex-P, Ionamina, Qsymia®), benzfetamida (por ejemplo, Didrex®), dietilpropiona (por ejemplo, Tenuate®), fendimetrazina (por ejemplo, Adipost®, Bontril®), bupropiona y combinaciones (por ejemplo, Zyban®, Wellbutrin XL®, Contrave®, Empatic®), sibutramina (por ejemplo, Reductil®, Meridia®), topiramat (por ejemplo, Topamax®), zonisamida (por ejemplo, Zonegran®), tesofensina, antagonistas opioides tales como naltrexona (por ejemplo, Naltrexin®, naltrexona + bupropiona), antagonistas del receptor 1 cannabinoide (CB1) (por ejemplo, TM-38837), antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH-1) (por ejemplo, BMS-830216, ALB-127158(a)), agonistas y agonistas parciales del receptor MC4 (por ejemplo, AZD-2820, RM-493), neuropéptido Y5 (NPY5) o antagonistas de NPY2 (por ejemplo, velneperit, S-234462), agonistas de NPY4 (por ejemplo, PP-1420), agonistas del receptor beta-3-

- adrenérgico, leptina y miméticos de leptina, agonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina 2c (5HT2c) (por ejemplo, lorcaserina, Belviq®), pramlintida/metreleptina, inhibidores de lipasa tales como cetilistat (por ejemplo, Cametor®), orlistat (por ejemplo, Xenical®, Calobalin®), inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, ALS-L1023), betahistidina y
- 5 antagonistas de histamina H3 (por ejemplo, HPP-404), inhibidores de AgRP (proteína r-agouti) (por ejemplo, TTP-435), inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina (por ejemplo, Fluctine®), duloxetina (por ejemplo, Cymbalta®), inhibidores duales o triples de la recaptación de monoamina (dopamina, norepinefrina y recaptación de serotonina) tales como sertralina (por ejemplo, Zoloft®), tesofensina, inhibidores de
- 10 metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) (por ejemplo, beloranib) y oligonucleótidos antisentido contra la producción de receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) (por ejemplo, ISIS-FGFR4Rx) o péptido 1 contra la diana prohibitina (por ejemplo, Adipotide®).
- 15 Además, combinaciones con fármacos para influir en la tensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis, por ejemplo: son adecuados donantes de óxido nítrico, antagonistas de AT1 o antagonistas del receptor de angiotensina II (AT2) tales como telmisartán (por ejemplo, Kinzal®, Micardis®), candesartán (por ejemplo, Atacand®, Blopress®), valsartán (por ejemplo, Diovan®, Co-Diovan®), losartán (por ejemplo, Cosaar®),
- 20 eprosartán (por ejemplo, Teveten®), irbesartán (por ejemplo, Aprovel®, CoAprovel®), olmesartán (por ejemplo, Votum®, Olmetec®), tasosartán, azilsartán (por ejemplo, Edarbi®), bloqueadores duales del receptor de angiotensina (ARB duales), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), activadores de ECA-2, inhibidores de renina, inhibidores de prorenina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE),
- 25 bloqueadores del receptor de endotelina (ET1/ETA), antagonistas de endotelina, diuréticos, antagonistas de aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, bloqueadores alfa, antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, bloqueadores beta, bloqueadores mixtos alfa/beta, antagonistas del calcio, bloqueadores del canal de calcio (CCB), formulaciones nasales del bloqueador del canal de calcio diltiazem (por ejemplo, CP-404),
- 30 mineralocorticoides/CCB duales, antihipertensivos de acción central, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de aminopeptidasa-A, inhibidores de vasopéptido, inhibidores duales de vasopéptido tales como inhibidores de neprilisina-ECA o neprilisina-ECE, inhibidores de acción dual del receptor de AT-neprilisina, antagonistas duales de AT1/ETA, disruptores de productos finales de la glicación avanzada (AGE), renalasa
- 35 recombinante, vacunas para la tensión arterial tales como vacunas anti-RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona), vacunas AT1- o AT2, fármacos basados en farmacogenómicos para la hipertensión tales como moduladores de polimorfismos genéticos con respuesta antihipertensiva, inhibidores de la agregación de trombocitos y otras combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable del mismo combinada con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañero de combinación, para preparar un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas por la unión a GPR119 y por la modulación de su actividad. Es preferentemente una enfermedad en el contexto del síndrome metabólico, en particular una de las enfermedades o afecciones recogidas más arriba, más particularmente la diabetes o la obesidad o complicaciones de las mismas.

El uso de los compuestos de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en combinación con una o más sustancias activas, puede tener lugar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa, puede tener lugar simultáneamente o en momentos alternados, pero particularmente dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se dan juntas al paciente; si se utilizan en momentos alternados, las dos sustancias activas se administran al paciente en un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

En consonancia, en otro aspecto, esta invención se refiere a un medicamento que comprende compuestos de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

Los compuestos de acuerdo con la invención, o la sal fisiológicamente aceptable o solvato de la misma, y la sustancia activa adicional a combinar con ella, pueden ambas estar presentes juntas en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el denominado kit de partes.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse a animales, en particular a mamíferos incluyendo seres humanos, como medicamentos por sí mismos, mezclados entre sí, o en la forma de composiciones farmacéuticas. La administración se puede realizar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones incluyendo soluciones acuosas, alcohólicas y

oleosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, o para perfusión, en particular soluciones acuosas.

5

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de unidades separadas, por ejemplo cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de la fórmula I; como polvos o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Así, se puede preparar, por ejemplo, un comprimido por compresión o por moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos prensados se pueden producir comprimiendo el compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea apropiado mezclados con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s) en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden ser preparados por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y ha sido humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

25

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden pastillas para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un saborizante, típicamente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

30

Formulaciones revestidas y formulaciones de liberación lenta revestidas, en especial formulaciones resistentes a los ácidos y jugos gástricos, también pertenecen al marco de la invención. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

35

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están, preferiblemente, en la forma de supositorios de una sola dosis. Se pueden producir al

mezclar un compuesto de la fórmula I con uno o varios vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y dar la mezcla resultante.

5 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor deseado. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones pueden producirse preferiblemente mezclando el
10 compuesto con agua y haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo.

15 Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de pomadas, cremas, tinturas, pulverizaciones, polvos o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación, por ejemplo, en la forma de pulverizadores nasales o mezclas en aerosol o, formas tales como microcápsulas, implantes o varillas.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos utilizados pueden ser vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo,
25 de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches sencillos, los cuales son adecuados para estrecho contacto durante largo tiempo con la epidermis del
30 paciente. Dichos parches contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada, si corresponde, disuelto y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una opción particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o
35 iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse adicionalmente en sistemas para liberación local de fármacos, por ejemplo, en prótesis endovasculares revestidas para

prevenir o reducir la reestenosis en las endoprótesis vasculares o aplicando los mismos localmente por medio de un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

5 La dosificación de compuestos de acuerdo con la invención para conseguir el efecto terapéutico deseable depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso deseado, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria normalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (normalmente entre 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de masa corporal, por ejemplo 10 3-10 mg/kg·día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar de forma adecuada como una perfusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones de infusión adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 100 ng, típicamente de 1 ng a 100 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del 15 ingrediente activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones monodosis, que pueden administrarse por vía oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la prevención y/o tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden usarse en sí mismos 20 como el compuesto, pero están presentes preferiblemente en forma de una composición farmacéutica con un vehículo compatible. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis individual, por 25 ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Análogamente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o 30 excipientes farmacológicamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por medio de los cuales pueden obtenerse los compuestos y que se resumen a continuación.

35

Abreviaturas

Las abreviaturas en este documento tienen sus significados habituales, a no ser que se definan de otro modo en el presente documento. A continuación puede encontrarse una lista a modo de ejemplo de abreviaturas usadas.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
uma	unidad de masa atómica
atm	atmósfera (unidad de presión, 101325 Pa)
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
BSA	albúmina de suero bovino
AMPc	monofosfato de adenosina cíclico
cat.	catalizados / catalizado
CDI	carbonil diimidazol
dba	dibencilidenoacetona
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropil-etil-amina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMEM	Medio Eagle modificado por Dulbecco
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	difenilfosfinoferroceno
AE	acetato de etilo
CE ₅₀	concentración que provoca un 50% de la máxima respuesta
EDCI	etil dimetilaminopropil carbodiimida
IEP	ionización por electropulverización
FA	ácido fórmico
FCS	suero bovino fetal
GPR119	receptor 119 acoplado a proteína G
H	hora(s)
Hal	halógeno (átomo)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
HBSS	solución salina tamponada de Hank
HEK 293	célula renal embrionaria humana 293
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HMDS	hexametildisilazano
HMPA	triamida de ácido hexametilfosfórico
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
HTRF	fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
IBMX	1-metil-3-(2-metilpropil)-7H-purina-2,6-diona
CL-EM	cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
LG	grupo saliente
MeCN	cianuro de metilo (acetonitrilo)
min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masas
MTBE	metil-terc-butiléter
NMP	N-metil-pirrolidin-2-ona
RMN	resonancia magnética nuclear (espectro)
PBS	suero salino tamponado con fosfato
PE	éter de petróleo
PMBCl	cloruro de para-metoxibencilo

Abreviatura	Significado
Tr	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente
CGS	cromatografía sobre gel de sílice
SiO ₂	gel de sílice (para cromatografía)
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
MT	metal de transición
TMS	tetrametilsilano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
Ts	para-tolilsulfonilo
UV	ultravioleta (espectro)

Procedimientos de síntesis

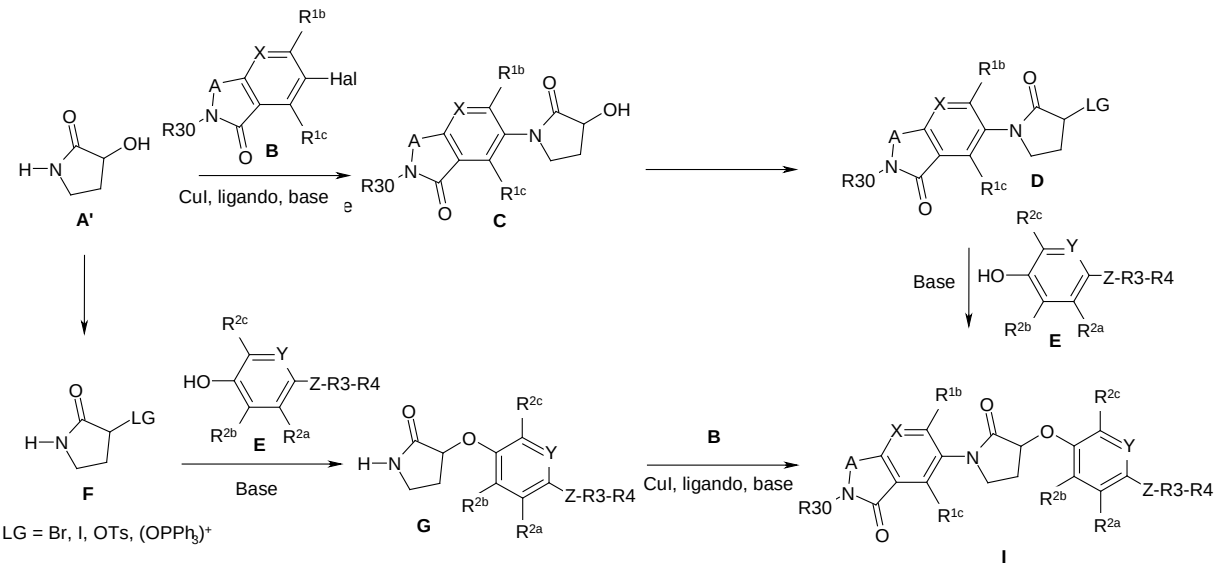
Las variables en las fórmulas de los esquemas representan restos como los definidos antes, a no ser que se indiquen otros significados.

5 Descripciones detalladas de los procedimientos típicos a los que se hace referencia en esta sección pueden encontrarse en la sección de Ejemplos.

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I pueden prepararse combinando procedimientos de síntesis conocidos. En un primer procedimiento, se acopla 3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (A') (disponible de forma comercial como mezcla racémica y en ambas formas enantioméricas) con haluros de arilo bicíclicos B (de forma típica Hal es Br o I) para proporcionar intermedios C. Un ejemplo de condiciones de acoplamiento adecuadas (CuI, N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina, carbonato de cesio) puede encontrarse en el Procedimiento típico 1. La conversión del grupo hidroxilo en C a un grupo saliente adecuado (LG es, por ejemplo Br, I, OTs o OPPh₃⁺) puede llevarse a cabo con diversos reaccionantes bien conocidos (por ejemplo, PPh₃/I₂, PPh₃/CBr₄, PPh₃/DIAD o TsCl/NEt₃) proporcionando los intermedios D, que pueden aislarse o pueden hacerse reaccionar sin aislamiento con bloques de formación de hidroxilo-arilo de tipo E usando una base apropiada (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH). Por ejemplo, las condiciones en el Procedimiento típico 3 pueden aplicarse para acoplar intermedios C y E para proporcionar compuestos I.

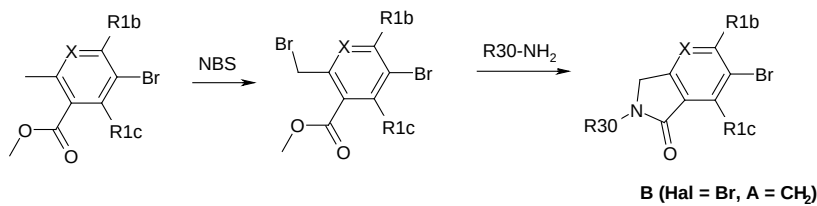
Un segundo procedimiento para sintetizar compuestos I parte de una pirrolidin-2-ona sustituida con un grupo saliente (LG) en posición 3 (estructuras F), que puede prepararse haciendo reaccionar A' con los reaccionantes citados antes. Otros procedimientos de preparación de estructuras F son conocidos (por ejemplo, ciclación promovida por bases de 2,4-dibromo-butiramida). Los Intermedios F pueden aislarse o generarse in situ con hidroxilo-arilos E (de forma típica en presencia de una base como se ha descrito antes) para proporcionar intermedios G. Como etapa final, por ejemplo, el acoplamiento catalizado por cobre con haluros de arilo B, proporciona los compuestos I deseados (Esquema 1).

Esquema 1.



5 Pueden prepararse isoindolinonas B (Hal = Br, A = CH₂) mediante reacción de ésteres metílicos del ácido 5-bromo-2-bromometil-benzoico (X = C-R1a) o ésteres metílicos del ácido 5-bromo-2-bromometil-nicotínico (X = N) con aminas R30-NH₂ (Esquema 2a).

Esquema 2a.

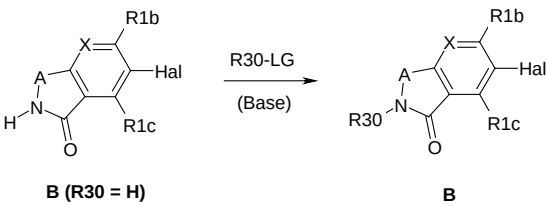


10

La alquilación de isoindolinonas N-sustituidas B (R30 = H), por ejemplo, con R30-LG en las condiciones ejemplo indicadas en el Procedimiento típico 2, da acceso a otros intermedios B como se ilustra en el Esquema 2b.

15

Esquema 2b.



20

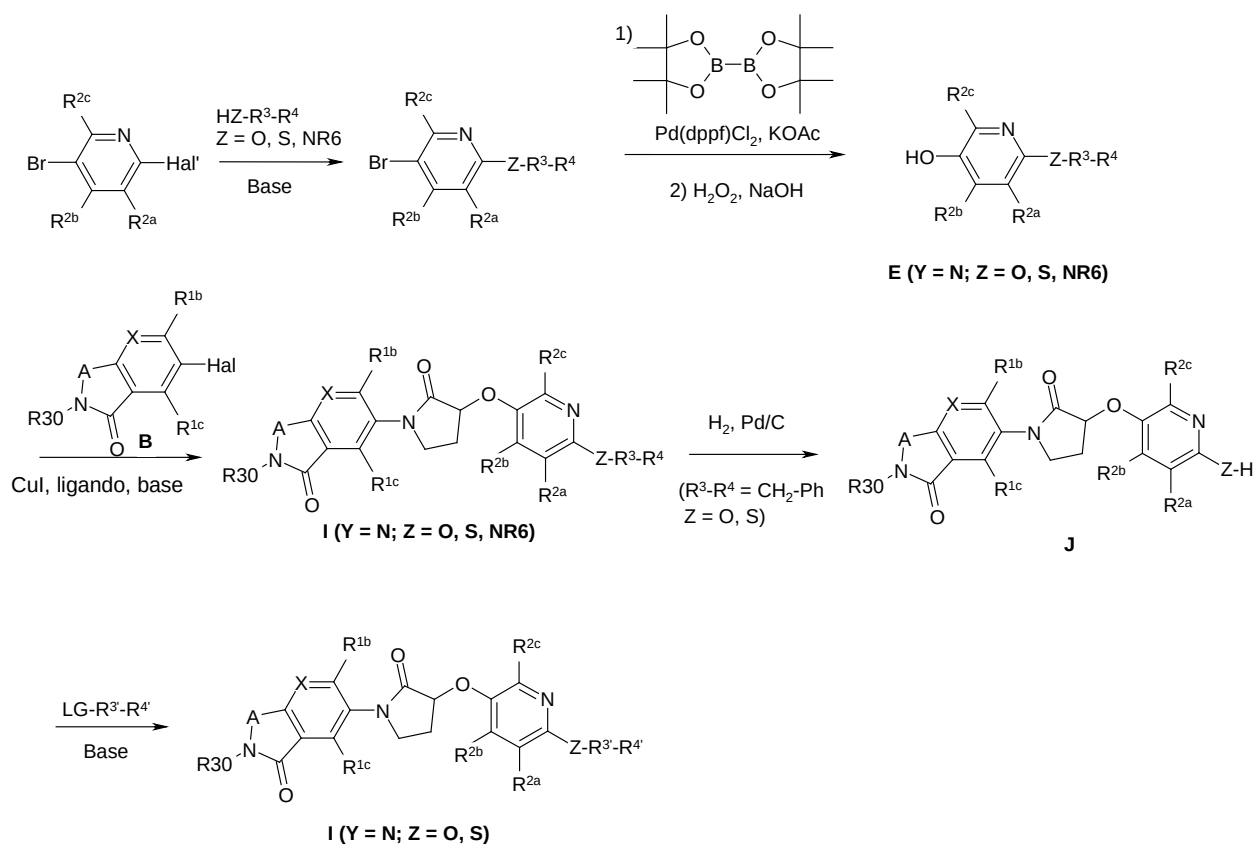
Determinados compuestos I (Y = N; Z = O, S, NR₆) pueden prepararse acoplando haluros de arilo B con hidroxi-piridinas E (Y = N; Z = O, S, NR₆). Dichas hidroxi-piridinas E pueden prepararse desplazando un haluro (F, Cl, Br o I) en la posición 2 de 5-bromo-2-halo-piridinas, que están sustituidas con R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}, usando nucleófilos del tipo HZ-R³-R⁴ (Z = O, S, NR₆) seguido de conversión del sustituyente 5-bromo a un grupo hidroxilo (por

ejemplo, por oxidación de un grupo boronato introducido por acoplamiento catalizado por paladio con bis-pinacolato-diboro). Véase el Procedimiento típico 6 para las condiciones ejemplo para la reacción de desplazamiento nucleófilo, el Procedimiento típico 5 para ejemplos de condiciones de oxidación de boronato, el Procedimiento típico 4 para un ejemplo de condiciones para instalar un grupo boronato y el Esquema 3 para ilustrar el procedimiento general.

Puede separarse un grupo bencilo ($R^3-R^4 = CH_2-Ph$) en compuestos I ($Y = N, Z = O, S$) por ejemplo, por hidrogenólisis para proporcionar intermedios J, que pueden alquilarse por $LG-R^{3'}-R^{4'}$, estando definidos $R^{3'}$ y $R^{4'}$ como R^3 y R^4 respectivamente, para proporcionar compuestos I ($Y = N; Z = O, S$).

Por ejemplo, la estructura J puede ser una 2-hidroxi-piridina ($Z = O$), que puede alquilarse en condiciones de Mitsunobu ($PPh_3/DIAD$; véase, por ejemplo, el Procedimiento típico 3) que parte de alcoholes $HO-R^{3'}-R^{4'}$. La trifenilfosfina puede introducirse en la reacción como polímero. Puede reemplazarse DIAD por otros azodicarboxilatos (por ejemplo, DEAD). De forma alternativa, las estructuras J pueden hacerse reaccionar con haluros de alquilo como se ejemplifica en el Procedimiento típico 10.

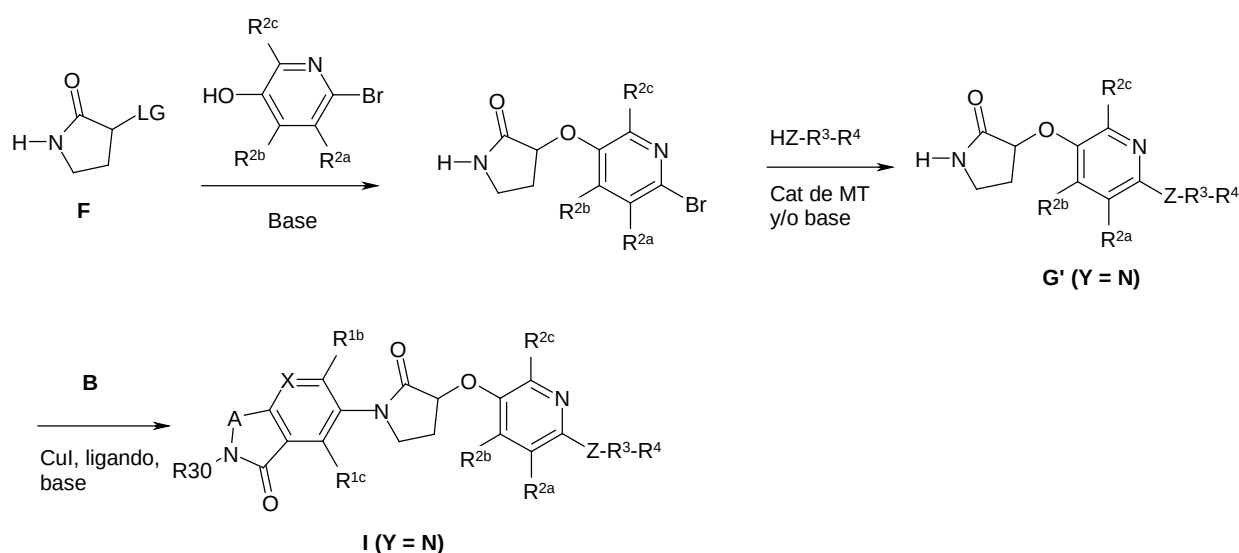
Esquema 3.



Determinados compuestos distintos de la invención pueden prepararse por reacción de hidroxi-pirrolidinonas C con 6-bromo-piridin-3-oles en condiciones de Mitsunobu y posterior reemplazo catalizado por un metal de transición del átomo de Br por $Z-R^3-R^4$.

La variación del orden de las etapas en la secuencia de síntesis proporciona otros procedimientos para preparar compuestos I. Por ejemplo, los intermedios F pueden hacerse reaccionar con 6-bromo-piridin-3-oles y seguidamente puede intercambiarse el sustituyente bromo por $Z-R^3-R^4$ para proporcionar intermedios G ($Y = N$). En una última etapa, el acoplamiento con haluros de arilo B proporciona de nuevo compuestos I ($Y = N$) como se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4.



- 5 Pueden obtenerse otros derivados de fórmula I (por ejemplo, con $R_{30} = \text{CH}_2\text{COOH}$) escindiendo la funcionalidad éster en estructuras I ($R_{30} = \text{CH}_2\text{COO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)) por ejemplo, usando las condiciones descritas en los Procedimientos típicos 7a, 7b y 7c. Aun otros compuestos I ($R_{30} = \text{CH}_2\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$) se proporcionan por la reacción de dichos ácidos con aminas de la estructura $\text{HNR}_{14}\text{R}_{15}$ usando, por ejemplo, EDCI como reaccionante de acoplamiento (véase el Procedimiento típico 9 para las condiciones ejemplo).
- 10

Métodos analíticos

- Los ejemplos se caracterizaron por métodos analíticos convencionales. Esto incluye al menos dos métodos (por ejemplo, seleccionados de HPLC, EM, RMN de ^1H). En particular, los datos de EM y HPLC se obtuvieron por HPLC/EM analítica combinada (CLES). Por ejemplo, se usaron los siguientes métodos CLEM.
- 15

Método A

- Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm, 1,7 μm ; fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,05%) : ($\text{MeCN} + \text{FA}$ al 0,035%) 98:2 (0 min) a 5:95 (2 min) a 5:95 (2,6 min) a 95:5 (2,7 min) a 95:5 (3 min); caudal: 0,9 ml/minuto; temperatura de la columna: 55 $^\circ\text{C}$; método de ionización: ES^+ ; longitud de onda UV: 220 nm.
- 20

Método B

- Columna: Waters XBridge C18 4,6*50 mm, 2,5 μm ; fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,1%) : ($\text{MeCN} + \text{FA}$ al 0,1%) 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min); caudal: 0,9 ml/minuto; temperatura de la columna: 55 $^\circ\text{C}$; método de ionización: ES^+ ; longitud de onda UV: 220 nm.
- 25

Método C

- Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm, 1,7 μm ; fase móvil: ($\text{H}_2\text{O} + \text{FA}$ al 0,05%) : ($\text{MeCN} + \text{FA}$ al 0,035%) 95:5 (0 min) a 5:95 (2 min) a 5:95 (2,6 min) a 95:5 (2,7 min) a 95:5
- 30

(3 min); caudal: 0,9 ml/minuto; temperatura de la columna: 55 °C; método de ionización: ES⁺; longitud de onda UV: 220 nm.

Método D

5 Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm, 1,7 μm; fase móvil: (H₂O + FA al 0,1%) : MeCN + FA al 0,08%) 95:5 (0 min) a 5:95 (1,1 min) a 5:95 (1,7 min) a 95:5 (1,8 min) a 95:5 (2 min); caudal: 0,9 ml/minuto; temperatura de la columna: 55 °C; método de ionización: ES⁺; longitud de onda UV: 220 nm.

Método E

10 Columna: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7 μm; fase móvil: (H₂O + FA al 0,05%) : (MeCN + FA al 0,035%) 95:5 (0 min) a 5:95 (1,1 min) a 5:95 (1,7 min) a 95:5 (1,8 min) a 95:5 (2 min); caudal: 0,9 ml/minuto; temperatura de la columna: 55 °C; método de ionización: ES⁺; longitud de onda UV: 220 nm.

15 En general, los datos HPLC se representan por el tiempo de retención (Tr; en min); los datos de EM se dan como el número másico observado (m/z) del ion [M+H]⁺ (si está presente) y los datos de RMN de ¹H se presentan en listas de desplazamientos químicos δ (en ppm frente a TMS) de las señales observadas (el número de átomos de hidrógeno se determinó usando el área bajo la señal respectiva; la multiplicidad de la señal se caracteriza como sigue: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, dt =

20 doblete de tripletes, q = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho; Las constantes de acoplamiento *J* se expresan en Hercios (Hz). Para la espectroscopía de RMN se usaron disolventes deuterados.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos son realizaciones particulares de la invención. Estos ilustran en parte el ámbito de la invención sin limitarlo.

Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales y normales, a no ser que se indique de otro modo.

30 Los ejemplos se prepararon, aislaron y analizaron por los procedimientos y métodos dados. De forma alternativa, estos pueden prepararse por los métodos de síntesis generales detallados antes. Otras variaciones de los procedimientos de síntesis pueden proponerse por un experto en la técnica.

35 Cuando compuestos ejemplo que contienen un grupo básico se purificaron por HPLC preparativa en un material en columna de fase inversa y, como es habitual, el eluyente era una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético (TFA), estos se obtuvieron en parte en la forma de su sal de adición con TFA, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como condiciones de evaporación y liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplo y sus fórmulas estructurales no se especifica ningún TFA presente.

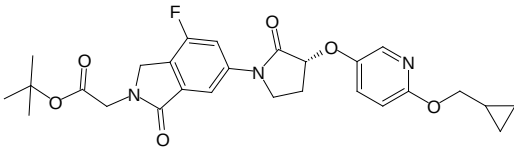
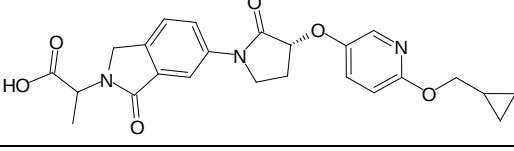
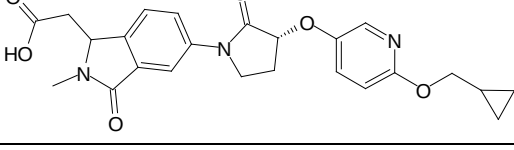
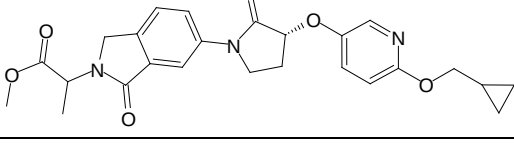
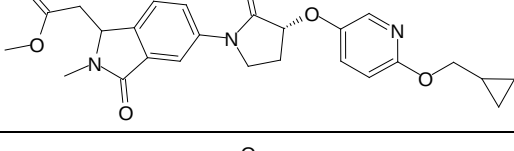
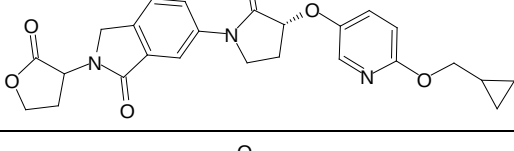
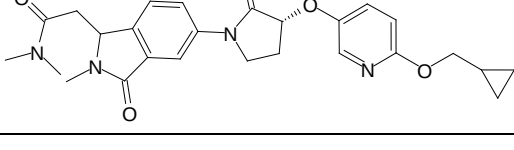
Preparación de Ejemplos 1

Ejemplo 1-01 (Procedimiento típico 1)

5 A una mezcla de 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)acetato de terc-butilo (50 mg), (R)-3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona (43 mg) y 1,4-dioxano (3 ml) se añadió *N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina (128 mg) y carbonato de cesio (71 mg). La mezcla se purgó durante 5 minutos con un flujo de argón y se añadió CuI (17 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta TA, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el Ejemplo 1-01.

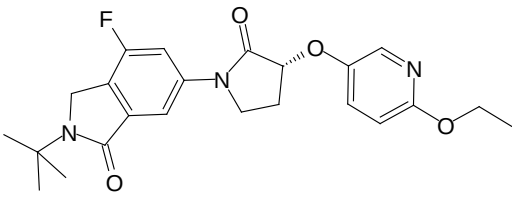
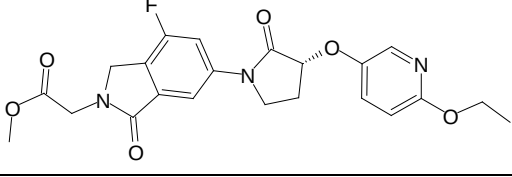
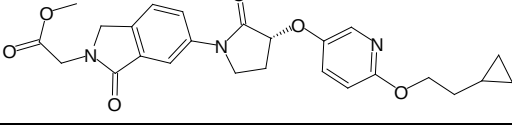
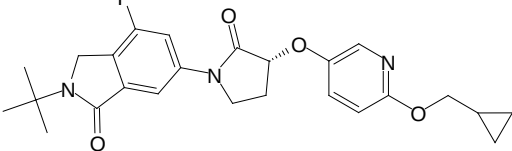
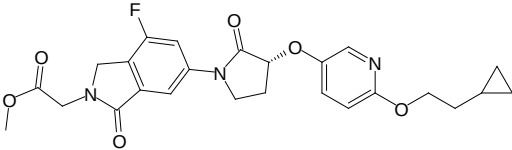
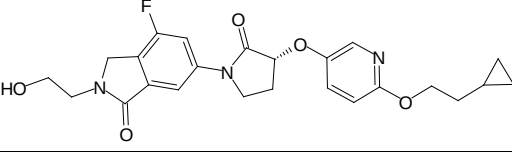
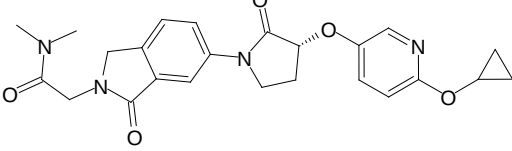
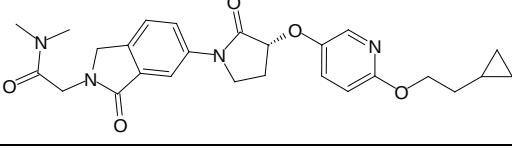
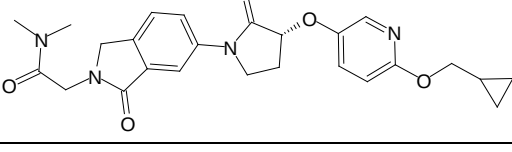
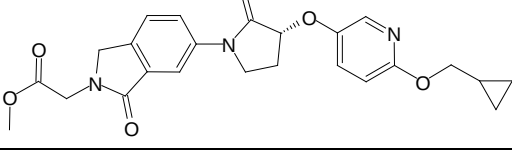
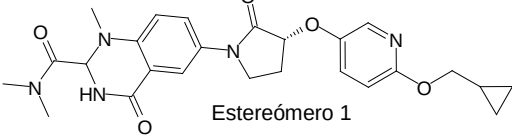
10 Siguiendo esencialmente el Procedimiento típico 1, se prepararon los Ejemplos 1 en la Tabla 1 usando los respectivos bromuros de arilo y pirrolidinonas 3-sustituídas.

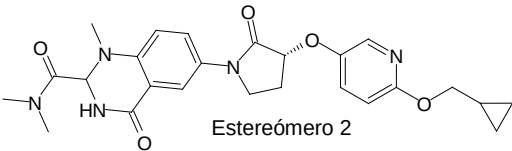
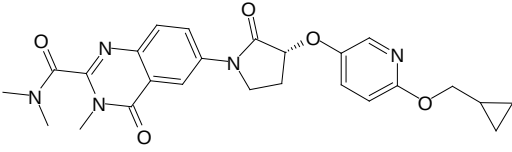
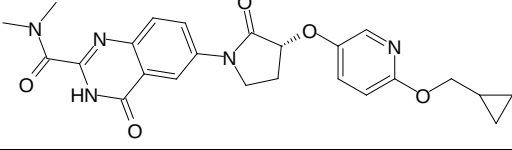
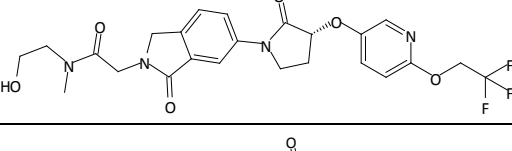
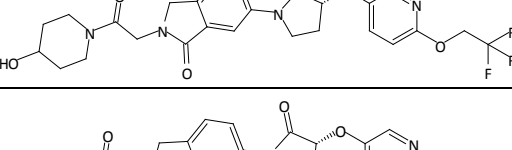
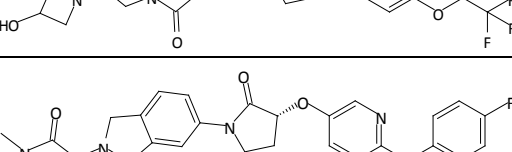
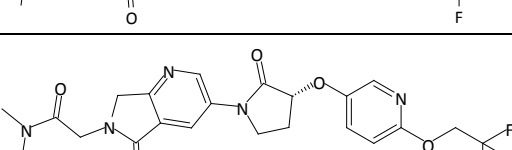
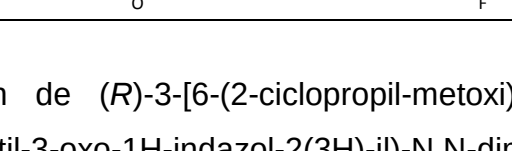
Tabla 1.

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
1-01		A	1,89	512,3
1-02		A	1,60	452,2
1-03		A	1,53	452,1
1-04		A	1,70	466,2
1-05		A	1,65	466,2
1-06		A	1,63	464,3
1-07		A	1,60	479,4

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
1-08		A	1,75	422,1
1-09		A	1,62	469,3
1-10		A	1,68	462,4
1-11		A	1,52	466,3
1-12		A	1,68	493,4
1-13		B	3,95	479,4
1-14		B	3,95	452,3
1-15		A	1,74	466,3
1-16		C	1,71	477,2
1-17		A	1,68	490,3
1-18		A	1,67	494,4

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
1-19		A	1,56	474,3
1-20		A	1,81	458,2
1-21		A	1,53	469,2
1-22		A	1,50	438,2
1-23		A	1,67	412,1
1-24		A	1,45	381,1
1-25		A	1,59	465,4
1-26		A	1,58	480,3
1-27		A	1,58	480,3
1-28		C	1,74	506,1
1-29		A	1,70	466,1

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
1-30		A	1,83	428,3
1-31		A	1,65	444,2
1-32		A	1,77	466,2
1-33		A	1,91	454,2
1-35		A	1,84	484,1
1-36		A	1,72	456,3
1-37		A	1,40	451,2
1-38		A	1,66	479,2
1-39		A	1,58	465,3
1-40		A	1,65	452,3
1-41	 Estereómero 1	A	1,60	480,3

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
1-42	 Estereómero 2	A	1,60	480,3
1-43		C	1,83	478,1
1-44		A	1,72	464,2
1-45		C	1,58	523,1
1-46		C	1,60	549,1
1-47		C	1,57	521,1
1-48		C	1,64	523,2
1-49		C	1,51	494,2

La reacción de (R)-3-[6-(2-ciclopropil-metoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona con 2-(5-bromo-1-metil-3-oxo-1H-indazol-2(3H)-il)-N,N-dimetilacetamida de acuerdo con el Procedimiento típico 1 proporcionó una mezcla bruta, que se separó por HPLC (columna: Chiralcel OD-H/126, 4,6*250 mm; fase móvil: EtOH/MeOH 1:1 con TFA al 0,1%; caudal: 1,0 ml/minuto; temperatura de la columna: 30 °C; longitud de onda UV: 224 nm) proporcionando los Ejemplos 1-41 (Tr = 5,00 min), 1-26 (Tr = 6,89 min), 1-27 (Tr = 7,78 min) y 1-42 (Tr = 12,46 min).

Ocasionalmente se obtuvieron ácidos carboxílicos (por ejemplo, Ejemplos 1-03 y 1-14, respectivamente) como productos adicionales a partir de la mezcla de reacción debido a hidrólisis de éster (parcial) (por ejemplo, en la reacción de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)propanoato de metilo y 2-(5-bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de metilo, respectivamente, con (R)-3-[6-(2-ciclopropil-metoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona de acuerdo con el Procedimiento típico 1). Los ácidos carboxílicos obtenidos pueden

5

10

convertirse en ésteres metílicos (por ejemplo, Ejemplos 1-05 y 1-15, respectivamente) disolviendo el ácido respectivo en DCM (5 ml/mmol) y metanol (0,5 ml/mmol) y adición de TMSCHN₂ (1,5 equiv.). Después de cesar la generación de gas, la mezcla de reacción se evaporó proporcionando el éster metílico deseado.

5

Preparación de pirrolidin-2-onas 3-sustituidas

(*R*)-3-[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona (Procedimiento típico 3)

A una mezcla de THF (200 ml) y DCM (100 ml) bajo argón se añadió trifenilfosfina (polímero, 1,8 mmol/g, 20 g). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (8,87 g). Después de 5 minutos se añadieron (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (3,1 g) y 6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-ol (6,0 g). Después de 30 minutos se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂; DCM/MeOH 15:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 289 [M+H]^+$.

6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-ol

Una mezcla de 6-bromo-piridin-3-ol (8,0 g), 4-fluorofenol (15,5 g) y carbonato de cesio (30 g) se calentó hasta 170°C durante 6 horas. Después de que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, esta se distribuyó entre agua y MTBE. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂; AE/heptano 1:1,5) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 206 [M+H]^+$.

20

(*R*)-3-[6-(2-Ciclopropil-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

A una mezcla de (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (0,79 g), 6-(2-ciclopropil-etoxi)-piridin-3-ol (1,4 g), trifenilfosfina (2,25 g), DCM (30 ml) y THF (20 ml) se añadió DIAD (1,74 g). Después de 2 días la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CGS (eluyente: AE/MeOH 9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 263 [M+H]^+$.

6-(2-Ciclopropil-etoxi)-piridin-3-ol (Procedimiento típico 4)

Una mezcla de 5-bromo-2-(2-ciclopropil-etoxi)-piridina (2,2 g), bis(pinacolato)diboro (2,54 g) y 1,4-dioxano (15 ml) se purgó con argón. Se añadieron acetato de potasio (2,68 g) y Pd(dppf)Cl₂ (0,35 g). La mezcla se irradió en un aparato de microondas durante 1 hora a 80°C. Después de que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, esta se distribuyó entre agua y AE. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró obteniendo el boronato bruto.

Procedimiento típico 5

El boronato bruto anterior se disolvió en THF (50 ml) y se añadieron NaOH (40% en agua, 10 ml) y H₂O₂ (30% en agua, 3 ml). Después de 3 horas la mezcla se neutralizó y se extrajo con AE. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 180 [M+H]^+$.

5-Bromo-2-(2-ciclopropil-etoxi)-piridina (Procedimiento típico 6)

Una mezcla de 2-ciclopropil-etanol (4,1 g) y DMF (15 ml) bajo argón se trató con NaH (60% en aceite mineral, 0,45 g). Después de 4 horas se añadió 5-bromo-2-fluoro-piridina (3,0 g) a 0°C. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se distribuyó entre agua y AE. La fase orgánica se lavó dos veces (agua), se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

5 El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂; AE/heptano 1:4) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 242 [M+H]⁺.

(R)-3-((6-Etoxipiridin-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona

10 Se siguieron los procedimientos descritos antes para (R)-3-[6-(2-ciclopropil-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona sustituyendo 2-ciclopropil-etanol por etanol proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 223 [M+H]⁺.

(R)-3-[6-(2-Ciclopropil-metoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

15 A una mezcla de (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (3,00 g), 6-(2-ciclopropil-metoxi)-piridin-3-ol (4,90 g), trifenilfosfina (polímero, 8,56 g), DCM (30 ml) y THF (50 ml) se añadió DIAD (6,60 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Después de 12 horas la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CGS (eluyente: AE/MeOH 9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 249 [M+H]⁺.

6-Ciclopropilmetoxi-piridin-3-ol

20 Una mezcla de 5-bromo-2-ciclopropilmetoxi-piridina (8,00 g), bis(pinacolato)diboro (8,91 g) y 1,4-dioxano (53 ml) se purgó con argón. Se añadieron acetato de potasio (3,44 g) y Pd(dppf)Cl₂ (2,57 g) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 1 hora mediante irradiación con microondas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con AE, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CGS (eluyente: AE/heptano 1:6) proporcionando el boronato bruto. EM IEP⁺: m/z = 276 [M+H]⁺. El boronato se disolvió en THF (60 ml). Se añadió NaOH acuoso (5 M) a 0°C. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (30% en agua, 30 ml). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4 horas. La mezcla se extrajo con MTBE. La fase acuosa se ajustó hasta pH 3-4 mediante adición de HCl diluido y se extrajo con AE. La fase orgánica se
25
30 secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 166 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-piridina

35 A una mezcla de 2-ciclopropil-metanol (6,15 g) y DMF (12 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,5 g) a 0°C. Después de agitar durante 4 horas a TA la mezcla se diluyó con DMF (5 ml) y se añadió lentamente 5-bromo-2-fluoro-piridina (6,00 g) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Después de 30 minutos a TA la mezcla se calentó hasta 130°C durante 1 hora mediante irradiación con microondas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con AE y se lavó con agua (3 veces). La fase

orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por CGS proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 228$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-3-[6-(2-Ciclopropoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

5 Se siguió el Procedimiento típico 3. La reacción de 6-ciclopropoxi-piridin-3-ol y (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Ciclopropoxi-piridin-3-ol

Una mezcla de 5-bromo-2-ciclopropoxipiridina (Milestone Pharmtech, 500 mg) en THF (10 ml) se enfrió (-78°C) y se añadió gota a gota en 10 minutos *n*-BuLi (2,5 M en tolueno, 1,49 ml). Después de 20 minutos se añadió borato de trimetilo (429 μl). Después de 2 horas se añadió gota a gota ácido peracético (32% en AcOH, 786 μl). Después de 10 minutos, la temperatura de reacción se cambió a 0°C . Después de 1 hora la mezcla se vertió en solución acuosa de NaHSO_3 (5%, 5 ml). La mezcla se extrajo con AE. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, heptano hasta AE/heptano 2:3) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 152$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-3-(6-Metilsulfanil-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona (Procedimiento típico 8)

Una mezcla de *(R)*-3-(6-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona (0,8 g), metanotiolato de sodio (327 mg) y DMF (15 ml) se calentó hasta 100°C durante 15 minutos. Después de que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, esta se distribuyó entre agua y AE. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 225$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-3-(6-Bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona

25 Se siguió el Procedimiento típico 3. La reacción de (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona con 6-bromo-piridin-3-ol proporcionó el compuesto del subepígrafe EM IEP⁺: $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-3-(6-Isopropilsulfanil-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona

30 Se siguió el Procedimiento típico 8. La reacción de *(R)*-3-(6-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona con 2-propanotiolato de sodio proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 253$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-3-(4-(2-Ciclopropilacetil)fenoxi)pirrolidin-2-ona

35 Una solución de 2-ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)etanona (1,1 g), (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (947 mg), PPh_3 (2,78 g) y DIAD (2,15 g) en THF (5 ml) se agitó a 4°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AE (200 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

DCM/MeOH = 50:1 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 260 [M+H]⁺.

2-Ciclopropil-1-(4-hidroxifenil)etanona

5 A una solución de 1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-2-ciclopropiletanona (3,8 g) en THF (50 ml) se añadió una solución de TBAF (6,65 g) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a TA. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en AE (100 ml), se lavó con HCl (0,5 N, 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 200:1 proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 177 [M+H]⁺.

1-(4-(Terc-butildimetilsililoxi)fenil)-2-ciclopropiletanona

15 A una solución de (4-bromofenoxi)(terc-butil)dimetilsilano (3,15 g) en THF (20 ml) se añadió una solución de t-BuLi (6,8 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78°C y luego se añadió lentamente una solución de 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (1,3 g) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con AE (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 291 [M+H]⁺.

(4-Bromofenoxi)(terc-butil)dimetilsilano

25 A una solución de 4-bromofenol (5,0 g) en DMF (25 ml) se añadió terc-butilclorodimetilsilano (5,0 g) e imidazol (5,0 g) en porciones a TA. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se vertió en agua (200 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (80 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml x 4), HCl (1 N, 30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del subepígrafe.

2-Ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida

30 A una solución agitada de ácido 2-ciclopropilacético (1,0 g) en DCM (30 ml) se añadió CDI (1,86 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA y luego se añadió hidrocloreuro de O,N-dimetilhidroxilamina (1,07 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y luego se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), HCl (1 N, 30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del subepígrafe.

(R)-3-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

Siguiendo el Procedimiento típico 3, la reacción de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ol con (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 277 [M+H]⁺.

5 (R)-3-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona

Siguiendo el Procedimiento típico 3, la reacción de 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-ol con (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 307 [M+H]⁺.

6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-ol

10 Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 5-bromo-2-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridina en el boronato y oxidación proporcionó el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 224 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridina

15 Una mezcla de 2,5-dibromo-piridina (24,0 g), 2,4-difluoro-fenol (26,4 g) y K₂CO₃ (42,0 g) en DMF (300 ml) se agitó a 150°C durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (600 ml), se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 3), se lavó con agua (800 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 286 [M+H]⁺.

20

Preparación de bromuros de arilo

2-(6-Bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)acetato de terc-butilo (Procedimiento típico 2)

A una mezcla de 6-bromo-4-fluoroisindolin-1-ona (500 mg), 2-bromoacetato de terc-butilo (424 mg) y DMF (10 ml) a 0°C se añadió NaH (104 mg, 60% en aceite mineral). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y AE. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por CGS (heptano/AE 5:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 344 [M+H]⁺.

25

6-Bromo-4-fluoroisindolin-1-ona

30 Una mezcla de 6-bromo-2-(terc-butil)-4-fluoroisindolin-1-ona (2,9 g) y TFA (12 ml) se calentó hasta 130°C mediante irradiación con microondas durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se neutralizó con carbonato de sodio acuoso seguido de extracción con AE. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 230 [M+H]⁺.

35

Usando esencialmente el Procedimiento típico 2 se obtuvieron los siguientes compuestos: 6-Bromo-2-propilisindolin-1-ona a partir de 6-bromo-isindolin-1-ona y yoduro de propilo; 2-(6-Bromo-1-oxoisindolin-2-il)acetato de metilo a partir de 6-bromo-isindolin-1-ona y 2-bromoacetato de metilo;

2-(6-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de etilo a partir de 6-bromo-isoindolin-1-ona y 2-bromoacetato de etilo;

2-(6-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida a partir de 6-bromo-isoindolin-1-ona y 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida;

5 6-Bromo-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona a partir de 6-bromo-4-fluoroisoindolin-1-ona y yoduro de metilo;

6-Bromo-4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona a partir de 6-bromo-4-fluoroisoindolin-1-ona y 5-clorometil-2-metil-2H-tetrazol;

10 6-Bromo-4-fluoro-2-metilsulfanilmetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona a partir de 6-bromo-4-fluoroisoindolin-1-ona y (yodometil)(metil)sulfano;

Éster metílico del ácido (6-bromo-4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético a partir de 6-bromo-4-fluoroisoindolin-1-ona y 2-bromoacetato de metilo;

2-(6-Bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida a partir de 6-bromo-4-fluoroisoindolin-1-ona y 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida;

15 2-(3-Bromo-5-oxo-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-N,N-dimetilacetamida a partir de 3-bromo-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida;

2-(5-Bromo-1,1-dimetil-3-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida a partir de 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida;

20 2-(5-Bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida a partir de 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida;

2-(5-Bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-il)acetato de metilo a partir de 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 2-bromoacetato de metilo.

6-Bromo-4-fluoro-2-metanosulfonilmetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

25 A una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metilsulfanilmetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (31 mg) y metanol (0,5 ml) se añadió agua (0,5 ml) y Oxone (67 mg) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y AE. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 322 [M+H]⁺.

30 6-Bromo-4-fluoro-2-metanosulfinilmetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

A una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metilsulfanilmetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (105 mg) y DCM (5 ml) se añadió MCPBA (63 mg) a -20°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con AE (15 ml) y heptano (5 ml), se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso (2 x) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 306 [M+H]⁺.

35

6-Bromo-2-(terc-butil)-4-fluoroisoindolin-1-ona

Una mezcla de compuesto A (14 g), peroxianhídrido dodecanoico (13,7 g) y 1,2-dicloroetano (100 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron y

el residuo se purificó por CGS (heptano/AE 87:13) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 286 [M+H]⁺.

Compuesto A

5 A una mezcla de N-(4-bromo-2-fluorobencil)-2-metilpropan-2-amina (50,5 g) y DCM (400 ml) se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (57,6 g). Se añadió DIPEA (168 ml) gota a gota a 0°C. Después de 1 hora la mezcla se evaporó y el residuo se suspendió con heptano. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (500 ml) y se añadió O-etil-carbonoditioato de potasio (31,1 g). Después de 3 horas el material insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo obtenido se purificó por CGS (heptano/AE 9:1) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 408 [M+H]⁺.

N-(4-Bromo-2-fluorobencil)-2-metilpropan-2-amina

15 Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (46,2 g), metanol (400 ml) y tamices moleculares (4Å) se dejó reposar durante 3 horas y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió 2-metilpropan-2-amina (47,8 ml). Después de 5 horas se añadió borohidruro de sodio (9,32 g) en porciones. Después de 2 horas los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre y AE. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 260 [M+H]⁺.

20 6-Bromo-3-metilisoindolin-1-ona

A una solución de 5-bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en DCM (100 ml) se añadió TFA (3,2 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/AE = 8:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 226 [M+H]⁺.

5-Bromo-1-metil-3-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución de 6-bromo-1-oxoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (25,0 g) en THF (240 ml) se añadió NaHMDS (44,1 ml, 2 M en THF) a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió MeI (11,4 g) gota a gota. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadieron 80 ml de agua y la solución se extrajo con AE (250 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, AE/PE = 1:40) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 270 [M+H-tBu]⁺. También se obtuvo éster terc-butílico del ácido 5-bromo-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico. EM IEP⁺: m/z = 284 [M+H-tBu]⁺.

6-Bromo-1-oxoisindolin-2-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 6-bromo-2,3-dihidro-isindol-1-ona (10,0 g), DMAP (11,5 g) y THF (100 ml), se añadió (Boc)₂O (15,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla amarillo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/AE = 15:1) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 256 [M+H-tBu]⁺.

10 6-Bromo-3, 3-dimetilisoindolin-1-ona

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-carboxílico (1,2 g) en DCM (50 ml) se añadió TFA (1,7 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, PE/AE = 7:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 240 [M+H-tBu]⁺.

20 2-(6-Bromo-1-oxoisindolin-2-il)propanoato de metilo

A una mezcla de hidrocloruro de 2-aminopropanoato de metilo (1,5 g) y MeOH (50 ml) se añadió TEA (2,2 g) y 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (3,0 g) a TA. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE/PE = 1: 5 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 298 [M+H]⁺.

30 2-(5-Bromo-2-metilisoindolin-1-il)acetato de metilo

A una solución de 6-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (10,1 g) en THF (250 ml) se añadió LDA (33,5 ml, 2 M en THF) a -20°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se añadió 2-bromoacetato de metilo (10,3 g) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y luego se extrajo con AE (200 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE/ PE = 1:3 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 298 [M+H]⁺.

35 6-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona

Se añadió 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (23 g) a metilamina (300 ml, solución al 30% en alcohol). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE/PE = 1:1 proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 226 [M+H]⁺.

6-Bromo-2-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)isoindolin-1-ona

- 5 A una mezcla de hidrobromuro de 3-amino-dihidrofuran-2(3H)-ona (5,85 g) y MeOH (100 ml) se añadió TEA (6,5 g) y 5-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (9,0 g). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en AE (100 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y
- 10 evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 99:1 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 296 [M+H]⁺.

2-(5-Bromo-2-metil-3-oxoisoindolin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

- 15 A una suspensión de ácido 2-(5-bromo-2-metil-3-oxoisoindolin-1-il)acético (1,2 g) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (1,64 g), EDCI (1,22 g) y HOBt (856 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos a TA y luego se añadió dimetilamina (4,2 ml, 2 M en THF). La mezcla se agitó durante 20 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). Se separó la fase orgánica. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía
- 20 en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 99:1 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 311 [M+H]⁺.

Ácido 2-(5-bromo-2-metil-3-oxoisoindolin-1-il)acético

- A una solución de 2-(5-bromo-2-metil-3-oxoisoindolin-1-il)acetato de metilo (1,3 g) en THF (20 ml) se añadió NaOH (349 mg en 5 ml agua) a TA. La mezcla se agitó durante 4 horas.
- 25 Los volátiles se eliminaron a vacío y la fase acuosa se neutralizó añadiendo HCl (1 N) hasta pH = 2. El precipitado se recogió por filtración y se secó proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 284 [M+H]⁺.

6-Bromo-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)isoindolin-1-ona

- 30 Una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3,8 g), 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (5,0 g) y MeOH (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía (hexano/AE = 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 294 [M+H]⁺.

5-Bromo-1H-indazol-3(2H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,0 g), hidrazina monohidrato (4,25 ml) y etanol (10 ml) se calentó hasta 110°C mediante irradiación con microondas durante 45 minutos. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 213 [M+H]⁺.

2-(5-Bromo-1-metil-3-oxo-1H-indazol-2(3H)-il)-N,N-dimetilacetamida

A una mezcla de 5-bromo-1-metil-1H-indazol-3(2H)-ona (1,28 g) y DME (10 ml) se añadió NaOMe (300 mg). Después de 1 hora, se añadió 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida (985 mg). Después de 2 días los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 312 [M+H]⁺.

5-Bromo-1-metil-1H-indazol-3(2H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,0 g), metil hidrazina (1,84 ml) y etanol (8 ml) se agitó a TA durante 2 horas. El residuo obtenido después de evaporación de la mezcla de reacción se repartió entre agua y AE. La fase orgánica se lavó con agua (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 227 [M+H]⁺.

6-Bromo-4-fluoro-2-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona

A una mezcla de 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)acetato de metilo (0,4 g) y metanol (5 ml) se añadió NaBH₄ (150 mg) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 horas. La evaporación de los volátiles dio un producto bruto que se usó sin purificación posterior.

6-Bromo-N,N,3-trimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución en DMF (5 ml) de 6-bromo-N,N-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (220 mg) y K₂CO₃ (135 mg) se añadió MeI (140 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora a TA y se repartió entre agua (100 ml) y AE (50 ml x 3). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 1:2) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 310 [M+H]⁺.

6-Bromo-N,N-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

A una solución en DMF (15 ml) de ácido 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxílico (1,2 g), HATU (2,04 g) y DIPEA (1,16 g) se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (436 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA y se repartió entre agua (100 ml) y AE (50 ml x 3). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 1:2) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 296 [M+H]⁺.

Ácido 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxílico

A una solución de 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (3,0 g) en THF (30 ml) y H₂O (8 ml) se añadió LiOH·H₂O (1,7 g). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a TA, la reacción se concentró y se añadió agua (30 ml), se ajustó el

pH hasta 2 con HCl 1 M. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 269 [M+H]⁺.

6-Bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo

5 A una mezcla de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (5,0 g) y cianoformiato de etilo (2,3 g) se añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 85°C. La mezcla se concentró y se lavó con agua (20 ml) y AE (20 ml) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 297 [M+H]⁺.

2-(6-Bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida

10 A una mezcla de DIPEA (1,18 g), 2-(metilamino)etanol (2,75 g) y DCM (50 ml) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acetilo (2,64 g) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó 30 minutos a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró. Después de 2 horas la mezcla se concentró y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y HCl (1 N). Después de separación, la fase orgánica se lavó con HCl (1 N) y salmuera, se secó sobre 15 Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 327 [M+H]⁺.

De una forma similar, se obtuvieron 6-bromo-2-[2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-bromo-2-[2-(4-hidroxi-piperidín-1-il)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona a partir de cloruro de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acetilo y 3-hidroxi-azetidina y 4-hidroxi-piperidina, respectivamente.

Cloruro de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acetilo

A una mezcla de ácido 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acético (2,4 g) y DCM (20 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (2,26 g). Después de 1 hora la mezcla se concentró. El producto bruto se evaporó junto con tolueno dos veces y se usó sin posterior purificación.

Ácido 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)acético

25 Una mezcla de 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (50 g), hidróxido de sodio (10 M, 150 ml) y metanol (500 ml) se calentó hasta reflujo durante 8 horas y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua (1 l) y se acidificó mediante adición de HCl (conc.). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 270 [M+H]⁺.

Preparación de Ejemplos 2

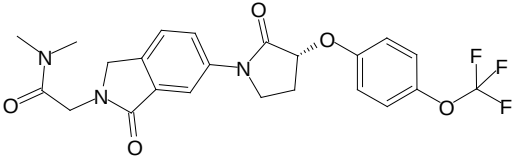
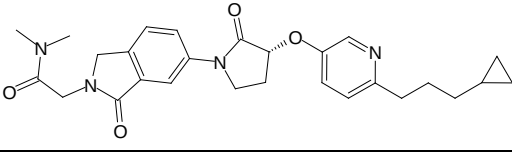
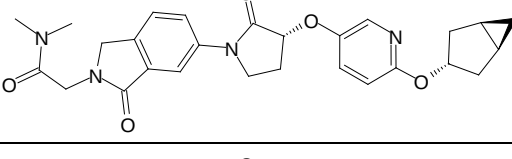
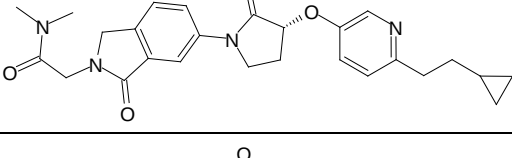
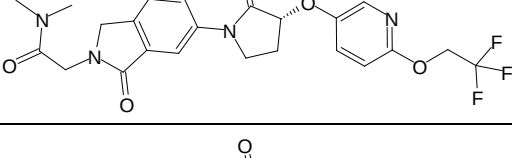
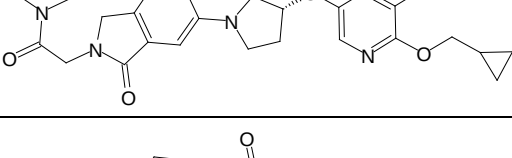
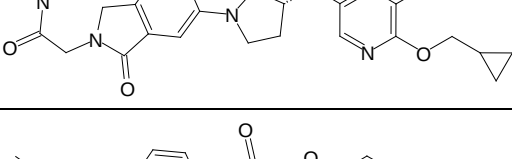
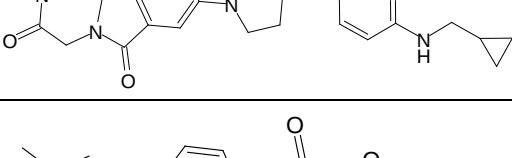
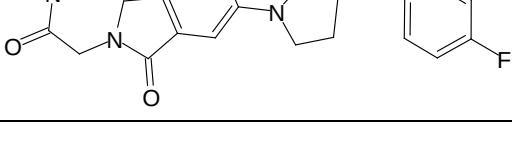
Ejemplo 2-01

35 Una mezcla de trifenil-fosfina (polímero, 2,3 mmol/g, 165 mg), DEAD (68 mg) y DCM (6 ml) se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron (S)-2-(6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidín-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (100 mg) y 4-trifluorometoxi-fenol (57 mg). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 12 horas. El material insoluble se

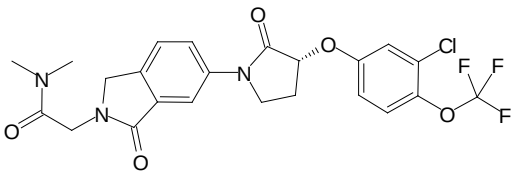
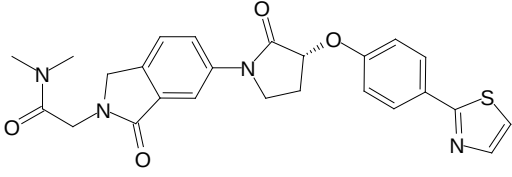
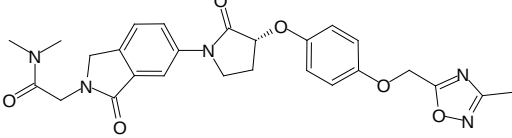
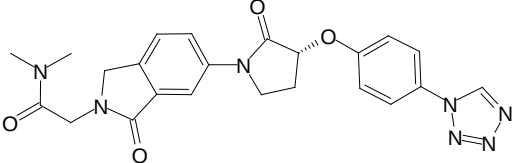
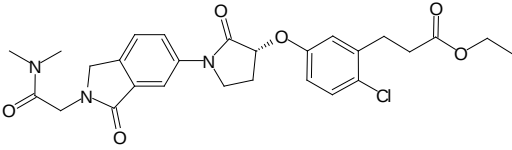
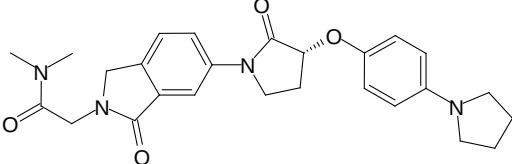
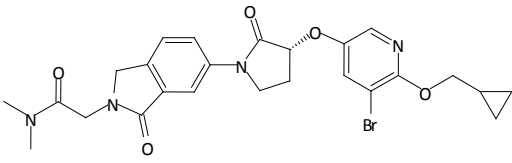
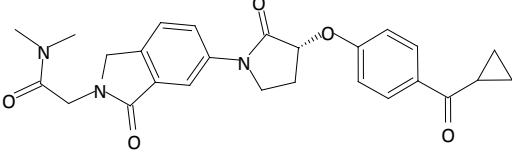
separó por filtración y el filtrado se concentró proporcionando un residuo que se purificó por HPLC preparativa proporcionando el Ejemplo 2-01.

Siguiendo esencialmente este procedimiento, se obtuvieron los Ejemplos 2 en la Tabla 2 haciendo reaccionar (S)-2-(6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetil-acetamida con el fenol o hidroxi-piridina respectivos. Puede sustituirse DEAD por DIAD. Puede sustituirse DCM por THF, o una mezcla de ambos disolventes.

Tabla 2.

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
2-01		A	1,68	478,1
2-02		A	1,40	477,4
2-03		A	1,74	491,4
2-04		A	1,32	463,3
2-05		A	1,65	493,3
2-06		A	1,70	483,2
2-07		A	1,72	479,4
2-08		A	1,17	464,3
2-09		A	1,61	412,2

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
2-31		A	1,63	491,3
2-32		A	1,53	476,2
2-33		A	1,35	508,3
2-34		A	1,73	504,3
2-35		A	1,43	491,3
2-36		A	1,24	461,3
2-37		A	1,47	461,3
2-38		A	1,46	472,3
2-39		A	1,44	490,3
2-40		A	1,53	478,2

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
2-41		A	1,81	512,2
2-42		A	1,57	477,2
2-43		A	1,52	506,3
2-44		A	1,38	462,3
2-45		A	1,77	528,3
2-46		A	1,35	463,4
2-47		C	1,76	543,0
2-48		C	1,50	462,2

Preparación de (S)-2-(6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida

Se siguió el Procedimiento típico 1 para hacer reaccionar 2-(6-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida con (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 318 [M+H]⁺.

Preparación de Fenoles/hidroxi-piridinas

6-Butilsulfanil-piridin-3-ol

Se siguió el Procedimiento típico 4 para convertir 5-bromo-2-butilsulfanil-piridina en el correspondiente boronato.

Procedimiento típico 5a: Se mezcló el boronato bruto (1,03 g) con THF/agua (1:3, 10 ml) y se añadió perborato de sodio tetrahidratado (1,0 g). Después de 1 hora la mezcla se ajustó hasta pH 5-6 mediante adición de HCl (0,1 M) y se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se separó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 184 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-butilsulfanil-piridina

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-piridina (2,0 g), 1-butanotiol (1,3 ml), carbonato de cesio (4,5 g) y DMF (5 ml) se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 246 [M+H]⁺.

6-(Ciclopropilmetiltio)piridin-3-ol

Se siguieron los Procedimientos típicos 4 y 5a para convertir 5-bromo-2-(ciclopropilmetiltio)piridina en el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 182 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-(ciclopropilmetiltio)piridina

A una solución de 5-bromopiridin-2-tiol (3,9 g) en THF (100 ml) se añadió NaH (1,24 g) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (bromometil)ciclopropano (2,79 g). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (200 ml) y se extrajo con AE (100 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó por CGS (eluyente: PE) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 244 [M+H]⁺.

6-(Ciclopropiltio)piridin-3-ol

Se siguieron los Procedimientos típicos 4 y 5a para convertir 5-bromo-2-(ciclopropiltio)piridina en el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 168 [M+H]⁺.

5-Bromo-2-(ciclopropiltio)piridina

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 2,40 g) en THF (100 ml) se añadió gota a gota ciclopropanotiol (160 ml, 0,25 M en Et_2O) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió en porciones 5-bromo-2-fluoropiridina (3,52 g) a 0°C y luego se calentó lentamente hasta TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtración y evaporación, el producto bruto se obtuvo y se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional. EM IEP⁺: m/z = 230 [M+H]⁺.

6-Ciclopropilmetoxi-5-fluoro-piridin-3-ol

5 Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 5-bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-fluoro-piridina en el boronato y oxidación con NaBO_3 proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 184$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-fluoro-piridina

Siguiendo el Procedimiento típico 6, la reacción de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina con ciclopropil-metanol proporcionó el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 6-Ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-3-ol

Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 5-bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-metil-piridina en el boronato y oxidación con NaBO_3 proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 180$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Bromo-2-ciclopropilmetoxi-3-metil-piridina

15 Siguiendo el Procedimiento típico 6, la reacción de 5-bromo-2-fluoro-3-metil-piridina con ciclopropil-metanol proporcionó el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 242$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-ol

20 Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridina en el boronato y oxidación con NaBO_3 proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 194$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridina

Siguiendo el Procedimiento típico 6, la reacción de 5-bromo-2-fluoro-piridina con 2,2,2-trifluoroetanol proporcionó el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

6-(Ciclopropilmetilamino)piridin-3-ol

Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 5-bromo-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina en el boronato y oxidación con NaBO_3 proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: $m/z = 165$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 5-Bromo-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina

En un tubo sellado se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (1,57 g), ciclopropilmetanamina (632 mg), DIPEA (2,3 g), y DMSO (5 ml). La mezcla resultante se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AE (100 ml) y se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniendo el producto bruto (1,82 g), que se usó sin posterior purificación.

35

6-((1R,3r,5S)-Biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)piridin-3-ol

A una solución agitada de 2-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-bromopiridina (2,10 g) en THF (37 ml) a -78°C se añadió n-butil litio (6,2 ml, 2,5 M en hexano) gota a gota y la mezcla resultante se dejó agitar a -78°C durante 45 minutos. Se añadió borato de trimetilo (9,5 ml) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas más. La
 5 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (300 ml) y NaBO₃ (3,93 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AE = 8:2
 10 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 192 [M+H]⁺.

2-((1R,3r,5S)-Biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-bromopiridina

Se añadió hidruro de sodio (730 mg, 60% en aceite mineral) a una solución de (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (2,69 g) en DMF seco (55 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (1,50 g) y la mezcla
 15 de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se usó para la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 6-((1S,3S,5R)-Biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-piridin-3-ol

Siguiendo los Procedimientos típicos 4 y 5a, la conversión de 2-((1S,3S,5R)-biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-5-bromo-piridina en el boronato y oxidación con NaBO₃ proporcionó el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 192 [M+H]⁺.

2-((1S,3S,5R)-Biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-5-bromo-piridina

25 A una mezcla de 5-bromo-piridin-2-ol (1,42 g), (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (1,0 g) y trifenilfosfina (2,67 g) en THF (30 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,06 g) gota a gota bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante dos días bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano
 30 hasta hexano/acetato de etilo 9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 254 [M+H]⁺.

6-(2-Ciclopropiletil)piridin-3-ol

Se calentó una mezcla de 2-(2-ciclopropiletil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina (2,5 g) en TFA (20 ml) a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:1)
 35 proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 164 [M+H]⁺.

2-(2-Ciclopropiletil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina

A una mezcla de 2-(ciclopropiletinil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina (2,7 g) en MeOH (20 ml) se añadió Raney-Ni (270 mg) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente después de cambiar el nitrógeno por una atmósfera de H₂ durante 20 minutos. La filtración a través de una almohadilla de Celite y evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 284 [M+H]⁺.

2-(Ciclopropiletinil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina

A un matraz de fondo redondo se añadió 2-bromo-5-(4-metoxibenciloxi)piridina (4,0 g), etinilciclopropano (904 mg), Pd(dppf)Cl₂ (787 mg), CuI (200 mg), Et₃N (2,8 g) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C bajo atmósfera de N₂ durante una noche. Después de completarse la reacción, el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE/AE = 4:1) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 280 [M+H]⁺.

6-(3-Ciclopropilpropil)piridin-3-ol

A una solución de 2-(3-ciclopropilpropil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina (800 mg) en EtOH (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 horas. El producto bruto obtenido después de evaporación se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE/AE = 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 178 [M+H]⁺.

2-(3-Ciclopropilpropil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridina

A un matraz de fondo redondo se añadió 2-(3-ciclopropil-prop-1-inil)-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (820 mg), Raney-Ni (200 mg) y EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 298 [M+H]⁺.

2-(3-Ciclopropil-prop-1-inil)-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina

A una solución de 2-etinil-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (2,19 g) en THF (20 ml) se añadió n-BuLi (4,51 ml, 2,5 M en hexano) a -78°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió HMPA (2,4 g) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió (bromometil)ciclopropano (1,24 g). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE/PE = 1:6 proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 294 [M+H]⁺.

2-Etinil-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 5-(4-metoxibenciloxi)-2-((trimetilsilil)etinil)piridina (2,89 g), K₂CO₃ (1,28 g), y MeOH (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado formado se separó por filtración y el sólido se lavó con MeOH (5 ml x 3) proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 240 [M+H]⁺.

5-(4-Metoxibenciloxi)-2-((trimetilsilil)etinil)piridina

A una solución de 2-bromo-5-(4-metoxibenciloxi)piridina (3,0 g) en DMF (30 ml) se añadió etiniltrimetilsilano (1,2 g), Pd(dppf)Cl₂ (373 mg), CuI (98 mg) y Et₃N (2,8 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con AE (50 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AE/PE = 1:10 proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 312 [M+H]⁺.

5-Bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-ol

A una solución de 3-bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-yodopiridina (12,5 g) en THF seco (300 ml) se añadió *i*-PrMgCl*LiCl (30 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y luego se añadió B(OMe)₃ (5,5 g) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AE (50 ml x 3). Las fases orgánicas se reunieron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató según el Procedimiento típico 5a obteniendo el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 244 [M+H]⁺.

3-Bromo-2-(ciclopropilmetoxi)-5-yodopiridina

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 4,32 g) en THF (300 ml) se añadió ciclopropilmetanol (5,83 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Se añadió una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-yodopiridina (16,3 g) en THF (50 ml) a la suspensión a 0°C. La suspensión se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 horas. La suspensión se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con AE (200 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó por CGS (eluyente: PE) dando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 354 [M+H]⁺.

Preparación de Ejemplos 3

Ejemplo 3-01 (Procedimiento típico 7a)

Una mezcla de 2-(6-(3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)acetato de (R)-terc-butilo (23 mg), TFA (1 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó durante 1 hora. La evaporación de los volátiles proporcionó el Ejemplo 3-01.

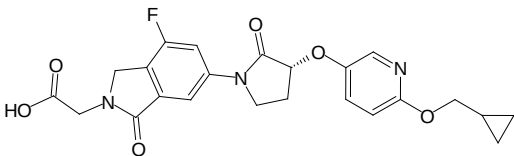
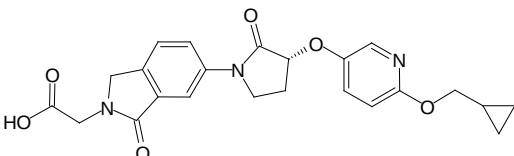
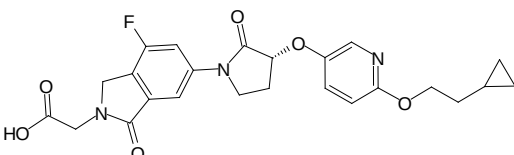
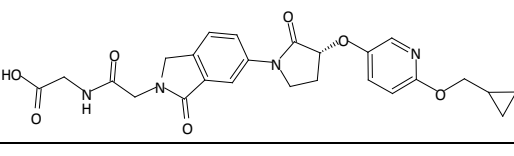
Ejemplo 3-02 (Procedimiento típico 7b)

Una mezcla de 2-(6-(3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)acetato de (R)-etilo (10 mg) y THF/MeOH/H₂O/DIPEA (2:2:1:1, 0,5 ml) se calentó mediante irradiación con microondas hasta 120°C durante 1 hora. El Ejemplo 3-02 (que contenía cantidades residuales de DIPEA) se obtuvo por evaporación de los volátiles.

Ejemplo 3-03 (Procedimiento típico 7c)

Una mezcla de 2-(6-(3-((6-(2-ciclopropiletoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)acetato de (R)-metilo (750 mg), LiOH (1,16 ml, 2 M en agua) y THF (20 ml) se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 M) y se extrajo con AE. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró proporcionando el Ejemplo 3-03.

Tabla 3.

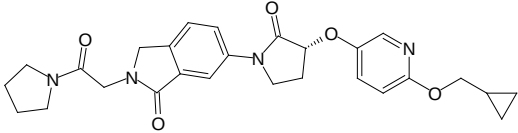
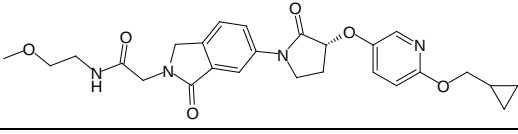
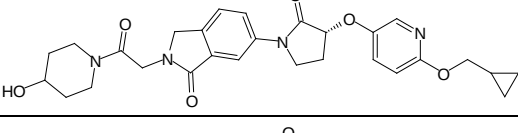
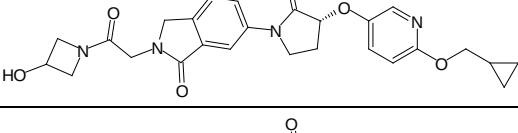
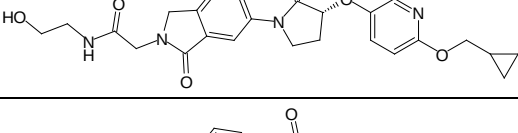
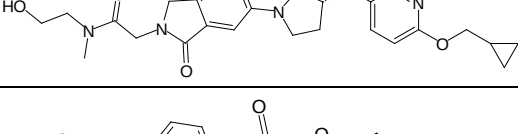
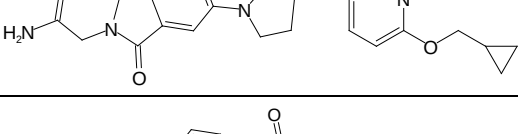
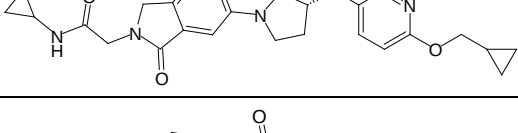
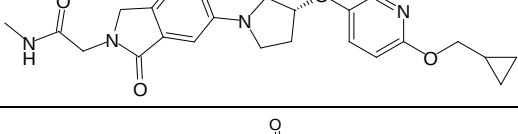
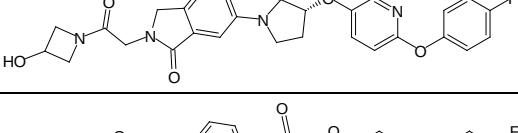
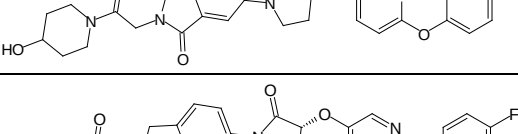
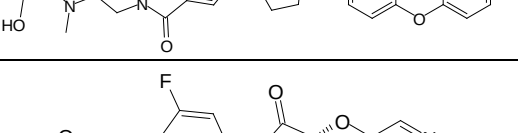
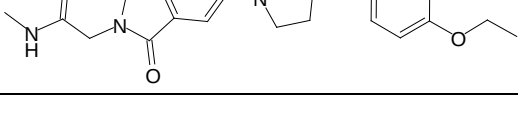
Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
3-01		A	1,62	456,2
3-02		C	1,56	438,2
3-03		A	1,87	470,2
3-04		C	1,52	495,2

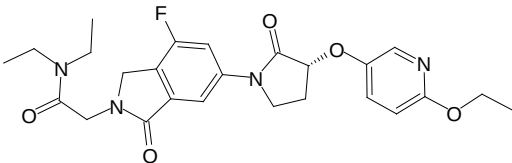
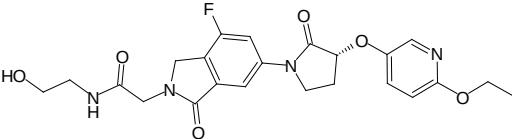
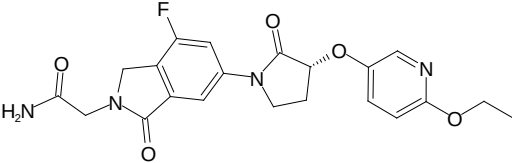
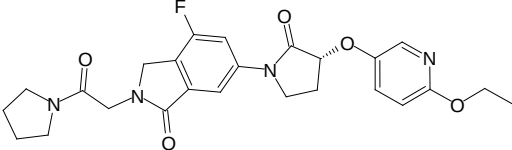
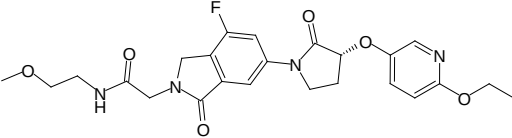
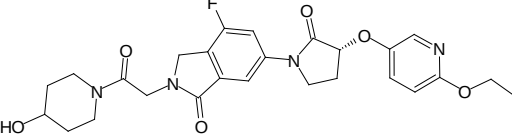
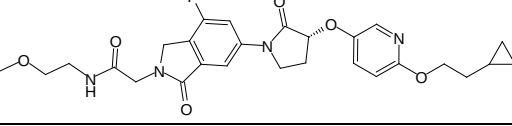
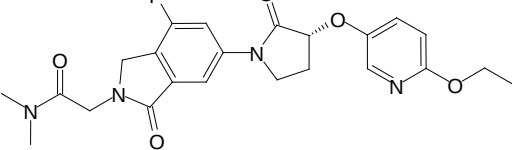
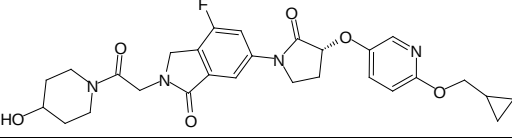
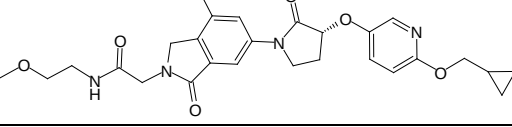
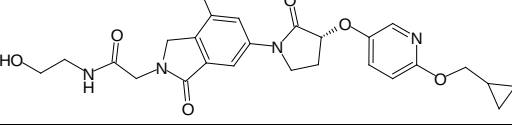
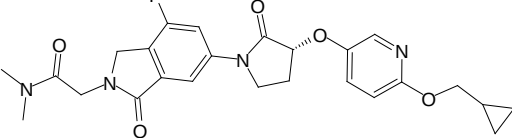
Preparación de Ejemplos 4

Ejemplo 4-01 (Procedimiento típico 9)

A una mezcla de ácido (R)-2-(6-(3-((6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)acético (100 mg), DIPEA (40 µl) y DMF (2 ml) se añadió EDCI (44 mg) y HOBt (31 mg). Después de 10 minutos se añadió pirrolidina (16 mg). Después de 2 horas la mezcla se separó por HPLC preparativa proporcionando el Ejemplo 4-01. Siguiendo esencialmente este procedimiento se obtuvieron los Ejemplos 4 en la Tabla 4 acoplando el ácido carboxílico apropiado con la amina respectiva.

Tabla 4.

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
4-01		A	1,73	491,2
4-02		A	1,68	495,2
4-03		A	1,64	521,2
4-04		A	1,62	537,3 IEP-: [M-H+FA]-
4-05		A	1,60	481,2
4-06		A	1,63	495,2
4-07		A	1,61	437,1
4-08		A	1,70	477,2
4-09		A	1,65	451,1
4-10		C	1,57	533,1
4-11		C	1,60	561,1
4-12		C	1,58	535,1
4-13		A	1,50	443,2

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
4-14		A	1,68	485,3
4-15		A	1,44	473,2
4-16		B	3,33	429,2
4-17		A	1,61	483,2
4-18		A	1,53	487,3
4-19		A	1,50	513,2
4-20		A	1,74	527,3
4-21		A	1,55	457,2
4-22		A	1,61	539,4
4-23		A	1,64	513,4
4-24		A	1,55	499,3
4-25		A	1,64	483,2

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
4 - 26		A	1,92	523,3
4-27		A	1,88	497,3
4-28		A	1,85	483,3
4-29		A	1,80	513,3
4-30		C	1,54	519,3
4-31		C	1,60	509,3
4-32		C	1,48	511,3
4-33		C	1,50	525,3
4-34		C	1,48	511,3
4-35		C	1,48	511,3

Preparación de Ejemplos 5

Ejemplo 5-01

5 Siguiendo el Procedimiento típico 2, se hizo reaccionar (R)-6-(3-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoroisoindolin-1-ona con 2-bromoacetonitrilo proporcionando el Ejemplo 5-01. De forma similar el resto de Ejemplos 5 en la Tabla 5 se obtuvieron por

85

alquilación del la isoindolinona N-sustituida apropiada y el bromuro o yoduro de alquilo respectivo.

El Ejemplo 5-04 se obtuvo añadiendo agua a la mezcla de reacción que promueve la saponificación del producto de reacción principal (éster metílico del ácido {6-[(R)-3-(6-etoxi-piridin-3-iloxi)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético).

Tabla 5.

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
5-01		A	1,63	411,2
5-02		A	1,52	430,2
5-03		A	1,62	496,3
5-04		A	1,93	426,2
5-05		A	2,04	454,3
5-06		A	1,75	470,3

10 (R)- 6-(3-((6-Etoxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoroisoindolin-1-ona

Una mezcla de (R)-2-(terc-butil)-6-(3-((6-etoxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoroisoindolin-1-ona (1,6 g) y TFA (5 ml) se hizo reaccionar mediante irradiación con microondas hasta 130°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se evaporó. Se eliminó el TFA residual evaporando junto con tolueno (3 x 30 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 372 [M+H]⁺.

6-[(R)-3-[6-(2-Ciclopropil-etoxi)-piridin-3-iloxi]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4-fluoro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

86

Siguiendo el Procedimiento típico 1, se hizo reaccionar (R)-3-((6-(ciclopropiletoxi)piridin-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona con 6-bromo-4-fluoroisindolin-1-ona proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 412 [M+H]⁺.

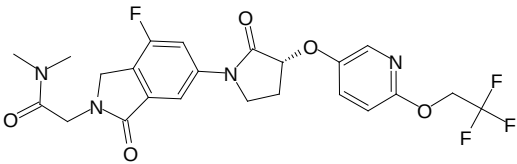
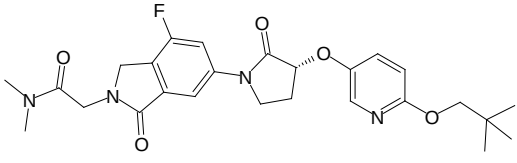
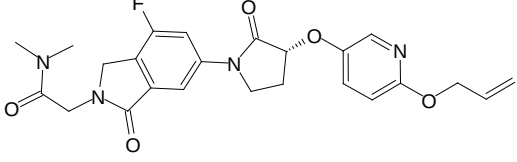
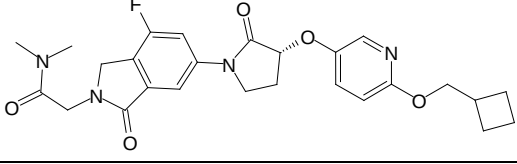
5 Preparación de Ejemplos 6

Ejemplo 6-01 (Procedimiento típico 10)

Una mezcla de (R)-2-(4-fluoro-6-(3-((6-hidroxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (90 mg), 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (34 mg), carbonato de potasio (58 mg) y DMF (3 ml) se calentó hasta 130°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se separó por HPLC preparativa proporcionando el Ejemplo 6-01.

De forma similar, el resto de Ejemplos 6 en la Tabla 6 se obtuvieron alquilando (R)-2-(4-fluoro-6-(3-((6-hidroxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida con el bromuro de alquilo respectivo.

15 Tabla 6.

Ejemplo	Estructura	CL-EM Método	Tr [min]	IEP+ m/z [uma]
6-01		A	1,66	511,2
6-02		A	1,81	499,5
6-03		A	1,59	469,3
6-04		A	1,76	497,3

(R)-2-(4-Fluoro-6-(3-((6-hidroxipiridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida

20 Una mezcla de (R)-2-(6-(3-((6-(benciloxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (2,2 g), Pd/C (452 mg, 10%) y metanol (50 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (101325 Pa) durante 8 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por CGS (DCM/MeOH 9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe. EM IEP⁺: m/z = 429 [M+H]⁺.

(R)-2-(6-(3-((6-(benciloxi)piridin-3-il)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida

Siguiendo el Procedimiento típico 1, se hizo reaccionar (R)-3-((6-(benciloxi)piridin-3-il)oxi)pirrolidin-2-ona con 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida proporcionando el compuesto del subepígrafe. EM IEP⁺: m/z = 519 [M+H]⁺.

(R)-3-(6-Benciloxi-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-2-ona

Siguiendo la secuencia descrita para (R)-3-[6-(2-ciclopropil-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-2-ona, se preparó el compuesto del subepígrafe a partir de fenil-metanol, 5-bromo-2-fluoro-piridina y (S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona. EM IEP⁺: m/z = 285 [M+H]⁺.

Utilidad farmacológica

La actividad biológica de los compuestos de la invención puede demostrarse por ensayos *in vitro* conocidos. Ejemplos incluyen ensayos celulares *in vitro* para GPR119 recombinante y no recombinante como se describe a continuación.

Ensayos celulares funcionales que miden la liberación de AMPc mediada por GPR119

Se caracterizaron compuestos de la invención, que son agonistas de GPR119, por ensayos funcionales que miden la respuesta de AMPc de líneas de células HEK-293 que expresan de forma estable GPR119 recombinante de ser humano, ratón o rata, o usando la línea celular de hámster HIT-T15 que expresa GPR119 de forma endógena. El contenido en AMPc se determinó usando un kit basado en la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de Cisbio Corp. (número de catálogo 62AM4PEC). Para la preparación, se dividieron las células en matraces de cultivo T175 y se reprodujeron casi hasta confluencia en el medio (DMEM / FCS al 10% para células HEK-293, y medio F-12K / suero equino al 10% / FCS al 2,5% para células HIT-T15, respectivamente). Después se retiró el medio y se lavaron las células con PBS sin iones calcio ni magnesio, seguido de tratamiento de proteinasa con acutasa (Sigma-Aldrich n.º de catálogo A6964). Las células desprendidas se lavaron y se resuspendieron en el tampón de ensayo (1 x HBSS; HEPES 20 mM, SAB a 0,1%, IBMX 2 mM) y se determinó la densidad celular. A continuación se diluyeron a 400.000 células/ml y se dispensaron alícuotas de 25 µl en los pocillos de placas de 96 pocillos. Para la medida, se añadieron 25 µl de compuesto de prueba y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de los reactivos de HTRF diluidos en tampón de lisis, las placas se incubaron durante 1 hora, seguido de medida de la relación de fluorescencia a 665 vs. 620 nm. La potencia de los agonistas se cuantificó determinando las concentraciones que provocaban un 50% de la respuesta/activación máxima (CE₅₀). Véase la Tabla 7 para los datos de ejemplos obtenidos usando la línea celular que expresa GPR119 humano.

88

Los compuestos de la invención presentan valores de CE₅₀ de forma típica en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 μM, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 10 μM, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 1 μM y, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 0,3 μM.

5

Tabla 7.

Ejemplo	CE ₅₀ [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ [μM]	Ejemplo	CE ₅₀ [μM]
1-01	0,089	1-39	0,060	2-27	0,160	4-12	0,297
1-02	2,030	1-40	0,044	2-28	1,470	4-13	0,326
1-03	10,900	1-41	2,030	2-29	3,390	4-14	0,288
1-04	0,540	1-42	0,366	2-30	0,082	4-15	0,547
1-05	0,313	1-43	0,449	2-31	0,343	4-16	0,271
1-06	0,151	1-44	0,276	2-32	0,268	4-17	0,191
1-07	1,900	1-45	0,179	2-33	2,210	4-18	0,381
1-08	1,050	1-46	0,184	2-34	0,084	4-19	0,297
1-09	0,163	1-47	0,218	2-35	8,660	4-20	0,062
1-10	0,267	1-48	0,073	2-36	32,800	4-21	0,222
1-11	0,202	1-49	0,106	2-37	0,862	4-22	0,088
1-12	29,400	2-01	0,106	2-38	0,808	4-23	0,157
1-13	0,237	2-02	0,056	2-39	27,000	4-24	0,266
1-14	4,440	2-03	0,054	2-40	0,337	4-25	0,080
1-15	0,221	2-04	0,156	2-41	0,470	4 - 26	0,048
1-16	0,360	2-05	0,062	2-42	0,117	4-27	0,046
1-17	0,030	2-06	0,082	2-43	1,500	4-28	0,049
1-18	0,065	2-07	0,115	2-44	14,700	4-29	0,157
1-19	0,071	2-08	2,120	2-45	1,510	4-30	0,749
1-20	0,046	2-09	0,739	2-46	6,370	4-31	0,153
1-21	0,346	2-10	2,070	2-47	0,090	4-32	0,448
1-22	0,242	2-11	0,267	2-48	0,202	4-33	0,598
1-23	0,695	2-12	0,044	3-01	1,050	4-34	0,541
1-24	14,300	2-13	0,075	3-02	0,443	4-35	0,556
1-25	0,441	2-14	0,085	3-03	0,087	5-01	0,067
1-26	14,200	2-15	0,066	3-04	0,807	5-02	6,080
1-27	0,488	2-16	0,047	4-01	0,106	5-03	2,530
1-28	0,976	2-17	9,360	4-02	0,144	5-04	1,240
1-29	0,015	2-18	0,074	4-03	0,206	5-05	5,040
1-30	>100	2-19	0,047	4-04	0,197	5-06	0,609
1-31	0,065	2-20	0,233	4-05	0,249	6-01	0,077
1-32	0,063	2-21	0,072	4-06	0,281	6-02	0,126
1-33	8,510	2-22	0,041	4-07	0,163	6-03	0,064
1-35	0,019	2-23	0,261	4-08	0,168	6-04	0,035
1-36	0,142	2-24	21,000	4-09	0,107	vacío	vacío
1-37	1,040	2-25	12,000	4-10	0,208	vacío	vacío
1-38	0,035	2-26	1,060	4-11	0,218	vacío	vacío

Basándose en la capacidad demostrada de los compuestos de la invención para activar GPR119 se predice que dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y/o prevención de estados patológicos que son modulados por GPR119.

En especial, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades relacionadas con GPR119 y/o prevenir estados patológicos mediados por GPR119 en seres humanos.

5 Los compuestos de la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de:

1a) Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa

10 1b) Trastornos en los que está afectada la resistencia a la insulina

2) Diabetes sacarina, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta. Aspectos particulares en este contexto son:

a) Mejora de la hiperglucemia

b) Mejora de la resistencia a la insulina

15 c) Mejora de la tolerancia a la glucosa

d) Protección de las células beta pancreáticas

e) Mejora de la función de las células beta

f) Prevención de trastornos micro- y macrovasculares, tales como

a. Retinopatía

20 b. Aterosclerosis

c. Nefropatía y microalbuminuria

d. Neuropatía

g) Inflamación leve crónica

3) Otras diversas enfermedades que se pueden asociar con el síndrome metabólico o síndrome X, tales como

25 a) Elevado perímetro abdominal

b) Obesidad

c) Trastornos hepáticos

a. Hígado graso

30 b. Esteatosis

c. Esteatohepatitis

d. Cirrosis

d) Dislipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y/o bajos niveles de HDL)

35 e) Resistencia a la insulina

f) Hipercoagulabilidad

g) Hiperuricemia

h) Trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso)

i) Hipertensión arterial

j) Disfunción endotelial

k) Insuficiencia cardíaca, por ejemplo (aunque sin quedar limitada a las siguientes) infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía

4) Enfermedades cardiovasculares, por ejemplo (aunque sin quedar limitadas a) infarto de miocardio y apoplejía

5) Enfermedades óseas y trastornos caracterizados por masa ósea reducida, tales como:

a) Osteoporosis

b) Artritis reumatoide

c) Osteoartritis.